



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUIMICA**

**PANORAMA DE LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA EN  
MÉXICO**

**T R A B A J O   E S C R I T O**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
(QUIMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO)**

**P R E S E N T A:**

**GALVAN VIDALS KAREN**



**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:  
Dra Luz Xochiquetzalli Vásquez Bochm  
Ciudad Universitaria, CD. MX 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Contenido**

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN.....  | 7  |
| INTRODUCCIÓN.....   | 9  |
| BIOTECNOLOGÍA EN SALUD.....   | 13 |
| PANORAMA MUNDIAL DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO.....                      | 19 |
| PANORAMA NACIONAL DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO.....                     | 31 |
| MARCO REGULATORIO PARA MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN<br>MÉXICO..... | 42 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                                       | 53 |
| JUSTIFICACIÓN.....  | 53 |
| OBJETIVOS.....  | 54 |
| OBJETIVO GENERAL.....   | 54 |
| OBJETIVO PARTICULAR.....  | 54 |
| MATERIALES Y MÉTODOS.....   | 54 |
| RESULTADOS.....   | 54 |
| DISCUSIÓN.....  | 79 |
| CONCLUSIONES.....   | 90 |
| REFERENCIAS.....  | 91 |

## Índice de abreviaturas

|            |   |
|------------|---|
| ACA        | Ley de Asistencia Asequible   |
| AMIIF      | Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica     |
| ANAFAM     | Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos                  |
| API        | Ingrediente Farmacéutico Activo                                     |
| BPF        | Buenas prácticas de fabricación                                     |
| CANIFARMA  | Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica                        |
| CMN        | Comité de Moléculas Nuevas  |
| CNRF       | Centro Nacional de Referencia Fitosanitaria                         |
| COFEMER    | Comisión Federal de Mejora Regulatoria                              |
| COFEPRIS   | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios       |
| CONACYT    | Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología                            |
| CPI        | Corte Penal Internacional   |
| CyT        | Ciencia y Tecnología  |
| E.U.A      | Estados Unidos Americanos   |
| ECB        | Empresas completamente biotecnológicas                              |
| FDA        | Administración de Drogas y Alimentos                                |
| FEUM       | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.                         |
| GEI        | Grandes empresas integradas   |
| I + D      | Investigación y desarrollo  |
| IES        | Instituciones de Educación Superior                                 |
| IFA        | Ingrediente Farmacéutico Activo                                     |
| IMPI       | Instituto Nacional de Propiedad Industrial                          |
| INNOVAPYME | Innovación tecnológica para las micro, pequeñas y medianas empresas |

|                |   |
|----------------|---|
| INSABI         | Instituto de Salud para el Bienestar                        |
| ITAM           | Instituto Tecnológico Autónomo de México                    |
| LATAM          | Latinoamérica, Medio Oriente y África                       |
| LGS            | Ley General de Salud  |
| MiPyMEs/MPYMES | Micro, Pequeñas y Medianas Empresas                         |
| NOM            | Norma Oficial Mexicana                                      |
| OCDE           | Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos |
| ODS            | Objetivos del Desarrollo Sostenible                         |
| OMPI           | Organización Mundial de la Propiedad Intelectual            |
| ONU            | Organización de las Naciones Unidas                         |
| PD             | Farmacodinámicos  |
| PEI            | Programa de Estímulos a la Innovación                       |
| PHSA           | Ley de Servicios de Salud Pública                           |
| PIB            | Producto Interno Bruto                                      |
| PK             | Farmacocinéticos  |
| PROINNOVA      | Proyectos en red orientados a la innovación                 |
| PYME           | Empresa pequeña o mediana                                   |
| RICMN          | Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nueva           |
| RIS            | Reglamento para Insumos de la Salud                         |
| RS             | Registro Sanitario  |
| SCJN           | Suprema Corte de Justicia de la Nación                      |
| SEP            | Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos        |
| Ssa            | Secretaria de Salud   |
| TCMA           | Tasa de crecimiento anual compuesta                         |
| TLCAN          | Trata de Libre Comercio de América del Norte                |

|       |  |
|-------|--|
| UNOPS | Oficina de las Naciones Unidas de Servicios para Proyectos |
| USPTO | Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos             |

## Índice de gráficas

|   |    |
|---|----|
| Gráfica 1. Proporción de la aplicación de la biotecnología por país. ....                                       | 21 |
| Gráfica 2. Mercado mundial de medicamentos biotecnológicos por tipo .....                                       | 23 |
| Gráfica 3. Número de empresas de biotecnología en salud por entidad federativa.....                             | 37 |
| Gráfica 4. América Latina: solicitudes de patentes por áreas de aplicación de biotecnología (1900-2017) .....   | 39 |
| Gráfica 5. Solicitudes de patentes por áreas de aplicación de biotecnología en México (1900-2017). ....         | 40 |
| Gráfica 6. Patentes concedidas a titulares mexicanos por la UPSTO en el sector biofarmacéutico, 1900-2015 ..... | 42 |
| Gráfica 7. Tiempo estimado para el desarrollo de un medicamento biotecnológico .....                            | 75 |

## Índice de figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Definición de empresas biotecnológicas a nivel mundial .....                                | 10 |
| Figura 2. Estructura de la cadena de valor en el negocio biotecnológico .....                         | 12 |
| Figura 3. Biotecnología en Salud. Fuente: Desarrollo propio .....                                     | 13 |
| Figura 4. Cadena de valor de la industria biotecnológica de la salud (modelo conceptual) .....        | 15 |
| Figura 5. Mercado mundial de medicamentos biotecnológicos geográficamente.....                        | 24 |
| Figura 6. Financiamiento en la I+D en el sector biofarmacéutico. ....                                 | 30 |
| Figura 7. Mapa de la biotecnología en salud en México .....   | 35 |
| Figura 8. Marco jurídico clásico sobre medicamentos biotecnológicos en México.....                    | 44 |
| Figura 9. Procedimiento de Atención de Solicitudes .....  | 50 |
| Figura 10. Puntos de verificación para la aprobación de un medicamento biotecnológico en México ..... | 76 |

## Índice de Tablas

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Medicamentos que generaron mayor ingreso en el mundo en dólares, 2001-2016 .....   | 19 |
| Tabla 2. Nuevos lineamientos por tipo de solicitud para los medicamentos biotecnológicos .....  | 51 |
| Tabla 3. Regulación de medicamentos biotecnológicos biocompatibles en Brasil, Argentina, Chile, Ecuador, Colombia, Uruguay y México ..... | 62 |

## **RESUMEN**

En la última década, México ha atravesado una transición farmacológica, en donde los medicamentos biotecnológicos representan los tratamientos más avanzados en contra de las enfermedades crónicas y degenerativas que podrán ayudar a la población. Sin embargo, para las autoridades sanitarias representan nuevos retos en términos de su evaluación y regulación, ya que son productos mucho más complejos, estructural y funcionalmente, que los fármacos convencionales.

Con todo lo anterior, resulta de vital importancia conocer los retos que enfrenta la biotecnología nacional aplicada al ámbito farmacéutico, para encontrar zonas de oportunidad que puedan potenciar el desarrollo de esta industria en el país. Con este objetivo se realizó una revisión sistemática de la normativa aplicable para los medicamentos biotecnológicos publicados por la agencia regulatoria nacional (COFEPRIS) consultando libros, artículos, y páginas web oficiales. Se menciona la necesidad de la evolución de la regulación en México sobre medicamentos biotecnológicos desde la década de 1990, entrando en vigor de la reforma a la NOM 257 donde nos habla en general sobre la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro, así como los criterios a considerar por parte de la Secretaría para llevar a cabo el proceso de regularización de medicamentos biotecnológicos.

Debido a la alta demanda de los medicamentos biotecnológicos para enfermedades crónico-degenerativas en México se requieren atacar las deficiencias que se tiene como Industria Biofarmacéutica, destacando algunas, se encontró que México no es un país desarrollador de moléculas nuevas para medicamentos biotecnológicos innovadores. Uno de los factores encontrados es la escasa inversión en I + D, por parte del sector privado y público en el país. Lo anterior nos vuelve susceptible a decisiones internacionales, tal es el caso de la aprobación del T-MEC, donde se enfrenta a la competencia por parte de industrias multinacionales con la desventaja de no contar con un sistema regulatorio apropiado, ni capital para el desarrollo.

También nos enfrentamos a nuevos cambios en la Industria Biofarmacéutica con la nueva vía de adquisición para el suministro de medicamentos e insumos del 2021 mediante la UNOPS, que impacta directamente a la Industria Biofarmacéutica Nacional, ya que con



esto nos enfrentaremos a la competencia de otros países en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos biocomparables, que posiblemente tengan mayor oferta y precios más competitivos. Sin embargo, es de destacar que podríamos estar colocando en riesgo la seguridad de los pacientes, por falta de controles sanitarios efectivos, y revisiones de calidad adecuada al realizar la importación de medicamentos terminados en otros países sin tener un registro en México, o conseguirlo de forma express en 5 días. Con todo lo anterior queremos resaltar que necesitamos mejorar nuestra regulación para la importación extranjera de medicamentos biotecnológicos para asegurar su seguridad, calidad y eficacia.

## INTRODUCCIÓN

En la última década en México las enfermedades crónico-degenerativas se han vuelto la primordial causa de muerte, a pesar de contar con diferentes estrategias farmoquímicas, todas estas aproximaciones se encuentran dirigidas al tratamiento paliativo de las enfermedades y no a la cura. Buscando contar con estrategias apropiadas es considerado de vital importancia que toda la población mexicana tenga acceso a los medicamentos biotecnológicos, debido a que su uso ha permitido disminuir la carga de la enfermedad y la mortalidad de las enfermedades crónico-degenerativas (Gómez-Landeros et al., 2017).

Los medicamentos biotecnológicos son moléculas desarrolladas mediante biotecnología molecular, que tienen efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, son medicamentos que tienen como objetivo ser tratamientos avanzados contra enfermedades crónico-degenerativas, siendo algunos ejemplos la diabetes, el cáncer y la artritis reumatoide (Gómez-Landeros et al., 2017).

El desarrollo de la biología molecular condujo a la creación de nuevos campos científicos como la genómica, la proteómica y la metabolómica, que dio lugar a una explosión de aplicaciones biotecnológicas tales como las vacunas que previenen muchas enfermedades infecciosas en la industria farmacéutica a principios del siglo XVIII, dando un ejemplo la viruela por E.Jenner (Martin et al., 2021).

Para que una industria sea considerada como biotecnológica requiere que por lo menos utilice una técnica biotecnológica para generar un bien o servicio y/o ejecutar actividades de Investigación y Desarrollo (I + D).

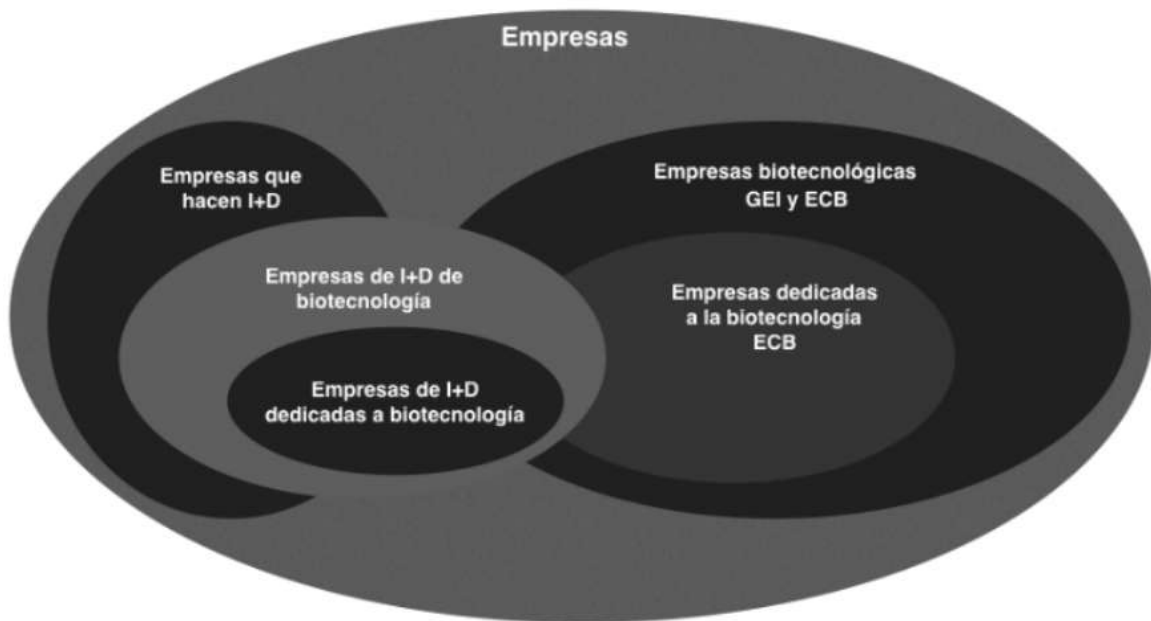
Por lo anterior es posible clasificar estas empresas como se muestra en la Figura 1 en:

- Grandes empresas integradas (GEI): Elaboran en su mayor parte funciones para el desarrollo de un producto biotecnológico ((I+D), producción, distribución y comercialización).

- Empresas dedicadas a la biotecnología, denominadas también ECB. A través de los resultados de I+D que realiza alguna universidad u hospital, desarrollan alguna aplicación comercializable. Lamentablemente, tienen la desventaja de no tener los suficientes medios para la fabricación y distribución de sus productos y servicios.

- Empresas de Investigación y desarrollo (I+D): empresa que realiza I+D en Biotecnología.

Dentro de esta categoría se encuentran: las empresas de I+D dedicadas a la biotecnología, es decir, empresas que dedican al menos el 75 % o más de su capacidad de investigación total a la I+D en biotecnología.



**Figura 1. Definición de empresas biotecnológicas a nivel mundial**

Fuente: adaptación de (Van- Beuzekom & Arunel, 2009)

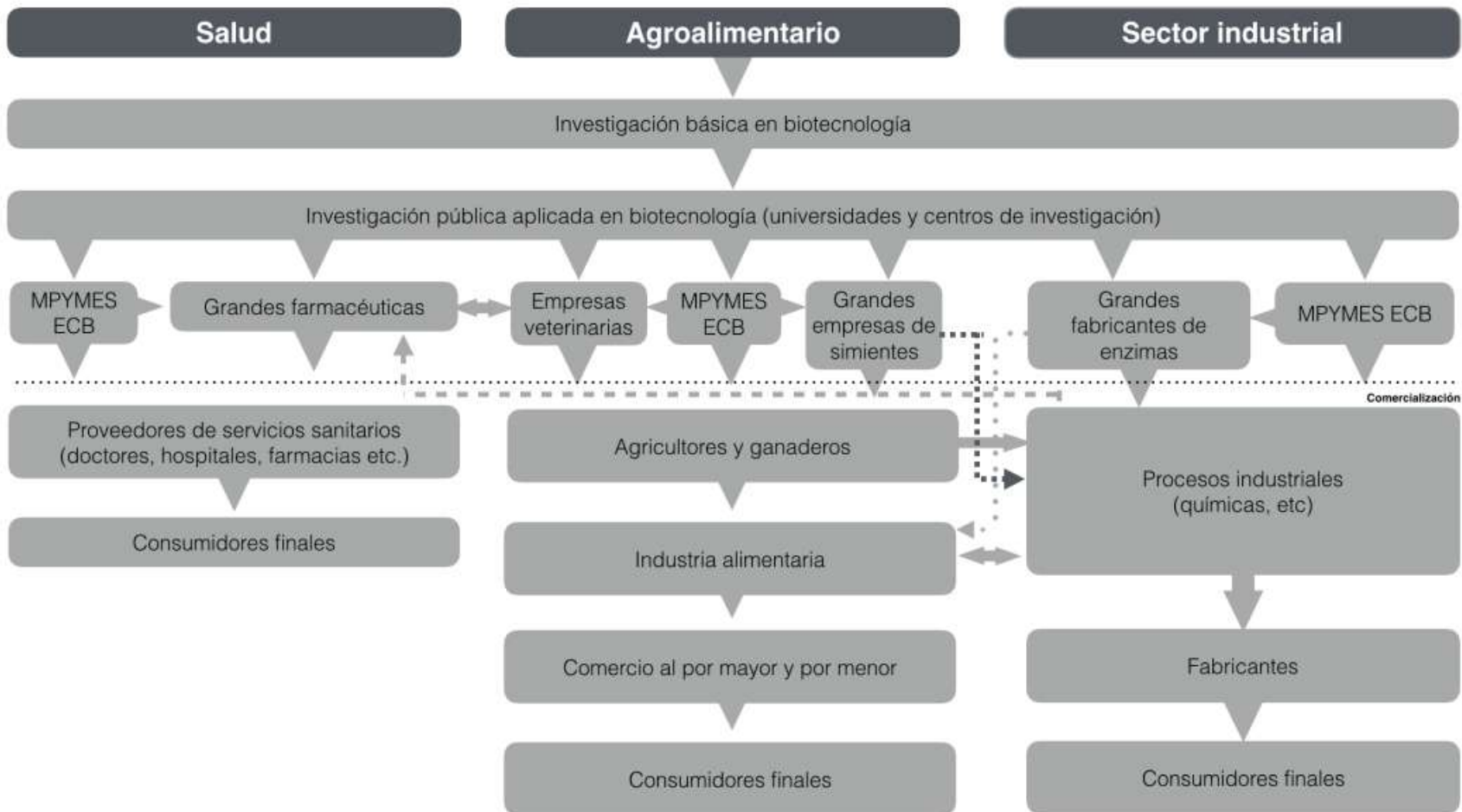
Las ECBs frecuentemente, cuando desarrollan un producto o servicio que se pueda comercializar, por licencia o incluso bajo una investigación por contrato, necesitan de variados recursos de financiamiento tales como: un fondo de capital de riesgo, una oferta pública de acción y algún acuerdo con enormes firmas integradas.

En la cadena de valor podemos destacar el vínculo entre las ECBs y las GEI que se ve fortalecido porque las ECBs suministran tecnología y servicios a las GEI, dando como

resultado bienes financieros, credibilidad e integración a la cadena de valor, siendo estos elementos esenciales para poder llevar un producto a su comercialización.

El trayecto que atraviesa un biotecnológico, un producto de este vínculo entre ECBs y las GEO, es largo como se puede observar en la figura 2. Abarcando desde su investigación hasta llegar a su distribución, a pesar de que generalmente la cadena de valor en una industria biotecnológica tiene un flujo vertical, también lo presenta horizontalmente mediante una asociación entre las ECBs con las enormes empresas y a la inversa. Incluso entre sectores existe un vínculo de abastecimiento con respecto a materias primas, servicios, insumos, etc., debido a lo complejo que es el desarrollo y la comercialización.

Enfocándonos en la aplicabilidad de la biotecnológica en la salud, las Industrias Farmacéuticas tienen la disposición de recursos a bajo costo (regularmente por programas de subvenciones), lo que posibilita que la mayoría de las ECBs permanezcan laborando de manera independiente. A su vez tienen dos vías de negocio, por un lado ciertas ECBs venden sus productos al mercado final y por otro lado otras ECBs comercializan algún servicio o tecnología en la parte media de la cadena. En variadas situaciones las GEI llegan a adquirir ECB, pero como inagotablemente se incorporan nuevas empresas a este campo, la proporción se conserva.



**Figura 2. Estructura de la cadena de valor en el negocio biotecnológico**

Fuente: The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda, OECD (COTEC, 2010)

## BIOTECNOLOGÍA EN SALUD.

La biotecnología en salud ejemplificada en la Figura 3, está encomendada a realizar análisis y estudios a diferentes organismos con apoyo de varias técnicas, sistemas biológicos, organismos vivos o sus derivados, teniendo como objetivo el desarrollo de vacunas y tratamientos para la prevención y cura de padecimientos; incluyendo métodos de diagnóstico, farmacogenómica, fabricación de dispositivos médicos, entre otras. Por lo tanto, es considerada una ciencia de vital importancia para la medicina en general y la Industria Farmacéutica (Centro de Biotecnología, n.d.).

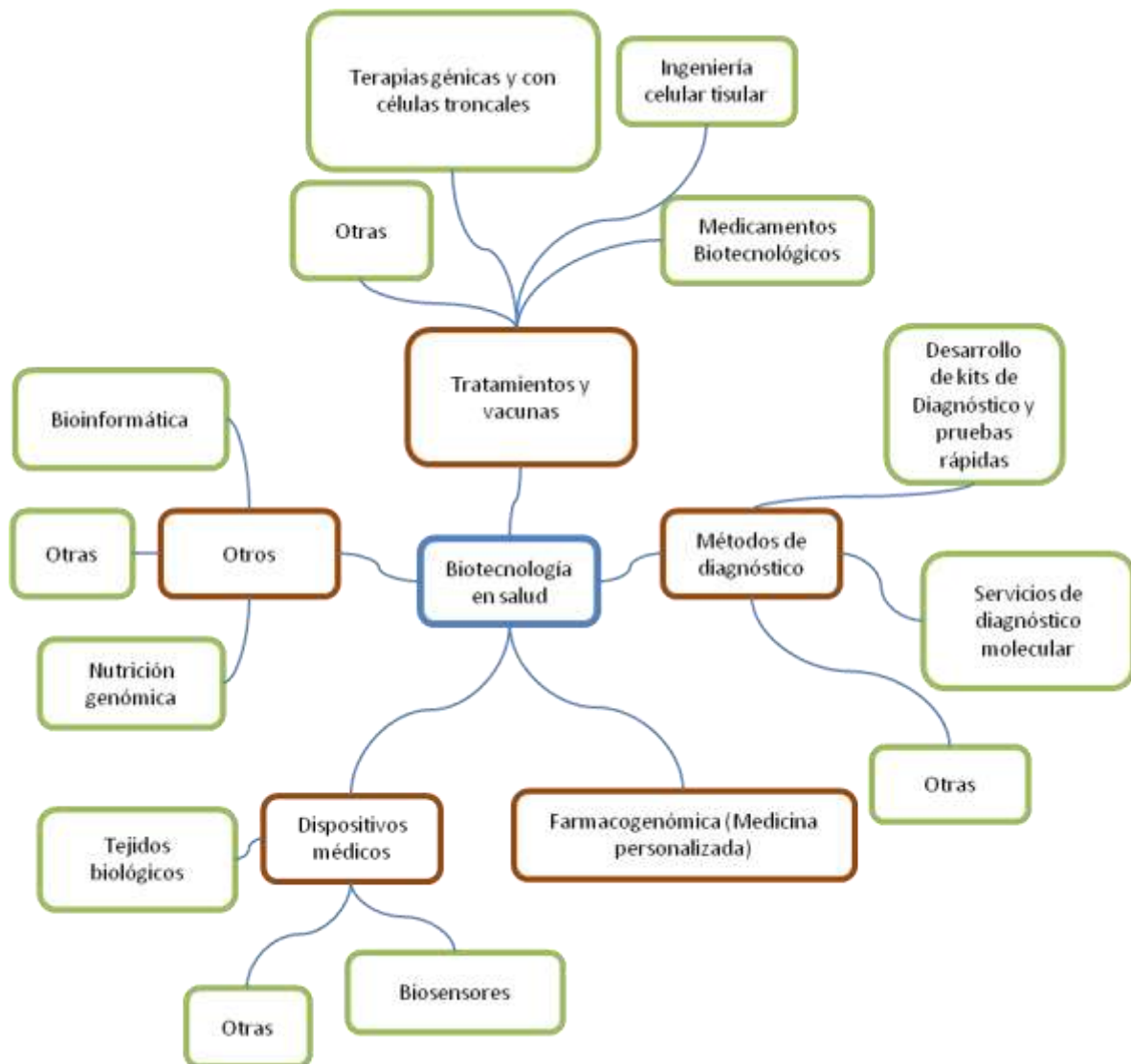


Figura 3. Biotecnología en Salud. Fuente: Desarrollo propio

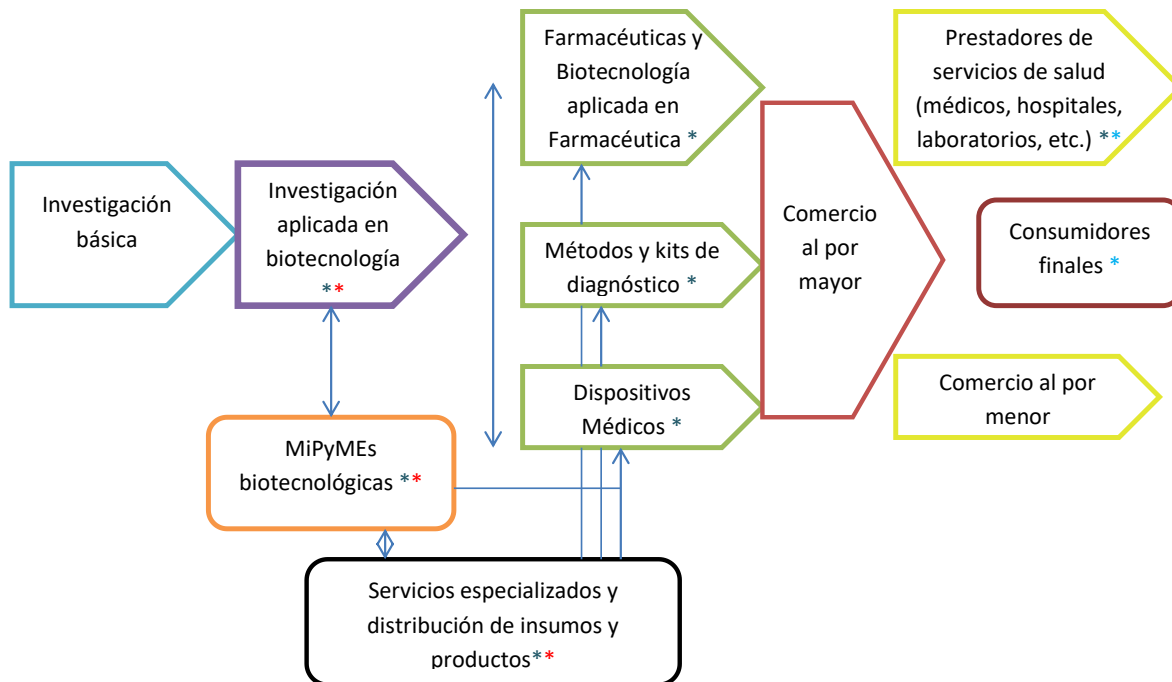
## **Cadena de valor y actores clave**

Incluyéndose en la cadena de valor de la biotecnología en salud se involucran múltiples dependencias como se muestra en la Figura 4, por ejemplo una institución científica que desarrolle funciones de investigación básica y aplicada, o también una empresa que produzca tecnología (enzimas, péptidos, anticuerpos, bioprocesos, fármacos, etc.) que se transfiera a la industria biofarmacéutica, inclusive una empresa fabricante de algún método de diagnóstico o dispositivo médico mediante un distribuidor o de manera directa.

Un ejemplo de ello fue el diseño y desarrollo de herramientas bioinformáticas en salud, investigadores del Van Andel Research Institute (VARI) establecieron un cambio de paradigma en salud, al evaluarse el uso de un modelo computacional predictivo basado en los perfiles de expresión del mRNA, de biopsias de neuroblastoma, con el objetivo de apoyar a la toma de decisiones terapéuticas, en tiempo real, para pacientes pediátricos con esta patología. Estos incluían análisis de: expresión de biomarcadores y de blancos de fármacos, actividad de las redes de señalización relacionadas con la patología y análisis de la respuesta y sensibilidad de cada fármaco disponible para el tratamiento.

Otro ejemplo fue la obtención del conocimiento sobre los mecanismos moleculares asociados al cáncer de seno HER-2 (+) que permitieron diseñar anticuerpos monoclonales unidos a compuestos tóxicos, como es el caso del Trastuzumab emtansina (conjugado con un derivado de maytansina denominado DM1) (Reguero-Reza, 2011).

Por lo anterior podemos aseverar que el fabricante puede hacer el desarrollo tecnológico interno, con apoyo de un centro de investigación, de modo que el producto que sea desarrollado se comercialice por un intermediario al vendedor minorista, es decir, una farmacia, o a un prestador de salud (doctor, hospital, laboratorio, etc.) que atienda al consumidor final. Tal fue el caso de Roche Diagnostics que ofrece sistemas y reactivos a investigadores por medio de su división de Ciencia Aplicada, a los profesionales de la salud al igual que a laboratorios a través de las divisiones *Centralized Diagnostics*, *Molecular Diagnostics* y *Near Patient Testing* (Servicio de asesoramiento externo para personal médico con casos urgentes de pacientes) y al paciente a través de las soluciones *Diabetes Care* (Alcimed, 2007).



\*Biotecnología Industrial

\*Biotecnología en salud

\*Biotecnología Agroalimentaria

**Figura 4. Cadena de valor de la industria biotecnológica de la salud (modelo conceptual)**

Como podemos observar la aplicación de la Biotecnología en la Salud se puede dividir en Farmacéutica, Métodos de diagnóstico, Farmacogenómica, Dispositivos médicos, Tratamientos y vacunas, entre otros. Pero para fines de este trabajo nos enfocaremos en los medicamentos biotecnológicos, a la que denominaremos biofarmacéutica.

Para ello es necesario saber que de acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud también llamado por sus siglas RIS se considera biofármaco a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas, que reúna condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento o ingrediente de un medicamento (Secretaría de Salud, 1998).



Asimismo, se entiende por medicamento biotecnológico a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Los biofármacos y los medicamentos biotecnológicos podrán ser:

**I. Proteínas recombinantes:** Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procarionte o eucarionte al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;

**II. Anticuerpos monoclonales:** Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunoconjugados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas;

**III. Péptidos sintéticos:** Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;

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

**V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría de Salud, conforme a los avances técnicos y científicos (Secretaría de Salud, 1998).**

En la actualidad se reconoce al medicamento biotecnológico innovador, como aquel medicamento biotecnológico que obtenga el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría de Salud. Por otro lado los medicamentos biotecnológicos biocomparables que deben cumplir con pruebas de biocomparabilidad.

Los medicamentos biotecnológicos biocomparables, son aquellos medicamentos biotecnológicos de prueba que demuestran ser biocomparables con un 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 de Salud. 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 de Salud).*

Para efectos de lo anterior, la Secretaría de Salud con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de evaluación de productos biotecnológicos determinará las pruebas de biocomparabilidad caso por caso. En el suplemento de la Farmacopea del 2021 existen 18 monografías de productos biotecnológicos (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2020) los cuáles se enlistan a continuación:

1. INSULINA, PREPARACIONES DE. INYECTABLE
2. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
3. FILGRASTIM
4. INSULINA ASPARTA
5. INSULINA BIFÁSICA ISÓFANA
6. INSULINA GLARGINA
7. INSULINA HUMANA ISÓFANA
8. INSULINA HUMANA RECOMBINANTE DE ACCIÓN RÁPIDA
9. INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
10. INSULINA LISPRO
11. INTERFERON ALFA 2
12. INTERFERON BETA-1a
13. INTERFERON BETA-1b
14. MOLGRAMOSTIM (GM-CSF NO GLICOSILADO)
15. RITUXIMAB
16. SOMATROPINA
17. VACUNA ANTIHEPATITIS A (INACTIVADA) Y ANTIHEPATITIS B (ADNr)  
ADSORBIDA
18. VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE

Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar con lotes del medicamento biotecnológico de prueba que cuenten con un certificado de análisis conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) vigente en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

Para asegurar la validez de las pruebas preclínicas, clínicas y analíticas es necesario que éstas se realicen, de manera científica, técnica, con calidad y apego a la regulación, por Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que sean capaces de demostrar su competencia técnica y cumpliendo con lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013 y en las demás disposiciones jurídicas aplicables.

Las conclusiones de las pruebas de biocomparabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento biotecnológico de prueba que se elabore de acuerdo con las consideraciones aplicables de la NOM-059-SSA1-2013, que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en las propiedades físicas, químicas y biológicas (Secretaría de Salud, 2013).

Si tenemos en cuenta la importancia que han tenido los medicamentos biotecnológicos durante la última década del 2020, debido al aumento de la población mayor de 65 años, un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas como el cáncer, el VIH / SIDA y la diabetes, podemos comprender la relevancia de los medicamentos biotecnológicos, al ofrecer varios beneficios, incluida una acción potente y altamente eficaz, menos efectos secundarios y el potencial de curar enfermedades en lugar de solamente tratar los síntomas, que han aumentado su demanda significativamente

La demanda mundial de biofarmacéuticos por producto está liderada por los anticuerpos monoclonales (mAb), estimados en \$ 82.3 mil millones de dólares (33,2 % de participación) en 2018, y se proyecta que alcance los \$ 526,008 millones de dólares para el 2025, registrando una tasa de crecimiento compuesta anual del 13.8 % entre 2018 y 2025 (Shaikh & Jaiswal, 2018).

En la tabla 1 se muestran los medicamentos que generaron mayor ingreso globalmente entre los años 2006-2016. De acuerdo a lo reportado en los últimos años la insulina se

posiciona en primer lugar, debido a su importancia para el control de la diabetes. Por otro lado, se reportaron ventas por 197 millones de dólares en el 2016 para cerca de 130 vacunas que representa 24 % del total (Tasa de crecimiento anual compuesta o TCMA promedio de 7.6 %).

**Tabla 1. Medicamentos que generaron mayor ingreso en el mundo en dólares, 2001-2016**

| Posición | Medicamento                   | 2001          | 2006          | 2011           | 2016           | TCMA        |
|----------|-------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-------------|
| 1        | Insulina/Análogos             | 3,518         | 9,721         | 19,830         | 25,597         | 10.0        |
| 2        | Humira                        | 0             | 2,045         | 7,932          | 16,078         | 23.0        |
| 3        | Enbrel                        | 808           | 4,477         | 7,886          | 9,211          | 7.0         |
| 4        | Rituxan/MabThera              | 1,005         | 3,862         | 6,772          | 7,411          | 7.0         |
| 5        | Remicade                      | 887           | 3,013         | 5,492          | 6,966          | 9.0         |
| 6        | Avastin                       | 0             | 2,364         | 5,968          | 6,886          | 11.0        |
| 7        | Herceptin                     | 478           | 3,134         | 5,922          | 6,885          | 8.0         |
| 8        | Hormona de Crecimiento Humana | 1,825         | 3,880         | 5,332          | 5,904          | 4.0         |
| 9        | Interferones (a&b)            | 3,411         | 6,647         | 9,161          | 5,634          | 2.0         |
| 10       | Eritropoyetina                | 6,698         | 9,812         | 6,366          | 5,530          | 6.0         |
|          | <b>Mercado global</b>         | <b>28,642</b> | <b>70,536</b> | <b>138,147</b> | <b>196,500</b> | <b>12.0</b> |
|          | <b>%del mercado</b>           | <b>8.1</b>    | <b>12.2</b>   | <b>17.7</b>    | <b>24.1</b>    |             |

Fuente: Hardman&co, 2017

## PANORAMA MUNDIAL DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO

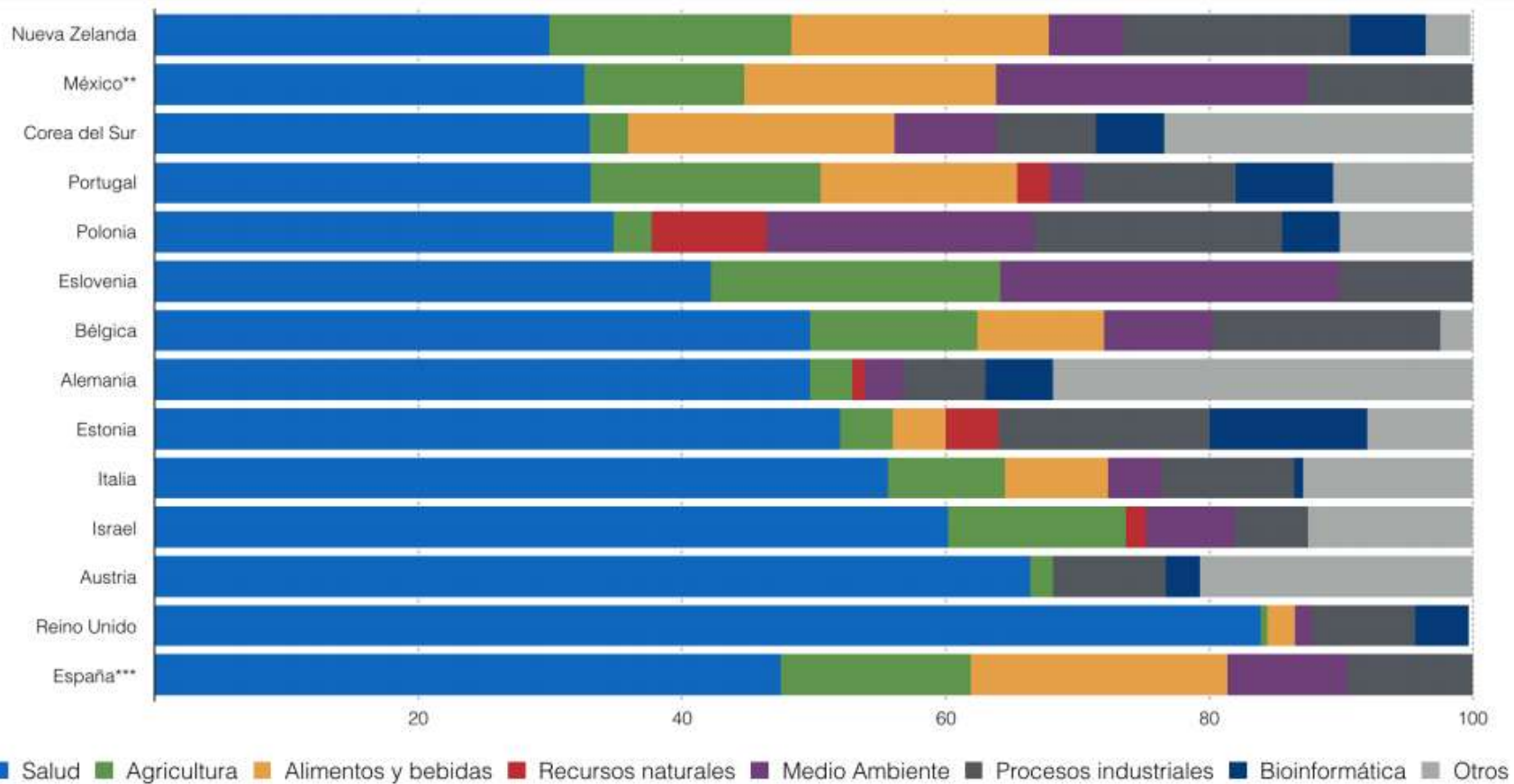
Acorde con lo reportado por la OCDE en el 2016 (Gráfica 1), se expone el uso de la biotecnología con relación a la salud observando a Reino Unido en primer lugar con un 84 %, seguido de Austria, Israel, Italia, Estonia con porcentajes de 66 %, 60 %, 56 %, 52 % respectivamente. Mientras que Alemania y Bélgica, su porcentaje es cercano al 50 %. Entre las prácticas más habituales del uso de esta biotecnología se encuentra: el medio ambiente, los alimentos y bebidas, la agricultura y finalmente los procesos industriales, la distribución variará entre un país a otro. (Leyva-Flor, 2017). Sin embargo los porcentajes se han basado

en el apoyo por parte del gobierno en I+D, lo cual tiene impacto en el TCMA que nos permite observar en términos de inversión las ganancias obtenidas sobre un período dado.

Por ejemplo, el TCMA del sector de la biotecnología en el Reino Unido entre 2015 y 2020 fue del 6,9 % debido a que la medicina y la tecnología médica se están desarrollando rápidamente en este país. Se esperaba que los ingresos de la industria de la biotecnología aumentaran en un 6,7 % de 2020 a 2021 a 13,8 mil millones de euros. Después de la salida de Gran Bretaña de la Unión Europea, el gobierno se ha centrado en las industrias de la ciencia y la investigación para impulsar la economía. Estimándose que el aumento de las inversiones gubernamentales en investigación y desarrollo (I + D) sea especialmente beneficioso en los próximos años. En 2019, el número total de empresas de biotecnología en el Reino Unido fue de 996 (IBISWorld, 2021).

Por otro lado Alemania, tuvo un TCMA en el sector de la biotecnología del 10 % durante el período comprendido entre 2013 y 2018. Los estudios realizados en el campo de los medicamentos biotecnológicos han aumentado significativamente en los últimos cinco años. Esto ha llevado a un aumento significativo de los ingresos generados por los medicamentos biotecnológicos y la participación del sector en el mercado farmacéutico (IBISWorld, 2018).

Como último ejemplo tenemos a Italia, su valor en la industria de la biotecnología ha aumentado con el desarrollo en tecnología, así como con la investigación académica e industrial en los últimos años. El número de empresas biotecnológicas italianas alcanzó las 641 en 2018, y la facturación aumentó un 16 % entre 2014 y 2018, superando los 13.600 millones de dólares. Con aproximadamente 4.317 empleados en investigación en biotecnología, las inversiones en I + D han alcanzado los 2 mil millones de dólares. Como en otros países, la biotecnología está más desarrollada en los campos de la medicina y la salud en Italia, en comparación con otros sectores, y constituye 320 de las 641 empresas de biotecnología en total. El ingreso total del mercado biotecnológico italiano en 2019 fue de 13.5 mil millones de dólares, lo que representa un crecimiento de ingresos del 11.8 % entre 2015 y 2019 (SelectUSA, 2019).



Último año disponible por país. Lo que incluye cada categoría no es homogéneo para todos los países en función de que la información se recopila bajo distintas categorías.

\*\*México: Salud incluye salud acuícola y animal

\*\*\*Los datos de España se ajustaron pues presentaban el 148.1%

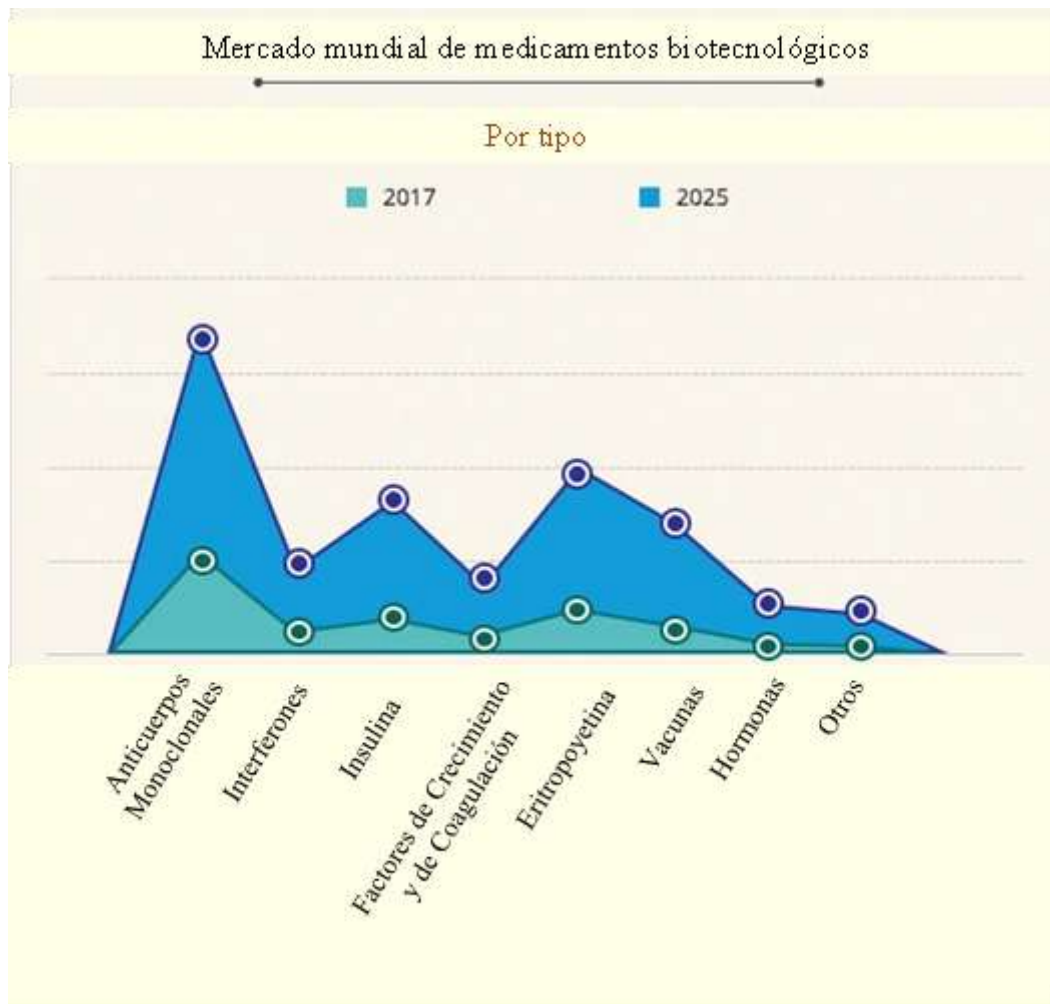
**Gráfica 1. Proporción de la aplicación de la biotecnología por país.**

Fuente: Desarrollo a partir de cifras de "Key Biotech Indicators" (OECD, 2016)

Los altos costos asociados con el desarrollo de medicamentos biotecnológicos y su amenaza de fracaso son factores que se prevé que frenarán el crecimiento del mercado mundial de medicamentos biotecnológicos. Según cifras de BIOPHARM el precio de venta (\$ / g) de los medicamentos biotecnológicos generalmente disminuye al aumentar el volumen de producción. El interferón de Biogen, un medicamento biotecnológico de pequeño volumen, se vende a 2940 dólares / g. Los medicamentos biotecnológicos de gran volumen, como la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), se suelen vender entre \$ 40 y \$ 60 / g.

Además, el costo de las operaciones unitarias depende, según se informa, del organismo de origen. Los costos de procesamiento son más bajos (14 a 19 % del total) para un producto derivado de *Escherichia coli* recombinante o *Streptomyces* y significativamente más altos (40 % del total) para un producto de cultivo de células de mamífero ( Mirasol, 2021). Por el contrario, se prevé que las economías emergentes, como India y China, brinden lucrativas oportunidades de crecimiento a los actores clave involucrados en la expansión comercial en el mercado mundial de medicamentos biotecnológicos durante el período de pronóstico (Martin et al., 2021).

El mercado mundial de medicamentos biotecnológicos está segmentado según el tipo, la aplicación y la región. Según el tipo, el mercado se divide en anticuerpos monoclonales, interferones, insulina, factor de crecimiento y coagulación, eritropoyetina, vacunas, hormonas y otros (Gráfica 2). Por aplicación, se clasifica en oncología, trastornos sanguíneos, enfermedades metabólicas, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, inmunología y otras. Por regiones, se analiza en América del Norte, Europa, Asia-Pacífico y LATAM (Figura 5).

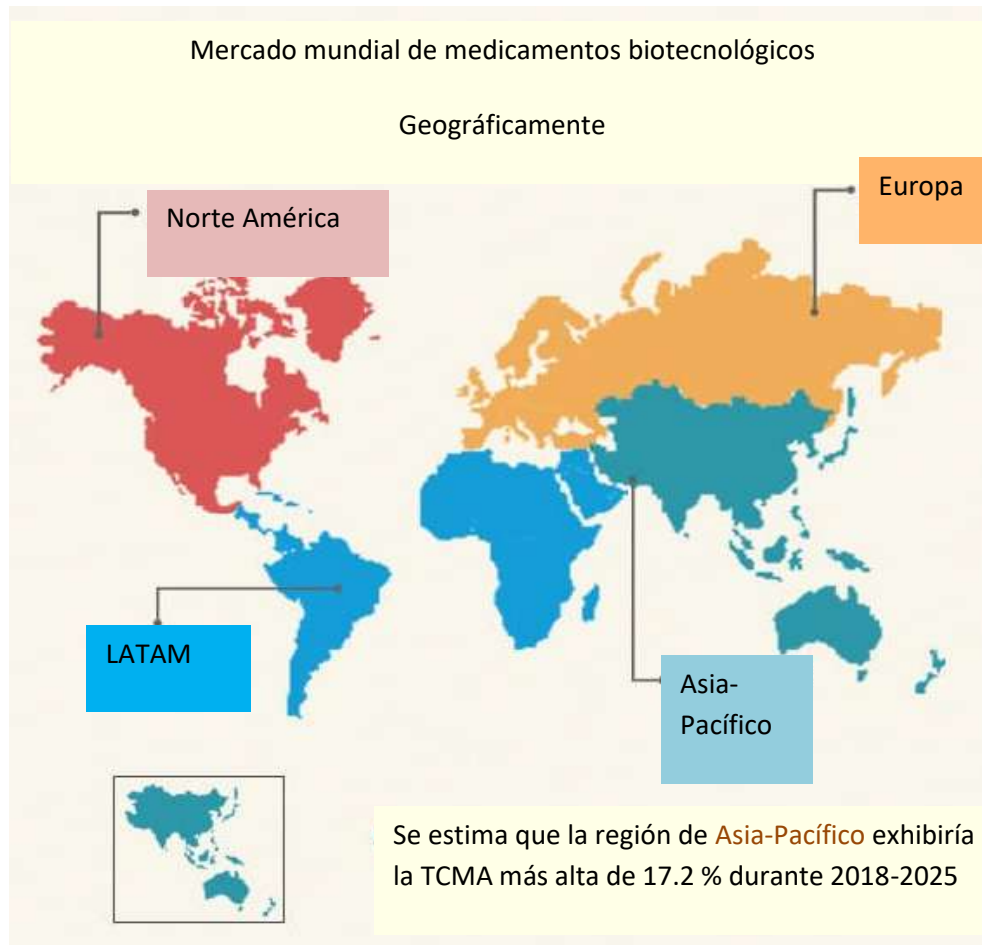


**Gráfica 2. Mercado mundial de medicamentos biotecnológicos por tipo**

Fuente: Market Research Report, (Shaikh, S & Jaiswal, P. 2018).

El segmento de anticuerpos monoclonales dominó el mercado mundial de biofármacos en 2017, como se observa en la gráfica 2, esto se debió a la amplia adopción de estos medicamentos para tratar enfermedades crónicas, como el cáncer. Se espera que el mercado global de anticuerpos monoclonales crezca de 89.652,58 millones de dólares desde 2020 a 153.693,39 millones de dólares para fines de 2025. Además, también se prevé que el aumento de la I + D con respecto al desarrollo de biofármacos oncológicos impulse el mercado biofarmacéutico de anticuerpos monoclonales, para el 2025 (Intrado GlobeNewswire, 2021).





**Figura 5. Mercado mundial de medicamentos biotecnológicos geográficamente**

Fuente: Market Research Report, (Shaikh, S & Jaiswal, P, 2018)

Se espera que el aumento del enfoque de los proveedores en los mercados emergentes, como Asia-Pacífico y LATAM, impulse el crecimiento del mercado. Se prevé que la región de Asia y el Pacífico experimente un crecimiento significativo en el futuro, debido al aumento de la inversión en I + D, al aumento de la adopción y disponibilidad de biofármacos para el tratamiento de enfermedades y al aumento de la concienciación sobre el diagnóstico de enfermedades. Además, esta región presenta notables oportunidades para los capitalistas de riesgo e inversores, porque los mercados desarrollados están comparativamente saturados (Shaikh & Jaiswal, 2018).

También pueden entrar al mercado versiones no innovadoras de estas macromoléculas, llamados **biocomparables**, lo que se traduce en un cambio de cuotas de mercado (IMS

Health, 2016), la revisión de las estrategias de las empresas y la atracción de nuevos actores del mercado biofarmacéutico. Debido a los menores costos de investigación y desarrollo y al aumento de la competencia, los biocomparables ofrecen una alternativa de menor costo a las costosas terapias innovadoras.

Al utilizar biocomparables, los sistemas de atención médica pueden ampliar el acceso de los pacientes, ofrecer más opciones de tratamiento a los médicos y tener una nueva herramienta para controlar los crecientes gastos de atención médica (IMS Instituto de Informática Sanitaria, 2016). En general, las empresas han realizado grandes inversiones para competir en el mercado de la Biofarmacéutica. Como un ejemplo de ello fue Pfizer en el 2017 invirtió dentro su programa de investigación y desarrollo 2,000 millones de dólares para generar 5 medicamentos biotecnológicos biocomparables (Coronel, 2017).

Estos desarrollos también se reflejan en los actores industriales de este mercado. Si bien no existe un sistema de clasificación de empresas activas en este mercado, se puede distinguir entre grandes empresas farmacéuticas, empresas biotecnológicas, empresas de genéricos, nuevos entrantes y empresas de países emergentes. Las grandes compañías farmacéuticas son compañías como Pfizer, Merck y J&J, que originalmente se enfocaron en medicamentos desarrollados químicamente y ahora apuntan al mercado biofarmacéutico.

En el mercado biofarmacéutico, también existen empresas biotecnológicas, como Amgen, cuyo foco ha estado en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos, ya sean inicialmente medicamentos innovadores y en una fase posterior medicamentos biocomparables. Las empresas de genéricos, empresas que originalmente se centraban en genéricos, también han entrado en el mercado de biocomparables (por ejemplo, Sandoz). Los nuevos participantes son nuevas empresas biotecnológicas, como Celltrion y Samsung Bioepis. Empresas de países emergentes, como Biocon y Dr. Reddy's, son empresas en economías de rápido desarrollo (Moorkens et al., 2017).

Con un total de \$ 228 mil millones de dólares en ventas globales en 2016 (Troein, 2017), los medicamentos biotecnológicos representan una participación creciente del mercado farmacéutico mundial. Dado que muchos de estos medicamentos biotecnológicos se enfrentan a la pérdida de la protección de patentes y otros derechos de exclusividad, un

ejemplo de esto fue el surgimiento del **Tratado entre México, Estados Unidos y Canadá (T-MEC) rigiendo el comercio en América del Norte**, imponiendo **estándares de propiedad intelectual más altos** en la región. En el cuál existirá una compensación por el tiempo que tarde la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en aprobar nuevos medicamentos. Bajo el T-MEC, pueden aplicarse las siguientes condiciones y limitaciones para el ajuste:

- Limitar el ajuste a una sola patente para cada medicamento con registro sanitario,
- Requerir que el ajuste se apoye en el primer registro sanitario otorgado en el país al medicamento, y
- Topar el ajuste a 5 años, y topar cualquier ajuste adicional a 2 años.

Más adelante se retomará este punto debido a que tuvo un gran impacto en la Industria biofarmacéutica mexicana ( McKenzie, 2020).

### **IMPORTANCIA DE LA IMPORTACIÓN DE API.**

De acuerdo a la definición de la OMS, un API se define como cualquier sustancia utilizada en un producto farmacéutico terminado, que tenga como meta el desarrollo de una actividad farmacológica o que proporcione algún efecto directo en el diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad de un paciente que para fines prácticos consideraremos a los biofármacos como un API para el desarrollo de un medicamento biotecnológico. (World Health Organization, 2011)

Es por ello que China es uno de los principales productores de API, en el 2019 exportó 37,000 millones en productos farmacéuticos, siendo un 81 % correspondiente de API cuyo destino principal son empresas europeas y estadounidenses. Junto con India representan el 70 % de los medicamentos genéricos enviados a E.U.A y el 80 % de los medicamentos genéricos enviados a la Unión Europea, debido a que India es uno de los grandes proveedores de medicamentos biotecnológicos biocomparables del mundo. Mientras que

América Latina por lo general se abastece de Europa y E.U.A (Organización Mundial del Comercio, 2020)

## **FINANCIAMIENTO DE LA I+D**

La facultad innovadora de una empresa radica en la coordinación de la organización, de modo que se identifiquen los estímulos y el financiamiento para mejorar eficientemente su función y favorecer el progreso económico.

Un sistema de innovación cuenta con una gama de organismos concretos y estímulos ajustados a cada ámbito, como son: promoción de la generación de conocimiento, la producción y comercialización de productos con alto contenido y un mayor esfuerzo tecnológico por parte de las empresas, dónde generalmente se encuentra la financiación para subsidiar esos estímulos. (Solleiro et al., 2014).

La accesibilidad de tener una inversión privada en un proyecto de investigación al igual que en el desarrollo aplicado dependerá de los componentes del proyecto, por lo que la contribución de los fondos públicos es una de las opciones para universidades y centros de investigación. Dentro de los principales financiamientos públicos se encuentran los otorgados por: PYME en los anuncios para adquisición de fondos públicos para la innovación, PEI el cuál se administra por CONACYT por su modalidad de INNOVAPYME, destinado únicamente a los proyectos o propuestas que el solicitante sea de una empresa de este tipo donde se exponen propuestas de manera vinculada o individual con CPI, IES o ambos y PROINNOVA, modalidad especializada meramente en proyectos y propuestas con enlace de por lo menos dos CPI o dos IES o uno de cada uno.

Acorde con la evidencia del CONACYT en el 2014 los apoyos financieros que se otorgan a empresas en los programas a lo largo del periodo 2009-2013 incremento a más de 40 millones de pesos, destacando que, por inconvenientes administrativos de la empresa, no se propusieron proyectos para el 2011 y para el 2012, aun cuando se presentaron, no lograron obtener la aprobación de alguna propuesta (CONACYT, 2017).

Mientras que en el 2018 E.U.A lideró el gasto mundial en I+D con 496,000 millones de dólares (26 % del total mundial) y China ocupó un 2do lugar, con un 21 % (408,000

millones de dólares). China ha aumentado su gasto en I+D rápidamente desde 2000, con una media anual del 18 %. Con estos números observamos que México invierte muy poco en investigación y desarrollo considerando que logren la aprobación de su propuesta (FORBES, 2018).

Encontramos un caso ocurrido entre el periodo de los años 2009-2013 donde el grupo de investigación entre Laboratorios MYN y un grupo de investigación en el Instituto de Biotecnología de la UNAM expuso 51 proyectos, a CONACYT dentro de los cuales 30 fueron aceptados en coordinación, en cuanto la filial expuso 11 proyectos y solamente seis se sometieron a cooperación. Los medios, el empeño suplementario del Laboratorio y sus socios tecnológicos permitieron instaurar una plataforma tecnológica para la creación de remedios terapéuticos incorporando los antígenos para el desarrollo de nuevos fáboterápicos (anti-venenos), sistemas de diagnóstico y desarrollos de principios activos de nuevos medicamentos.

Logrando integrar una unidad de transferencia de tecnología, con el objetivo de adquirir tecnologías desarrolladas en universidades y CPIs, basada en la plataforma tecnológica de producción de proteínas recombinantes. El desarrollo de este proyecto se ha planeado en varias etapas, elaboración de plan de transferencia de tecnología, transferencia de la documentación técnica, asesoría y capacitación en los procesos de producción y los métodos de análisis, elaboración de bancos celulares maestros y de trabajo, evaluación de bancos y el escalamiento del proceso y la producción. El Laboratorio MYN se encuentra como división de lo que hoy se conoce como Laboratorio Silanes siendo una compañía que tiene una posición líder en el mundo al ser el único laboratorio que tiene dos productos aprobados por la FDA que se venden en E.U.A; uno para picaduras de alacrán o de escorpión y el otro para mordedura de serpiente (Silanes, 2019).

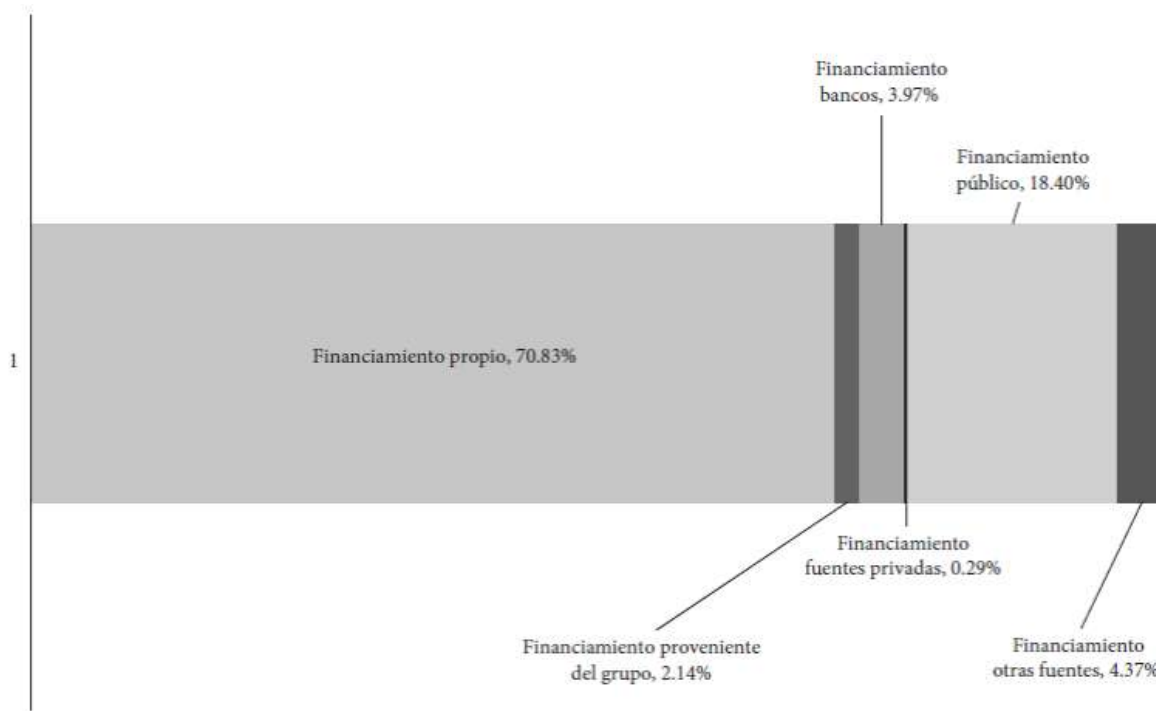
La entrada de convocatorias con carácter biotecnológico impulso la interacción con la academia uniendo las competencias en cuanto al conocimiento y potencial productivo de la empresa con la habilidad científica de la universidad promoviendo nuevas posibilidades de innovación e invención. Uno de los obstáculos a los que se enfrenta no sólo el Laboratorio analizado sino en general las empresas cuyo modelo de negocios se fundamenta en la innovación es el escalamiento industrial; los resultados de la investigación universitaria en

general, pueden tomar diversos caminos ya sea su divulgación por medio de publicaciones científicas incluso en las primeras etapas del descubrimiento o bien pueden optar por el mecanismo de protección a través de las patentes. Por lo tanto, se requiere habilitar una línea de transición entre la fase de investigación y la transferencia para obtener desarrollos tecnológicos cercanos al mercado.(Calderón-Martínez et al., 2016).

De acuerdo con la Encuesta de relevamiento de actividades de biotecnología, realizada en el marco de la Red Temática CONACYT “Convergencia del conocimiento para beneficio de la sociedad” en el sector biofarmacéutico la principal fuente de financiamiento de los proyectos en México son los recursos propios de las empresas que participan en el sector (Oliver & Stezano, 2018).

No obstante, la figura 6 resalta la importancia que el financiamiento del sector público tiene para la realización de investigaciones de este tipo; cerca de 20 % de los recursos utilizados para realizar investigación biotecnológica proviene de recursos del gobierno.

A su vez, se destaca la muy pobre participación del sector bancario en la generación de inversiones productivas; tan sólo el 4 % de la inversión del sector biotecnológico proviene de financiamiento bancario. Lo cual contrasta de forma importante con lo que ocurre a nivel internacional, donde el desarrollo de nuevas tecnologías en este sector se basa en la inversión de grandes capitales provenientes del sector financiero (Morales-Sánchez & Díaz-Rodríguez, 2019).



**Figura 6. Financiamiento en la I+D en el sector biofarmacéutico.**

Fuente: Elaboración con base en la *Encuesta de relevamiento de actividades de biotecnología*, realizada en el marco de la Red Temática CONACYT “Convergencia del conocimiento para beneficio de la sociedad”.

Los datos sobre capacidades, dinámica y rendimiento sectorial de la biofarmacéutica mexicana se enmarcan en un contexto de bajo gasto en I+D y deficientes resultados de innovación. México gastó 0.53 % de su PIB en CyT en 2015. En la actualidad, el marco jurídico nacional en la materia obliga al sector público de los tres niveles de gobierno, a realizar un gasto mínimo del 1 % del PIB nacional mismo que se destinara a las actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico (Montes-Sánchez, 2009).

Este porcentaje es más bajo que el de países latinoamericanos con población y tamaño territorial similar, como Brasil (1.08 %) y Argentina (0.63 %); muy inferior a la de sus países vecinos del TLCAN E.U.A (2.79 %) y Canadá (1.71 %) y al promedio de la Unión Europea (1.96 %) (Morales-Sánchez et al., 2019).

## **VENTAS MUNDIALES MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS**

A nivel mundial, la venta de medicamentos biotecnológicos en 2016 fue de 263 mil 700 millones de dólares, y este segmento aumentó a una tasa de crecimiento anual compuesta

(TCMA) del 3,7 %. Los productos del segmento de biotecnología están dirigidos principalmente a enfermedades oncológicas, Alzheimer, cardiovasculares, diabetes, esclerosis múltiple y artritis.

América del Norte es el mercado más grande (hasta un 45 %), seguido de otros países desarrollados de Europa y Asia. En América Latina, el mercado de anticuerpos monoclonales tuvo un valor de ~ 7 000 millones de dólares en 2016 y se estimaba que crecería a una tasa compuesta anual de 3.89 %. En LATAM, México es el segundo mercado más grande después de Brasil. Este mercado en crecimiento también está respaldado por marcos regulatorios específicos, por ejemplo, el mercado de los E.U.A, que se encuentra regulado por la Food and Drug Administration (FDA), que ha establecido programas acelerados para la aprobación de medicamentos, especialmente biotecnológicos debido a su aplicabilidad a las necesidades de salud insatisfechas.

## **PANORAMA NACIONAL DEL SECTOR BIOFARMACÉUTICO**

Nuestra Ley General de la Salud por sus siglas LGS recalca en los artículos 2 y 27, la disponibilidad así como el acceso adecuado a los medicamentos como un factor fundamental del derecho a la protección de la salud, establecido en el artículo 4 constitucional el cuál integra curar una enfermedad y la prevención. Es aquí donde el entorno físico-social del ser humano adquiere una nueva relevancia dentro de este derecho. Siendo una nueva concepción de la salud, implicando una mayor protección para el ser humano, así como un mayor compromiso administrativo y económico por parte del gobierno.

Hoy en día los medicamentos biotecnológicos y los medicamentos químicos tradicionales poseen diferencias con respecto a la normativa jurídica para la regulación en materia de evaluación, aprobación y monitoreo. Es por ello por lo que se vuelve relevante el conocer nuestra intervención como país dentro del campo biofarmacéutico.

Como se ha platicado al momento, es indispensable destacar que al ser medicamentos más complejos tanto funcional como estructuralmente, para las autoridades sanitarias representan nuevos retos en términos de regulación y evaluación (Montiel, 2004).



El área de oportunidad se centra en delimitar los requisitos que serán aplicables no solo en los medicamentos biotecnológicos innovadores sino en los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Cuando se cuente con regulaciones para ambos tipos de medicamentos biotecnológicos (innovadores y biocomparables), puede exponerse que es un país completo en función del marco jurídico. Lamentablemente pocos países lo han logrado y México tiene mucho camino por recorrer para adaptarse a las nuevas regulaciones.

México ha iniciado un avance hacia el desarrollo de medicamentos biotecnológicos, y dentro de las principales empresas en territorio nacional, se encuentran:

### **Silanes**

Se fundó en 1943, la cual tiene una planta en Toluca. Como compañía se destaca por tener mercados con E.U.A, Honduras, Brasil y Nicaragua. Su laboratorio está certificado por las entidades regulatorias de distintos países como ANVISA de Brasil, INVIMA de Colombia, AEMPA de España y EMA de la Unión Europea.

En el año 2012 la compañía de Silanes comunico que realizaría una inversión de 16.8 millones de dólares para la expansión de la capacidad de I+D de su planta de producción. Se estima que, para los próximos años, Silanes construya 3 nuevas plantas de producción. Hasta el momento tiene 4 divisiones de negocios:

- Biotecnológicos- En dónde se desarrollan anti-venenos contra las picaduras y mordeduras de animales ponzoñosos.
- Farmacéuticos- se compone por más de 100 productos para diferentes áreas terapéuticas, como diabetes, dolor, cardiovascular, etc.
- Diagnóstico- se ocupa de la detección de enfermedades como hepatitis, hipotiroidismo congénito (TSH), cólera, VHI, malaria, etc.
- Farmacoquímicos- Nuevos químicos.

El Instituto Bioclon Silanes, división biotecnológica de la empresa, genera antivenenos únicos a nivel mundial, siendo la primera compañía en Latinoamérica en obtener la autorización por parte de la FDA para comercializar un medicamento en Estados Unidos.

También cuentan con productos diferenciados en las áreas de diagnósticos y de nutracéuticos (Silanes, n.d.).

### **Probiomed**

Compañía mexicana orientada a la investigación, desarrollo, manufactura y comercialización de productos de biotecnología y farmacéuticos para la salud. Cubre especialidades médicas tales como medicina familiar, medicina interna, endocrinología, cardiología, neurología, psiquiatría, otorrinolaringología, ginecología, traumatología, nefrología, oncología y hematología, principalmente.

El impacto en México de una compañía como PROBIOMED, capaz de ofrecer medicamentos biocomparables a un costo reducido ha posibilitado a las entidades de salud gubernamentales aumentar el número de pacientes tratados a la vez de generar ahorros tanto a las instituciones como al bolsillo de los pacientes. Un ejemplo claro es el de la eritropoyetina; un medicamento biotecnológico usado para pacientes que sufren anemia por insuficiencia renal crónica (IRC) y por quimioterapia (Probiomed, n.d.).

### **Teva Pharmaceutical Industries**

Es una de las principales compañías en el desarrollo de medicamentos genéricos e ingredientes farmacéuticos activos; su línea de negocios se divide en productos genéricos y productos de patente para el sistema nervioso central, salud femenina, enfermedades respiratorias, enfermedades oncológicas y tratamientos para el dolor. Entre estos se encuentra el Lipegfilgrastim, una nueva opción de tratamiento para la neutropenia con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

En México, Teva tiene una planta de manufactura, ubicada en Zapopan, Jalisco que cuenta con tecnología de última generación y capacidad para producir diversos formatos farmacéuticos; entre ellos, sólidos orales (Teva, n.d.).

### **PiSA Farmacéutica**

Es una empresa 100 % mexicana, fundada en 1945 desarrollando productos y servicios integrales para los segmentos de salud pública y privada en México, Estados Unidos, Latinoamérica y el Caribe.

Grupo PiSA, ha desarrollado medicamentos para la diabetes desde hace más de 25 años. Su Insulina Glargina®, fue el primer Medicamento Biotecnológico Biocomparable en obtener su registro sanitario en México (2015). Otro logró fue el desarrollo Interferón beta 1b para el tratamiento o de evento clínico sugestivo de esclerosis múltiple (Síndrome clínicamente aislado), Esclerosis múltiple remitente recurrente y Esclerosis múltiple secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico marcado en los dos últimos años. Y el Rituximab para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de bajo grado, granulomatosis con poliangitis de Wegener, poliangitis microscópica.

Poseen una Planta de Biotecnológicos en la Colonia de la Zona Industrial, Guadalajara, Jalisco. Para la preparación de Soluciones Inyectables y Polvos Liofilizados para Soluciones Inyectables (Grupo PiSA, 2018).

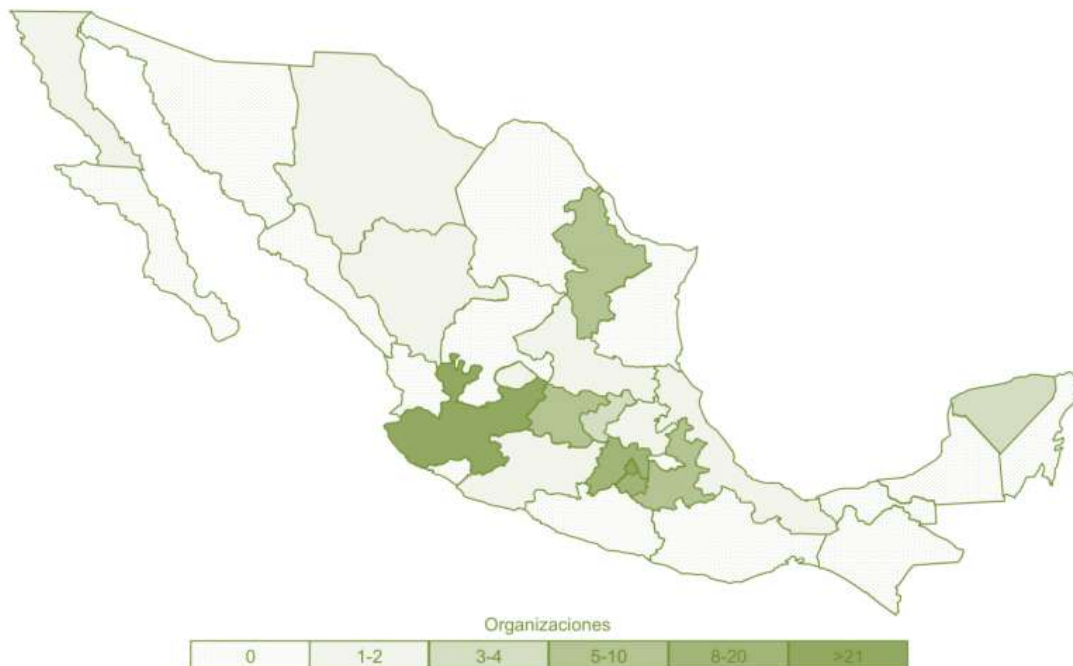
### **Landsteiner Scientific**

Se fundó la compañía en el año de 1998, dedicándose a la investigación, desarrollo, fabricación, distribución y comercialización de productos para la salud. La serie de medicamentos que actualmente maneja incluye: genéricos intercambiables, prescripción, OTC, alta especialidad y biotecnológicos. Landsteiner Scientific se encuentra trabajando en 8 proyectos biotecnológicos con la finalidad de ser una opción terapéutica para el control de enfermedades crónico-degenerativas y cáncer. Dentro de las cuales se encuentran el Desarrollo de Tecnologías de ADN recombinante hacia la fabricación de biomedicamentos y el Escalamiento de procesos biotecnológicos para la fabricación de medicamentos biocomparables (Pérez-Zazueta & Quiriga-Gibran, 2013).

Podemos observar que la mayoría son empresas consolidadas y con tradición en el país, con inversión mexicana y que en la mayoría de los casos se dedica a realizar elaboración de medicamentos biocomparables.

Continuando con la aplicación biotecnológica en salud en México, se descubrió que por lo menos 196 empresas reportadas tenían relación con actividades de biotecnología sanitaria. Lamentablemente cerca de dos terceras partes de ellas no se tiene información del tamaño que posee, del resto de ellas, un 15.8 % son microempresas, un 6.6 % son pequeñas, el 9.7 % son medianas y finalmente el 10.7 % son grandes los cuales poseen filiales de farmacéuticas transnacionales.

En la figura 7 se representa la biotecnología en salud en México y en la gráfica 3 las empresas encontradas por entidad federativa descritas, podemos apreciar que estas se concentran en su mayoría en la CDMX con 100 empresas, siguiendo Jalisco, el Estado de México, Morelos, Guanajuato y Puebla. Retomemos el hecho que en varios casos, en especial las empresas grandes y medianas, tienen en una o en distintas entidades federativas sus instalaciones de producción, y sus oficinas corporativas en la Ciudad de México.



**Figura 7. Mapa de la biotecnología en salud en México**

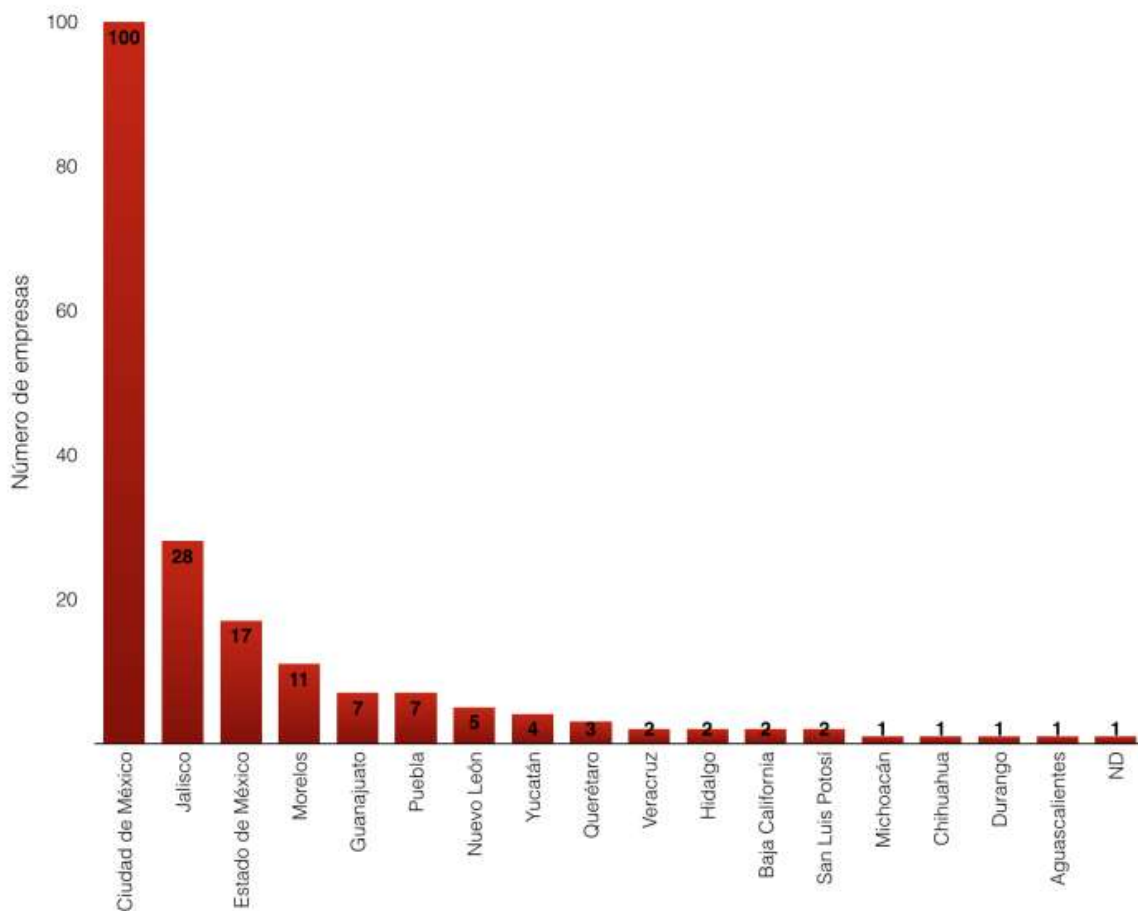
Se realizó la búsqueda de financiamiento por parte del sector público a la investigación y desarrollo del sector biofarmacéutico encontrado algunos proyectos en biotecnología

sanitaria que se enlistan a continuación, entre paréntesis se muestra la organización que desarrolla el proyecto y la entidad federativa donde se ubica.

- Pruebas de potencia y preescalamiento de una vacuna recombinante bivalente contra la enfermedad de Newcastle e Influenza Aviar (IASA-Ciudad de México).
- Investigación y desarrollo tecnológico para la fabricación industrial en México de un anticuerpo monoclonal clave Y02-Ak desde el gen hasta el medicamento validado preclínicamente (Probiomed-Ciudad de México).
- Desarrollo Farmacéutico de un sistema de liberación prolongada para un péptido inhibidor de fusión (Enfuvirtida T20), como terapia anti-VIH; con impactos económicos potenciales para el sector salud (Innovare R&D- Ciudad de México).
- Creación de vacuna contra influenza (Liomont-Ciudad de México).
- Producción de vacuna contra newcastle en células transgénicas de alfalfa para uso en salud animal (Unima Soluciones Naturales-Jalisco)
- Solución oftálmica de aplicación tópica, constituida por un anticuerpo monoclonal antiangiogénico (ranibizumab) incorporado a un sistema de liberación nanotecnológico (qusomes), dirigida al tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad (Pharmacos Exakta-Jalisco)
- Desarrollo de una plataforma diagnóstica para la detección cuantitativa de alteraciones genómicas en pacientes con leucemia aguda (Genyka Diagnóstico-Morelos)
- Pruebas finales de vacunas recombinantes con inmunopotenciadores para incrementar la respuesta inmune de las aves contra la enfermedad de Newcastle (IASA-Puebla).
- Sistema diagnóstico de riesgo para cáncer de mama y ovario: su utilidad para evaluar respuesta farmacológica (Genyka Diagnóstico-Morelos).
- Desarrollo de vacuna "diva" polivalente contra influenza aviar h5n2-h7n3 en tejido vegetal y su producción bajo parámetros industriales (Viren-Querétaro).
- Desarrollo de nuevos productos tópicos biorgánicos para el tratamiento de micosis cutáneas superficiales de humanos por acción de fitomoléculas presentes en extractos vegetales (GBS Global-Coahuila).

- Innovación de un anticuerpo anticitocinas (VEGF) para su utilización en cáncer de mascotas (CICESE licenció su tecnología a una empresa-Baja California).
- Desarrollo de sistemas nanobiotecnológicos para la obtención de antioxidantes de consumo humano, de alta efectividad (Nanoingredientes Bioactivos-Coahuila)

En algunos casos los centros públicos de investigación transfieren estos desarrollos a la industria o en su caso fue desarrollado por contrato por alguna empresa, para su posterior comercialización (Escalante-Leyva, 2017).



**Gráfica 3. Número de empresas de biotecnología en salud por entidad federativa**

Por otra parte al evaluar, la industria farmacéutica trasnacional, encontramos que se resume en empresas importadoras de productos que han reducido su presencia al mínimo requerido para atender sus actividades de mercadeo y, en algunos casos, acondicionamiento del producto como resultado de la eliminación en la norma de la exigencia para el titular del

registro del medicamento de tener una planta en el país para que pudiera comercializarlo; el llamado “requisito de planta” fue suprimido del Reglamento de Insumos para la Salud en 2008 durante el gobierno de Felipe Calderón (Secretaría de Gobernación, 2008).

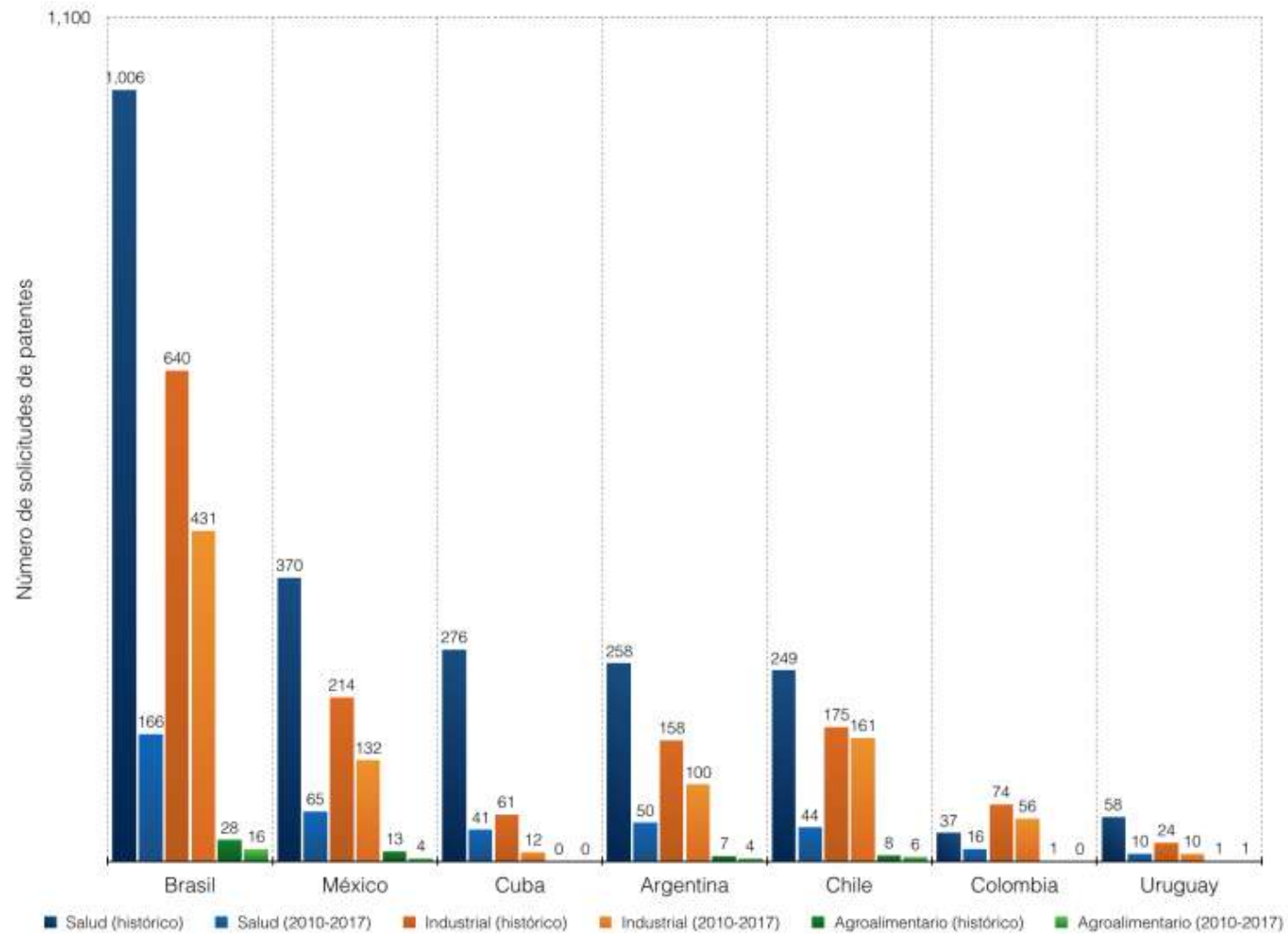
Este requisito se implementó gradualmente para no afectar a la planta productora nacional. La eliminación del requisito de planta permite importar a México medicamentos elaborados por laboratorios que no están establecidos en territorio mexicano. Esto contribuye a incrementar la competitividad en el sector y reducir costos en productos, aunque esto afecte directa o indirectamente a los trabajadores de dichas plantas, como consecuencia el despido e incluso cierre de distintas plantas que operan en Territorio Mexicano.

Esto se realizó con el supuesto de que por falta de competencia los laboratorios locales vendían en el país medicamentos más caros que los ofertados en el extranjero. Por ejemplo, en materia de antirretrovirales, esenciales para combatir el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que produce el sida, los costos locales de esas medicinas son dos o tres veces mayores al promedio observado en otros países en desarrollo (Bruciaga, 2018).

## **PATENTES.**

El papel de las patentes tiene relevancia como incentivo para la innovación debido a que en los países avanzados la protección industrial alienta la innovación, pero en las naciones en desarrollo, y en particular en las de más bajo ingreso, estas medidas inhiben y retrasan su capacidad imitativa. Tal situación se presenta en el campo de la salud, con importantes consecuencias sociales siendo éstas la demora de obtener un tratamiento oportuno de una enfermedad crónico-degenerativa.

México se destaca al ser uno de los países latinoamericanos con mayor número de patentes en la región de LATAM con 370 solicitudes después de Brasil que es el país con más patentes solicitadas “1006” (Gráfica 4) (IMPI, 2017). En la gráfica 4 se presenta la distribución de las solicitudes de las patentes de acuerdo con el campo de aplicación: industrial, salud y agroalimentario acorde a los datos obtenidos en la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). Las cuáles se representan en barras naranjas, azules y verdes respectivamente con base a la transversabilidad de la biotecnología.

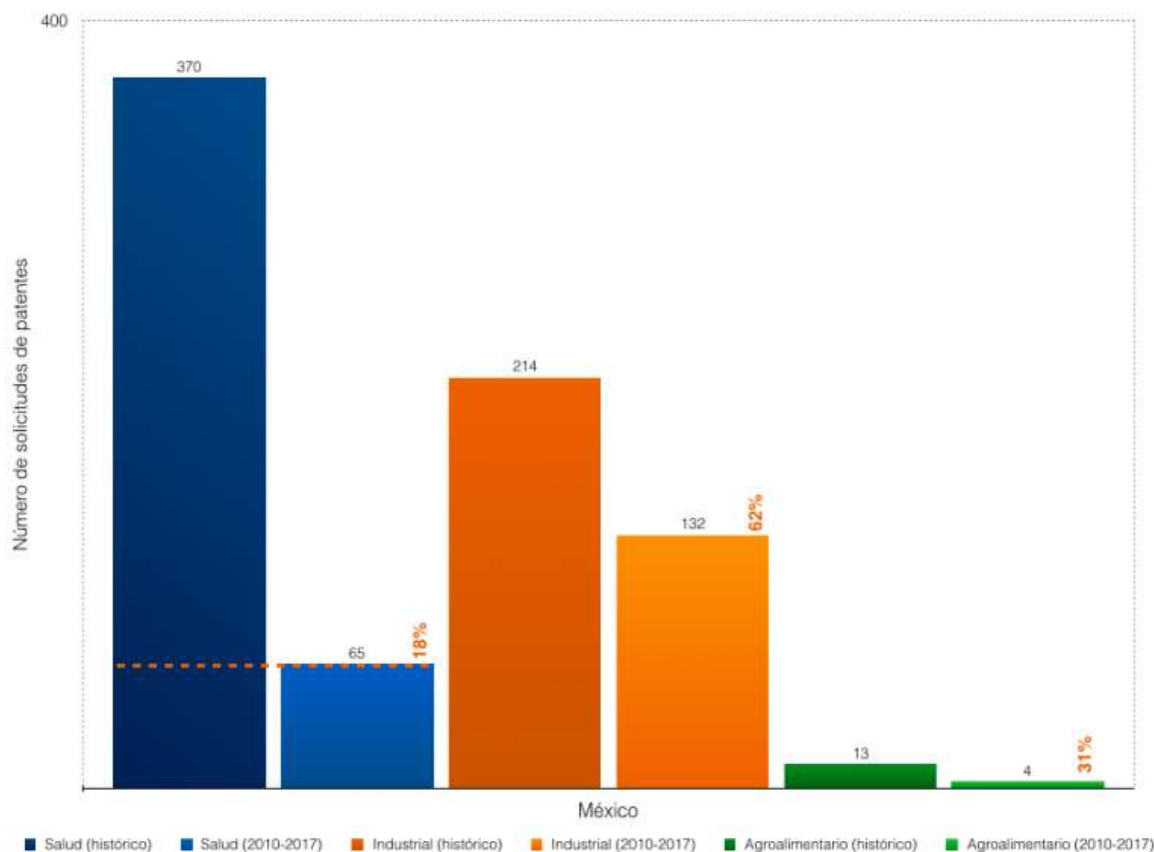


**Gráfica 4. América Latina: solicitudes de patentes por áreas de aplicación de biotecnología (1900-2017)**

Fuente: Desarrollo propio a partir de cifras obtenidas en PatentScope de OMPI. <https://ethic.com.mx/docs/estudios/Panorama-Biotecnologia-Mexico.pdf>



En la gráfica 5 se muestra el histórico de solicitudes de patentes que se consignan en la OMPI de residentes en México. Tal y como se observa, se protegen las invenciones con aplicabilidad a la salud, mientras que las solicitudes han disminuido en un 62 % para las solicitudes en aplicación industrial desde el 2010 al 2017. En tanto la aplicación agroalimentaria, su cifra es minúscula del 31 % durante el mismo período.



**Gráfica 5. Solicitudes de patentes por áreas de aplicación de biotecnología en México (1900-2017).**

**IMPI, 2017**

Entre los noventa y la primera década del nuevo milenio las patentes concedidas en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) fueron marginales, como se observa en la Gráfica 6. Se incrementó la actividad inventiva entre los años del 2012- 2014, con una suma de 40 patentes, que equivale al 42.7 % de patentes generadas en todos los años evaluados. El origen de los autores es diverso, siendo el predominante con un 44 % firmas independientes, 42 % instituciones y universidades, 7 % a individuos e igualmente 7

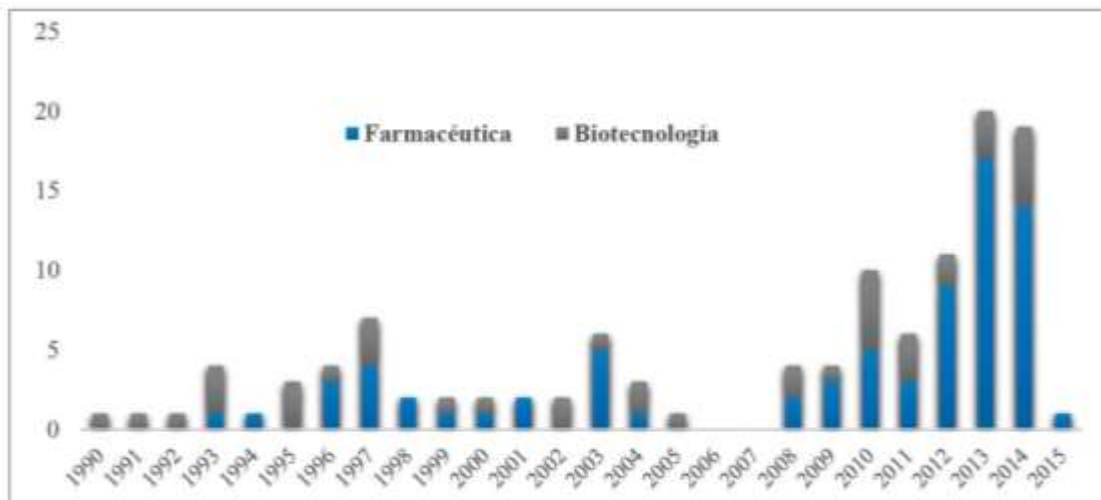
% a co-patentes o mixtas (empresa- individuo, empresa-institución) (Guzmán & Pérez-Méndez, 2020).

**México actualmente posee un sistema de vinculación entre el IMPI y la COFEPRIS, conocido también como el sistema linkage**, para las patentes relacionadas con el proceso de aprobación de medicamentos, el cuál fue promulgado el 19 de septiembre del año 2003.

Este sistema se estableció en el Artículo 47 Bis del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial (RLPI) y en el Artículo 167 Bis del RIS. De acuerdo a estos artículos, el sistema se implementó en una edición especial de la gaceta oficial de la propiedad industrial que se publicó por parte del IMPI llamada Patentes Vigentes de Medicamentos Art. 47 bis del RLPI (La Gaceta de Medicamentos), la cual se basa en una lista de patentes concedidas ordenadas por principio activo. En esta lista se incluye el número de patente, nomenclatura o forma de identificación en la patente del principio activo, el nombre químico de la sustancia, el titular de la patente y otras observaciones. Las solicitudes de patente en trámite no son susceptibles de ser incorporadas en La Gaceta de Medicamentos. Y esto para evitar que la primera otorgue un registro sanitario inadvertida -e indebidamente- sobre medicamentos que cuentan con una patente vigente, provocando su violación al no observar que estaban protegidos (AMIIF, 2017).

En paralelo del conocido Orange Book, publicación similar a cargo de FDA, la publicación de una patente concedida en La Gaceta de Medicamentos no radica en una organización o empresa titular de los derechos, ya que en México es emitida por el IMPI como la autoridad en materia de patentes, y la publicación no está vinculada a un producto farmacéutico o medicamento específico registrado, sino a un principio activo mediante su Denominación Común Internacional, también llamada DCI (o INN, del inglés *International Nonproprietary Name*).

Pero las patentes de medicamentos biotecnológicos, pueden escoger incorporarse en La Gaceta de Medicamentos y la caracterización de la molécula activa debe ser suficientemente clara como para poder determinar que corresponde con la descripción del INN. Hasta la fecha, alrededor de 89 patentes de medicamentos biotecnológicos han sido publicadas en la gaceta (12 % de las publicadas).



**Gráfica 6. Patentes concedidas a titulares mexicanos por la UPSTO en el sector biofarmacéutico, 1990-2015**

## **MARCO REGULATORIO PARA MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO**

México ha atravesado por un extenso camino para obtener la regulación en materia de medicamentos biotecnológicos. Comenzando al término del decenio de 1990 en el cual se habían incorporado reformas legales con la finalidad de regular los medicamentos biotecnológicos innovadores, retomando el hecho de que en ese momento ya se encontraban en el mercado internacional.

No es de sorprenderse que el primer medicamento biotecnológico que entro al mercado fue la insulina humana recombinante por parte de universidades de E.U.A, la cuál es una proteína que fue elaborada en el año de 1978. Fue entonces que los investigadores vieron la oportunidad para que a partir de la modificación genética de un plásmido, la transformación y la expresión de la bacteria (*Escherichia coli*) crearan la primer empresa biotecnológica a nivel mundial.

En 1980 se patento “el proceso de elaboración de quimeras moleculares biológicamente funcionales”, por lo que la empresa emergente se asoció con una compañía farmacéutica teniendo como objetivo comercializar y aprobar su medicamento contando con la

autorización de la FDA, alcanzándolo en el año de 1982, de ese modo surgió la Industria Biofarmacéutica.

Regresando con México, la LGS se reformó en 1997 para considerar a los productos biotecnológicos en general (refiérase a los artículos 282 bis 1 y 2). Lamentablemente, la reforma fue muy deficiente porque no se dirigía únicamente a medicamentos, al contrario era dirigido a cualquier tipo de productos, ya sea de alimentos, plaguicidas e insumos para la salud.

Esto dio pauta para que se reestructurará la RIS, para lo cual se introdujeron los artículos 81, 177 y 178. Aunado de que ahora se tenía una definición para biofármaco y por ende biomedicamento. Al igual que la regulación requerida para la evaluación, aprobación y la liberación de lotes.

También se incorporó el sistema general para estudiar caso por caso, el cual se dio a la previa presentación de los “estudios in vitro o clínicos que señale la Secretaría. Vale la pena recalcar que es una guía para las diferentes áreas con asociación a la regulación de tecnologías avanzadas, abarcando la biotecnología agrícola. Este esquema permitió la aprobación de más de 170 medicamentos biotecnológicos en México.

Durante ese tiempo, aún existían patentes sobre medicamentos biotecnológicos que continuaban en vigor y no se tenía un serio planteamiento a nivel global del ascenso del mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente (actualmente llamados biocomparables), tengamos en cuenta el acelerado avance de la tecnología y el mercado. Lo que conllevó a que en el 2004, E.U.A y la Unión Europea comenzarán a discutir formalmente el escenario y un año después la Unión Europea adoptó múltiples directrices determinadas que le concedieran un liderazgo total en la materia. Posteriormente se generó un evidente interés por parte de otros países por disponer de un mercado nacional de medicamentos biotecnológicos autónomo.

Con este panorama internacional, México entabló en 2007 variados foros de discusión dentro del Congreso, que notificaron un procesamiento legislativo que culminaron en 2009 en la reforma de la LGS y se incluyó el artículo 22 bis que establecía los principios o bases

generales del mercado nacional de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente, en la cual la ley nombro como biocomparables.

Al tener este cambio legislativo en el 2009, nos convertimos nacionalmente en los líderes regulatorios en el tema, dado que únicamente la Unión Europea contaba con la expedición legislativa especial para los medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente. No obstante, toda ley emitida por el Congreso exige un reglamento que impulse con mayor detenimiento los procedimientos y requisitos para ejecutar lo que la ley establece en términos globales. Y tomaría otros dos años un intento regulatorio que se manejaría en 3 etapas sucesivas (Figura 8).



**Figura 8. Marco jurídico clásico sobre medicamentos biotecnológicos en México.**

(Se conforma por la RIS y la LGS, para su formación requirió la participación de las autoridades).

Resaltemos que, a comparación de las leyes que son expedidas por el Congreso, los reglamentos son expedidos por el poder ejecutivo, es decir por el presidente, pero soportado por sus numerosas unidades administrativas, incorporando a las Secretarías de Estado y los órganos descentralizados de estas. En esta circunstancia, el procedimiento regulatorio lo promovió la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), siendo el órgano descentralizado de la Secretaría de Salud que gestiona en México el esquema de aprobación de medicamentos.

Como primer paso, COFEPRIS organizó consultas durante meses para los dos primordiales participantes en el mercado de medicamentos, con el fin de pactar las reformas que se plantearían ante la RIS. Por una parte, se reunió a la Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM), la cual es una asociación de medicamentos de entrada subsecuente, siendo mayoritariamente de pertenencia nacional. Al mismo tiempo, se convocó a la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF), es una asociación de medicamentos innovadores que reside transnacionalmente. Con estas dos asociaciones juntas surgió un primer anteproyecto de reformas.

En el segundo paso, el texto acordado en consecuencia fue sujeto a un proceso de revisión y consulta pública ante la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER). Dentro de un plazo de 10 meses se obtuvieron 31 comentarios y posicionamientos de distintos sectores, introduciendo despachos legales, empresas farmacéuticas, fundaciones y asociaciones, tanto internacionales como nacionales. Con esto apareció un segundo anteproyecto de reformas.

Concluyendo con el último paso, el texto examinado fue remitido a la Consejería Jurídica del Ejecutivo Federal, que es la etapa preliminar para la firma del Presidente de la República. Este paso demoró un poco más de cinco meses, durante este tiempo se volvió a contar con diferentes posiciones, buscando concertar un texto que pudiera contribuir a la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), que unifica a toda la industria.

Al final se alcanzó el objetivo y el 18 de octubre de 2011 el Presidente firmó el Decreto de Reformas al RIS y se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 19 de octubre de 2011. La Academia Nacional de Medicina de México asistió al procedimiento de disputa de las reformas al RIS, montando 2 seminarios importantes.

El primer seminario se llevó a cabo el día 15 de abril de 2010 en conjunto con el ITAM titulándose como “Medicamentos biotecnológicos en México: oportunidades y desafíos”. Contando con la asistencia de varios funcionarios del más elevado nivel de la COFEPRIS, al igual que consultores internacionales y destacados investigadores nacionales.

Por otro lado, el 2do seminario fue realizado el día 26 y 27 de agosto de 2010, titulado “Medicamentos biotecnológicos: agenda jurídica pendiente para México”, fue planificado colectivamente con la AMIIF y la SCJN, dispuso con la colaboración de ministros y magistrados del poder judicial, expertos del Consejo de Salubridad General, funcionarios del más elevado nivel de COFEPRIS, funcionarios del IMPI e investigadores de diferentes universidades nacionales (Silva, 2012).

El 16 de febrero de 2015, la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS, dio a conocer la entrada en vigor de la reforma a la NOM 257, con lo cual fueron aprobados para su uso en México los denominados medicamentos biotecnológicos biocomparables. Esto permitió que México se colocara a la vanguardia en América Latina en este tema, siendo el primer país en contar con un marco jurídico moderno y claro para las autorizaciones de biotecnológicos innovadores y biocomparables.

Con lo anterior y a partir de un mes después de la publicación de la NOM-257-SSA1-2014 publicada el 11 de diciembre del 2014 por el Diario Oficial de la Federación, México posee una normativa regulatoria para los medicamentos biotecnológicos donde se establecen los lineamientos, criterios y procedimientos necesarios para la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos, control de fabricación, regularización y protocolo de ensayos clínicos.

Las normas aprobadas que aplican en el 2021 para los medicamentos biotecnológicos son:

- Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.
- 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-SSA1-2015, 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-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.

- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia (García-Correa, 2015).
- Por otro lado México fue uno de los primeros países en América Latina en implementar una normatividad específica para el desarrollo de medicamentos biocomparables que representan una gran alternativa para los tratamientos de las enfermedades más comunes en México ya que reducen el costo de sus tratamientos. Su normativa se basa en lo siguiente: Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.
- 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-SSA1-2015, 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-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de fármacos.
- 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.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.



Se han establecido o modificados diferentes leyes y reglamentos:

- Ley General de Salud: artículo 222 (7 de mayo de 1997).
- Reglamento de Insumos para la Salud: artículos 87 y 167 (4 de febrero de 1998).
- Adición a la Ley General de Salud: artículo 222 Bis (11 de junio del 2009).
- Reforma a la Ley General de Salud (marco general para medicamentos biotecnológicos y biocomparables; 19 de octubre del 2011).
- Reglamento de moléculas nuevas (febrero del 2012) (Espinosa-Morales et al., 2013).

Hasta el momento se tiene la estructura que compone el marco regulatorio para la evaluación, aprobación y monitoreo de medicamentos biotecnológicos. Los cuáles para su aprobación se presentan primero ante el Comité de Moléculas Nuevas (CMN), donde serán estudiados en el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológico (SEPB). Por lo tanto, el medicamento biotecnológico en evaluación será presentado como producto en desarrollo o producto terminado, acorde con lo siguiente:

**Producto en desarrollo:** Son aquellos medicamentos que se encuentran en etapa de investigación y desarrollo, y solo pueden ser evaluados por el SEPB. Las recomendaciones vertidas en las reuniones con el SEPB, en la modalidad de producto en desarrollo son independientes de la evaluación como producto terminado, por lo que, al concluir la etapa de desarrollo, deberá dar cumplimiento a las reuniones correspondientes como producto terminado.

**Producto terminado:** Son aquellos medicamentos que cuentan con sus etapas de investigación y desarrollo concluidas, relacionadas con solicitudes de Prórroga, Modificación y Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos. Las opiniones vertidas en las reuniones con el SEPB y/o CMN no son vinculatorias para la autorización de los trámites.

### ***MODALIDADES DE REUNIÓN PARA PRODUCTO TERMINADO***

Los medicamentos biotecnológicos son evaluados en diferentes modalidades de reunión, como se describen a continuación:

**a) Reunión ante el SEPB y posteriormente reunión ante el CMN.**

| Tipo de trámite    | Descripción  |
|--------------------|--|
| Registro sanitario | Medicamentos Biotecnológicos Innovadores sin registro a nivel internacional por Agencias reconocidas por la COFEPRIS*<br>Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables sin registro a nivel internacional por Agencias reconocidas por la COFEPRIS*<br>Otros Medicamentos Biotecnológicos, que por sus características determine la Secretaría |

**b) Reunión conjunta ante el SEPB y CMN**

| Tipo de trámite  | Descripción   |
|--|---|
| Registro sanitario                                     | Medicamentos Biotecnológicos Innovadores autorizados por Agencias reconocidas por la COFEPRIS*<br>Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables autorizados por Agencias reconocidas por la COFEPRIS* |
| Modificaciones a las condiciones de registro sanitario | Calidad<br>Seguridad y eficacia **  |

\* *Agencias reconocidas por la COFEPRIS: son aquellas Autoridades sanitarias extranjeras con las que se tiene acuerdos de equivalencia. Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de*

*Productos Terapéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS; precalificados por el Programa de Precalificación para Medicamentos y Vacunas de la Organización Mundial de la Salud o Agencias Reguladoras miembros del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (Secretaría de Gobernación, 2020).*

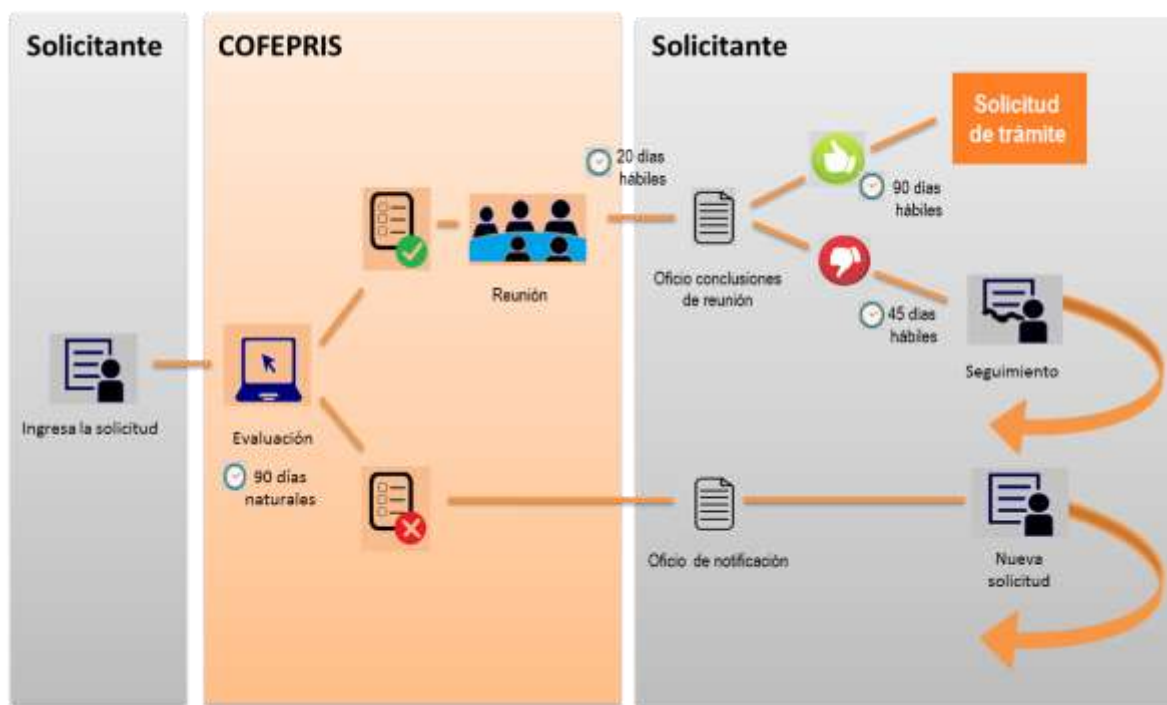
*\*\* A consideración de la Secretaria de Salud, dependiendo de la modificación pueden ser evaluados en la modalidad*

**c) Reunión ante el SEPB.**

| Tipo de trámite                | Descripción   |
|--------------------------------|---|
| Prórroga de registro sanitario | Aquellas mencionadas en el numeral 5.1.4 y en el Único Transitorio de la NOM-257- SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos |

(COFEPRIS, 2016)

En la figura 9 se muestra el procedimiento de atención de los diferentes tipos de trámites.



**Figura 9. Procedimiento de Atención de Solicitudes**

## COFEPRIS, 2016

### Nuevos lineamientos por tipo de solicitud para los medicamentos biotecnológicos.






El 28 de junio de 2016, había iniciado actividades el grupo de trabajo de moléculas nuevas, conformado por COFEPRIS y CANIFARMA para el análisis de las áreas de oportunidad y posibles soluciones en el tema; gracias a lo cual se generaron los nuevos Lineamientos del CMN, y el Check list por modalidad.


Los nuevos lineamientos tienen como objetivo establecer los elementos a considerar para definir si un fármaco o medicamento considerado molécula nueva debe ser evaluado en el CMN de manera presencial o no presencial (CANIFARMA, 2017).

Ahora existirá la opción de “reunión” no presencial, dependiendo del tipo de solicitud, en la que el solicitante deberá entregar a COFEPRIS, la información que acredite y respalde la calidad, seguridad y eficacia del producto sin tener que comparecer ante el Comité, como en la presencial. Sin embargo; esta opción no es para todos, como se presenta en la Tabla 2

**Tabla 2. Nuevos lineamientos por tipo de solicitud para los medicamentos biotecnológicos**

| Tipo de solicitud   | Modalidad  | Reunión    |               |
|---|--|------------|---------------|
|   |  | Presencial | No presencial |
| Nuevo registro a nivel mundial  | Aquel fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en el país   | ✓          |               |
| Nuevo registro en México (medicamento con autorización emitida por otro país) | 1. Aquel fármaco o medicamento que cuenta con todos los requisitos para ser registrado en México y que fue previamente evaluado por las agencias internacionales de: Australia, Canadá, EMA, EU y Suiza. |            | ✓             |

|                                  |  |   |   |
|----------------------------------|--|---|---|
|                                  | 2. Aquel fármaco o medicamento que cuenta con registro por una o más agencias sanitarias internacionales diferentes a: Australia, Canadá, EMA, EU y Suiza.   |    |   |
| Nueva combinación en dosis fijas | 1. Nueva combinación a dosis fija: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Con fármacos registrados en México de manera individual</li> <li>b. Con al menos un fármaco ya registrado en México de manera individual</li> <li>c. Con ningún fármaco ya registrado en México de manera individual</li> </ul> |    |   |
|                                  | 2. Nueva combinación a dosis fija registrada en alguna de las Agencias Sanitarias: Australia, Canadá, EMA, EU y Suiza  |   |  |
| Nueva indicación terapéutica     | 1. Cuando el solicitante ya tiene registrada la nueva indicación en las Agencias Sanitarias: Australia, Canadá, EMA, EU y Suiza.   |   |  |
|                                  | 2. El medicamento no cuenta con registro para la nueva indicación por alguna de las  |  |   |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | agencias de: Australia, Canadá, EMA, EU y Suiza.   |   |  |
|  | 3. Medicamento que no cuenta con registro por una o más Agencias Sanitarias Internacionales: Australia, Canadá, EMA, EU y Suiza. |  |  |

Fuente: CANIFARMA

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existe una baja inversión en salud y en desarrollo, lo cual aunado a la baja atención en el cumplimiento efectivo de leyes de propiedad intelectual, genera incertidumbre en el sector privado en México, lo que disminuye las posibilidades de generación de nuevas moléculas innovadoras que ayuden a resolver la problemática en salud en el país.

La Regulación Nacional comparada con la Internacional, en materia de medicamentos biotecnológicos, no logra adaptarse a los acelerados cambios tecnológicos, por lo que requerimos de una armonización regulatoria tomando como base los resultados que se obtuvieron por parte de las demás agencias regulatorias, entre las más representativas se encuentran FDA y EMEA. Permitiendo así, esclarecer los tópicos referentes a la evaluación, aprobación y monitoreo de medicamentos biotecnológicos biocomparables.

### **JUSTIFICACIÓN**

Dado el alto nivel de gasto en salud asumido directamente por pacientes, no es sorprendente que el promedio de acceso a medicamentos innovadores sea tan bajo. Es probable que la situación empeore en el futuro cercano. Es por ello por lo que el tener la posibilidad de producir medicamentos biotecnológicos a menor costo, logré el adecuado acceso y uso de medicamentos, que son temas prioritarios para mejorar la calidad de la atención y la salud de la población en México.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Analizar los retos que enfrenta la Industria Biofarmacéutica en México, tomando como referencia lo ocurrido en años recientes (2010 - 2021)

### **OBJETIVO PARTICULAR**

- Conocer la inversión en biotecnología en México con respecto a otros países en materia de investigación y desarrollo.
- Comparar la competitividad de México con respecto a otros países dentro del marco regulatorio aplicable en la Industria Biofarmacéutica.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión documental consultando libros, artículos y páginas web de agencias regulatorias y de la Organización Mundial de la Salud.

La búsqueda en internet fue dirigida, utilizando como palabras clave: regulación sanitaria, México, biotecnológicos, innovación, desarrollo, marco regulatorio.

## **RESULTADOS**

### *AUTORIZACION SANITARIA DE UN MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO EN MÉXICO*

Respecto al proceso de autorización sanitaria de nuevos registros de medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables, en la NOM 257 que la información que revisan el CMN y SEPB, es la siguiente:

- Fabricación del biofármaco y producto terminado (SEPB).
- Estudios clínicos (SEPB y CMN).

- Caracterización (SEPB).
- Evidencia preclínica (SEPB).
- Patente (CMN).
- Opinión del SEPB (CMN).
- Indicación terapéutica (CMN).
- Plan de Manejo de Riesgos [farmacovigilancia] (CMN).
- Información para prescribir (CMN).

Las prórrogas señaladas en el Transitorio Único de la NOM-257- SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos, deberá presentar la información para evaluación de acuerdo con lo siguiente:

1. Carpeta titulada “Antecedentes del producto” con la Información de calidad, seguridad y eficacia, presentada en el proceso de obtención del registro sanitario.
2. Carpeta titulada “Modificaciones”, en la cual se incluya la descripción de las modificaciones realizadas a partir de la comercialización del producto a la fecha.
3. Carpeta titulada “Estudio de biocomparabilidad” la cual contenga:
  - a) Estudio de biocomparabilidad conforme a los acuerdos establecidos en las actas de sesión SEPB “Pruebas de caracterización para la determinación de biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos”.
  - b) Certificados de análisis, órdenes de fabricación y acondicionamiento de los lotes empleados en el estudio de biocomparabilidad.
4. Carpeta titulada “Estudios Clínicos”, en la cual se incluya los reportes de los estudios clínicos realizados, así como protocolos a desarrollar.
5. Carpeta titulada “Farmacovigilancia”, en la cual se presente el estatus de farmacovigilancia en México y a nivel internacional.



También señaló que las prórrogas de medicamentos biotecnológicos ingresadas después del 31 de diciembre de 2015, deberán presentar la siguiente información:

1. Carpeta titulada “Antecedentes del producto” con la información de calidad, seguridad y eficacia, presentada en el proceso de obtención del registro sanitario.
2. Carpeta titulada “Modificaciones”, en la cual se incluya la descripción de las modificaciones realizadas a partir de la comercialización del producto a la fecha.
3. Carpeta titulada “Estudio de biocomparabilidad” la cual contenga:
  - a) Estudios de biocomparabilidad (caracterización fisicoquímica, preclínicos y clínicos).
  - b) Certificados de análisis, órdenes de fabricación y acondicionamiento de los lotes empleados en los estudios de biocomparabilidad.
  - c) Carpeta titulada “Farmacovigilancia”, en la cual se presente el estatus de farmacovigilancia en México y a nivel internacional. (Secretaría de Salud, 2014)

*DECRETO POR EL QUE SE REFORMAN, ADICIONAN Y DEROGAN DIVERSAS DISPOSICIONES DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD.*

ARTÍCULO 26. La etiqueta de los medicamentos destinados exclusivamente para las instituciones públicas de salud y de seguridad social, se sujetará a las disposiciones siguientes:

- I. En el envase primario o en el secundario destinado para el sector público deberá diferenciarse de aquél destinado al sector privado;
- II. Contener la información sanitaria establecida en los artículos 24 y, en su caso, 24 Bis del presente Reglamento, así como los requisitos determinados en la Norma correspondiente;
- III. Incluir la leyenda "prohibida su venta" o "propiedad del Sector Salud", y
- IV. Contener la clave del Compendio Nacional de Insumos para la Salud en el envase secundario; en el caso de medicamentos que no contengan envase secundario deberá expresarse en el envase primario.

#### ARTÍCULO 153.

Los documentos que acompañen a las solicitudes deberán encontrarse redactados en idioma español o inglés.

Los documentos expedidos por autoridades de otros países deberán estar apostillados o legalizados; en caso de estar escritos en un idioma distinto al español o al inglés, se les deberá acompañar su correspondiente traducción por perito traductor, que cuente con cédula profesional para ejercer dicha profesión.

ARTÍCULO 177 Bis 2. Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos biocomparables se requiere presentar solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publique en el Diario Oficial de la Federación, a la que se anexará la documentación contenida en las fracciones I a IX del artículo 177 y los estudios preclínicos y clínicos como estudios de biocomparabilidad, estudios de inmunogenicidad y reportes de eventos adversos, y otros que la Secretaría determine, previa opinión del Comité de Moléculas Nuevas.

Una vez que un medicamento biotecnológico biocomparable haya demostrado su biocomparabilidad, le serán autorizadas las indicaciones 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 compartan el mismo mecanismo de acción o que el medicamento biotecnológico biocomparable presente el mismo efecto farmacodinámico, ya sea de acuerdo a lo publicado por el de referencia, o en su caso de acuerdo a la experiencia clínica y evidencia científica disponible. Lo anterior sin perjuicio de lo dispuesto en los tratados internacionales de los que México sea parte.

Sin perjuicio de lo establecido en los párrafos anteriores, se podrá solicitar el registro de un medicamento biocomparable respecto de un medicamento biotecnológico protegido por una patente, con el fin de realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondientes, dentro de los ocho años anteriores al vencimiento de la patente. En cuyo caso, el registro sanitario se otorgará solamente al concluir la vigencia de la patente.

#### ARTÍCULO 177 Bis 4.

- I. Los estudios in vitro. No se requerirán de éstos cuando la Secretaría así lo determine, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas.
- II. Los reportes de los estudios preclínicos en animales incluyendo la información que compare al medicamento biotecnológico de referencia y al medicamento biotecnológico biocomparable. Dichos estudios preclínicos deberán realizarse en especies animales relevantes para el modelo de estudio y deben incluir, de conformidad con la opinión que al efecto emita el Comité de Moléculas Nuevas, los siguientes datos:
  - a. a e. ...
- III. Un reporte de estudios comparativos de farmacocinética cuando así lo determine la Secretaría, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, para demostrar biocomparabilidad farmacocinética entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia en relación a los parámetros claves;
- IV. a V. ...

Para efecto de las fracciones anteriores, los requerimientos específicos para la aprobación de cada medicamento biotecnológico biocomparable serán determinados por la Secretaría considerando la opinión del Comité de Moléculas Nuevas.

Cuando en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y en sus suplementos no exista información pertinente, ni tampoco en guías o monografías nacionales, la Secretaría podrá evaluar las pruebas de biocomparabilidad utilizando la información de guías internacionales.

Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, podrán realizarse en México.

Cuando el solicitante del registro del medicamento biotecnológico biocomparable sustente su solicitud en los estudios clínicos de origen, deberá presentar estudios clínicos realizados en México cuando solicite la prórroga correspondiente.

ARTÍCULO 177 Bis 5. Un medicamento biotecnológico innovador o un medicamento biotecnológico biocomparable puede ser aprobado para su uso en otras indicaciones clínicas, siempre y cuando exista justificación científica aprobada mediante los estudios

clínicos, que determine la Secretaría considerando la opinión del Comité de Moléculas Nuevas.

ARTÍCULO 185. Deberán solicitar, conforme a lo dispuesto en la Norma correspondiente, la autorización de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento, mediante solicitud en el formato oficial acompañada de los proyectos de Etiqueta y, en su caso, los proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir, así como:

- I. Las pruebas de estabilidad de acuerdo con la Norma correspondiente.
- IV. El método de control y especificaciones de los fármacos y aditivos y producto terminado, para cambios de proceso de fabricación, envase primario o aditivos y excipientes, y

ARTÍCULO 190 Bis 1. Para obtener la primera prórroga del registro sanitario de medicamentos se deberá presentar con la solicitud, exclusivamente lo siguiente:

- III. En los casos de modificaciones mayores que impacten en la farmacocinética del medicamento, deberá presentar el informe técnico emitido por Unidades de Intercambiabilidad.
- V. ...
- VI. Derogada.

Para el otorgamiento de la prórroga del registro sanitario a que se refiere este artículo, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación del medicamento declarado en el oficio de registro, de conformidad con las Normas correspondientes.

Las solicitudes de prórroga de Registro Sanitario no serán un trámite adicional para revisar las condiciones autorizadas, la Secretaría únicamente considerará las modificaciones al Registro Sanitario para evaluar que los cambios realizados por el fabricante no impacten la calidad, eficacia y seguridad del medicamento.

ARTÍCULO 190 Bis 2. Para obtener la primera prórroga del registro sanitario de medicamentos de fabricación extranjera, además de lo señalado en el artículo 190 Bis 1, fracciones I, II, y V del presente Reglamento, se deberá adjuntar a la respectiva solicitud, exclusivamente lo siguiente:

- I. El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos;

ARTÍCULO 190 Bis 6. Las solicitudes de prórroga previstas en los artículos 190 Bis 1, 190 Bis 2, 190 Bis 3 y 190 Bis 4 deberán presentarse ciento cincuenta días naturales antes de la fecha en que concluya la vigencia del registro correspondiente. (Secretaría de Gobernación, 2021)

### *REGULACIONES EMITIDAS EN EUROPA Y AMÉRICA LATINA*

Recientemente, varios países de América Latina, especialmente los de un poderío en el mercado y con problemáticas sanitarias, tales como Brasil, Argentina, Chile, Ecuador, Colombia, Uruguay y México, que generaron sistemas autónomos resumidos de la valoración de biocompetidores. Básicamente, estos sistemas se guían con la normativa de la OMS y EMEA, que se adapta al entorno económico, político e histórico.

Chile, Brasil, Colombia, Uruguay y Ecuador remitieron regulación que permite disminuir la prolongación y dificultad de pruebas comparativas con distintas condiciones y restricciones.

Se presentan en la Tabla 3 los métodos de registro determinados en la regulación nacional, así como la naturaleza y prolongación (o disminución) de las pruebas clínicas que se impone a los biocompetidores. El documento CHMP/437/04 Rev 1 en Europa se ajusta la guía de registro de biocomparables de 2006. Entró en vigor esta versión en abril de 2015 y concede la disminución de ensayos clínicos mediante un acercamiento simplificado.

Este acercamiento insta los requisitos necesarios para obtener la seguridad y eficacia del medicamento biotecnológico biocomparable, exceptuando a los estudios clínicos confirmativos. El texto del documento cita: *“En circunstancias específicas, un estudio clínico confirmatorio puede no ser necesario. Esto requiere que la similaridad de la eficacia y la seguridad puedan ser claramente deducidas de la similaridad de las características físico-químicas, actividad biológica/potencia y los perfiles PK y/o PD del biosimilar y el producto de referencia. Adicionalmente se requiere que el perfil de*

*impurezas y la naturaleza de los excipientes del biocomparables no den lugar a preocupaciones*”. El contenido de la guía contiene puntos coincidentes con la regulación de Colombia, debido a que permite la disminución en el tiempo de los ensayos clínicos dependiendo de que se demuestre la similaridad de las características fisicoquímicas, la actividad biológica y la potencia. La EMEA expone la exigencia, de por lo menos tener, estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos comparativos. En consecuencia, con respecto a la autorización para la comercialización, los medicamentos biotecnológicos se pueden distribuir en los países miembros de la Unión Europea, donde no es necesario realizar pruebas clínicas, siempre y cuando se compruebe que haya sido aprobado en cualquier país miembro de la Unión Europea al menos ocho años antes.

**Tabla 3. Regulación de medicamentos biotecnológicos biocompables en Brasil, Argentina, Chile, Ecuador, Colombia, Uruguay y México**

| País                                  |                               | Método de Registro  |   |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|---|
| Brasil<br>(Resolución RDC 50 de 2010) | Registro de biológicos nuevos | Registro de biológicos por la vía del desarrollo por comparabilidad | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Registro de biológicos por la vía del desarrollo individual.</li> <li>• Permite la reducción de los estudios pre-clínicos considerando factores como la complejidad de la molécula, grado de caracterización de su estructura, pureza... (artículo 39).</li> <li>• Establece que “cuando sean necesarios, los estudios clínicos fase I y II, no serán obligatoriamente comparativos” (artículo 40).</li> <li>• Exige la realización de ensayos fase III, aunque no necesariamente en todos los casos tienen que ser comparativos (artículo 41).</li> </ul> |
| Colombia<br>(Decreto 1782 de 2014)    | Ruta del expediente completo  | Ruta de la comparabilidad   | <p>Ruta abreviada de la comparabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ingrediente activo debe ser caracterizado y demostrar que es muy similar con el producto o el estándar de referencia.</li> <li>• El medicamento no debe presentar diferencias relevantes seguridad, pureza y potencia con el medicamento</li> </ul>  |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  |  | <p>de referencia.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• El ingrediente activo debe contar con seguridad y eficacia bien documentada, amplia experiencia clínica y robusta información de Farmacovigilancia.</li><li>• El solicitante debe presentar información preclínica y clínica pública en la que se soporta.</li><li>• La agencia sanitaria puede pedir información adicional preclínica o clínica.</li></ul> |
|--|--|--|---|



Continuación Tabla 3.

| País                                      |   | Método de Registro  |  |
|---|---|---|--|
| Ecuador<br>(Decreto 3344 de mayo de 2013) | Expediente completo   | Comparabilidad<br>La caracterización debe ser siempre comparativa con un medicamento de referencia (artículo 19)  | Para competidores exige la presentación de ensayos clínicos fase I y II comparativos (artículo 19) y los exceptúa de presentación de estudios clínicos fase III. |
| Chile<br>(Norma Técnica No. 170 de 2014)  | Expediente completo: todos los estudios pre-clínicos, clínicos de fase I, II y III (todo producto biotecnológico que no haya demostrado comparabilidad biológica con un biotecnológico de referencia) | <p>Comparabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caracterización exhaustiva con estudios de calidad, pre-clínicos y clínicos comparativos con el biotecnológico de referencia.</li> <li>• La caracterización y comparación integrales en cuanto a calidad, entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia, constituyen la base para la posible reducción en la presentación de estudios pre-clínicos y clínicos (Numeral IV.1).</li> <li>• El alcance de las pruebas pre-clínicas y clínicas de comparabilidad deberá estar sustentado en las pruebas de caracterización y calidad comparativa del medicamento biotecnológico, mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia pre-clínica y clínica se requerirá (Numeral 2.2.1.).</li> <li>• Si las diferencias en algún punto del estudio de comparación, resultan ser sustanciales o si el ejercicio comparativo, están incompletos el</li> </ul> |  |

|   |                                 |  |
|---|---------------------------------|--|
|   |                                 | solicitante, para obtener la aprobación de registro sanitario, deberá presentar un expediente completo. (Numeral IV.1) |
| México<br>(Norma<br>Oficial<br>Mexicana<br>257) | Biotechnológicos<br>innovadores | Biotechnológicos biocomparables<br>Ejercicio de comparabilidad. No establece los criterios de reducción de estudios    |

Continuación Tabla 3.

| País   |   | Método de Registro   |   |
|--|---|--|---|
| Argentina<br>(Disposición 7075/11,<br>Disposición No. 7729/11) | Especialidades medicinales de origen biológico                  | <p>Medicamentos de origen biológico con antecedentes en otras especialidades. Los requerimientos para la realización de estudios preclínicos y clínicos, su profundidad y amplitud estarán determinados por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La naturaleza de la sustancia activa y su complejidad estructural (relación estructura función).</li> <li>• Información sobre el comportamiento “in vivo” del IFA y/o producto.</li> <li>• Las impurezas (perfiles de impurezas comparados).</li> <li>• Información sobre el comportamiento poscomercialización de productos similares, entendiendo que la experiencia clínica acumulada con IFA y/o productos similares resulta importante.</li> <li>• La relación entre efectos adversos conocidos y las características moleculares.</li> </ul> |   |
| Uruguay<br>Decreto 38/015 de 2015                              | Registro de Medicamentos Biotecnológicos por protocolo completo | Registro de Medicamentos Biotecnológicos por comparabilidad con un medicamento biotecnológico de referencia  | <p>En caso de necesitarse información adicional a los estudios in vitro se solicitará información preclínica.</p> <p>La autoridad sanitaria determinará la necesidad de realizar o presentar ensayos clínicos. El tipo y extensión de estudios a realizar se evaluará caso a caso y dependerá entre</p> |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  |  | <p>otros del tipo de producto, el estado de la ciencia y de la similitud demostrada de la comparabilidad de calidad y preclínica.</p> <p>En algunos casos son suficientes los estudios PK/PD siempre que se aporten argumentos científicos que lo avalen.</p> |
|--|--|--|---|

Fuente: Gaviria et al, 2016

En el sistema de salud de E.U.A la reforma “*Affordable Care Act*”, establece la elaboración de una ruta abreviada (*abbreviated pathway*) con la finalidad de registrar a los biotecnológicos competidores. Fue incluida dentro de la Ley PHSA en la sección 351 (K), aplicando la estandarización de comparabilidad, pero le confiere discreción a la FDA de disminuir o exceptuar cualquier requerimiento.

Asimismo, el decreto colombiano faculta e impone el uso de información pública accesible sobre productos con un ingrediente farmacéutico activo común y muy similar. Durante el fomento del ACA, la FDA remitió dos guías de biocomparables para su registro correspondiente desde febrero del 2012, una de ellas dispone de los aspectos científicos y la otra cuenta con los aspectos de calidad:

- La guía “Consideraciones científicas en la demostración de biosimilaridad con un producto de referencia” en las líneas 118-127 y 471-477, implementa que la FDA debe contemplar el principio de incertidumbre residual para fijar la prolongación de estudios clínicos exigidos y tiene la discrecionalidad de identificar si alguno de los requisitos de evaluación no son imprescindibles.
- La guía “Consideraciones de calidad en la demostración de biosimilaridad con un producto de referencia”, define información de experimentos en animales y en humanos se debe figurar durante la biocomparabilidad a no ser que la FDA establezca que algunos de esos requisitos no son esenciales.

Por parte de la aplicación del mandato del ACA, la FDA inició el modelo de la comparabilidad que cómo EMEA, indica que las pruebas clínicas necesarias son los estudios comparativos farmacodinámicos y farmacocinéticos. En Europa en febrero del 2015 se autorizó el 1er biosimilar a través del sistema abreviado. Se aconseja que la prueba de inmunogenicidad clínica y el ensayo clínico confirmatorio podrían eximirse, de acuerdo con el documento técnico de la EMEA “*Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005)*”

Un ejemplo de ello fue el fligrastrim analizado por Schellekens y Moors que cumplía totalmente con la comparabilidad clínica emitida por la EMEA, por los biosimilares

aceptados en su momento. Mientras otros casos pasaban por alto la comparabilidad clínica y por ello no fueron aceptados. Sin embargo la FDA autorizó dos medicamentos biotecnológicos a través del procedimiento abreviado vigente para medicamentos de síntesis química “*Abbreviated New Drug Application*” o régimen regulatorio Hatch-Waxman.

Otro ejemplo fue el documentado por Grabowski et al para Enoxaparina y el Omintrope, que señalan que desde 2007 en E.U.A Omnitrope® (somatotropina diseñado por el Laboratorio Sandoz) tenía competencia que contaba con la ruta abreviada para medicamentos genéricos. Y en la situación de la Enoxaparina la solicitud abreviada se autorizó por parte del Laboratorio de Sandoz en función de que caracterice el ingrediente activo, que alcanzaba a mostrar similaridad. (Gaviria et al., 2016)

#### *T-MEC. CAMBIOS QUE AFECTAN A LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA*

Entra en vigencia el 1ro de julio del 2020 el Tratado entre México, Estados Unidos y Canadá (T-MEC). Por medio de este acuerdo, la gubernatura de los 3 países apostó por la colaboración en América del Norte con la finalidad de crear una manera de volverse más competitivos, fortaleciendo las cadenas de valor y hacer llegar las rentabilidades de la inclusión productiva a la sociedad.

En ese entonces el gobierno del presidente Andrés Manuel López Obrador, el T-MEC mostro un ascenso para una expansión y la salud mexicana. La certeza legal y las nuevas posibilidades que ocasionará el Tratado favorecerán a una pronta restauración económica ante el impacto causado por la actual pandemia del COVID-19.

#### **Impacto en la Cláusula Bolar.**

Antes de los cambios a la ley, la cláusula Roche-Bolar permitía solicitar el registro de un medicamento biotecnológico biocomparable con respecto a un medicamento biotecnológico protegido por una patente con la finalidad de poder realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondiente, siempre y cuando estuviera dentro de los 8 años anteriores al vencimiento de la patente. En ese caso, el registro sanitario se otorgaba

solamente al concluir la vigencia de la patente. De ese modo, los desarrolladores podían comercializar su producto tan pronto venciera el derecho exclusivo del inventor.

Ahora, en el artículo 57 de la Ley de Propiedad Industrial se modificó la cláusula para anular este tiempo. Lo que permite que los genéricos puedan investigar en el momento que deseen. Pero no pueden comercializar la materia patentable hasta el primer día después del vencimiento de la patente original. (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2020), lo que aumenta el tiempo que tienen las empresas que generaron el biocomparable; pero a su vez disminuye el margen que tienen las empresas que realizaron el medicamento innovador.

### **Impacto en la protección efectiva comercial.**

Se erradicó el artículo 20.49 del T-MEC anterior, que tenía determinación para que las partes contaran de un plazo de por lo menos diez años de protección comercial efectiva desde la fecha de la 1ra autorización de comercialización de un nuevo medicamento biotecnológico. México podrá establecer un plazo menor (5 años) para iniciar el registro de un medicamento biotecnológico biocomparable.

### **Impacto en la Vinculación de Patentes.**

Dado a los cambios de la T-MEC para los casos en que se decida cumplir con la obligación sobre la materia a través del mecanismo *Orange book*, se estableció la posibilidad de proporcionar “recompensas efectivas” que pueden incluir un periodo de exclusividad de comercialización al primer solicitante que afirme con éxito la invalidez o no infracción de la patente de conformidad con el proceso de aprobación de comercialización de la Parte. No obstante, esta medida no podría ser incorporada por México, si determina mantener el sistema de vinculación basado en el IMPI-COFEPRIS. (Orozco Rivera, 2020)

### **Impacto en los Derechos de Propiedad Intelectual**

La remoción del 2do párrafo del Artículo 20.36 del T-MEC precedente que determinaba que cada Parte debía contar con la oportunidad de autorizar patentes para invenciones que reivindicarán:

- a) Nuevos usos de un producto conocido,
- b) Nuevos métodos de utilización de un producto conocido, o
- c) Nuevos procedimientos de uso de un producto conocido.

### **Impacto en los datos clínicos**

Anteriormente la COFEPRIS compensaba la inversión hecha por los laboratorios en el desarrollo clínico (datos clínicos) con 5 años, pero en el primer T-MEC presentado se ampliaba a 10, lapso que no se agrega a los 20 años de la patente, si no se añaden en paralelo, dando un tiempo extra de dos años, lo que en los hechos implicaba una extensión de los derechos de propiedad industrial. Hasta ese momento, México manejaba un tiempo de protección de cinco años, Estados Unidos 12 años y Canadá ocho años.

Pero en diciembre del 2020 la agenda al acuerdo comercial entre México, Estados Unidos y Canadá (T-MEC) en materia de medicamentos favorece a los laboratorios nacionales de México y a los pacientes, porque se eliminó la protección de datos clínicos de los biotecnológicos. Esto significa que los innovadores tendrán sólo los 20 años de la patente, sin posibilidad de extensiones, al término de los cuales se podrán fabricar biocomparables.

Con una mayor oferta en el mercado, se reducen los precios de 60 a 70 % (excepción de la eritropoyetina que es del 90 % de acuerdo con la Secretaría de salud que al entrar al mercado costaba 2,800 pesos y ahora cuesta 360 pesos), y en el caso del sector público tendrá la posibilidad de ampliar la cobertura de atención con tratamientos eficaces, seguros y de calidad para enfermedades complejas como cáncer, hepatitis C, VIH, esclerosis múltiple y hemofilia, entre otros. Hay que tomar en cuenta que en el país están disponibles una treintena de medicamentos biotecnológicos con un valor de 6 mil millones de pesos, de los cuales más de 5 mil millones son pagados por las instituciones de salud públicas (Secretaría de Economía, 2020; Secretaria de Salud, 2015).

Hay que tener en cuenta que el proceso de obtención de una patente para medicamentos biotecnológicos en México es más largo a comparación de otros países (aprox 8 años más) (Baker McKenzie, 2020) .



Para la FDA/EMA la cronología para el desarrollo de un medicamento biotecnológico, se destaca las dependencias entre el desarrollo de procesos, la fabricación y los ensayos clínicos. Las actividades de desarrollo del proceso establecen el proceso de fabricación para producir material a pequeña escala y bajo título con el fin de suministrarlo para ensayos clínicos preclínicos y de fase inicial. Luego, a medida que avanza el desarrollo del producto, se requieren mayores cantidades de material para la demanda clínica y de comercialización, de ahí la necesidad de escalar y optimizar el título y el rendimiento.

El desarrollo del proceso en la última etapa también se centra en el cumplimiento normativo. Es necesario caracterizar los parámetros del proceso y validar la consistencia del proceso antes de someterlos a la aprobación regulatoria. Debido a la larga duración del reclutamiento de pacientes, la necesidad actual de material de ensayo clínico en la Fase III no aparece hasta un año después del éxito de la Fase II.

Las actividades de fabricación y desarrollo de procesos están diseñadas para satisfacer las necesidades de los ensayos clínicos. Para producir los productos de manera eficiente y con la calidad requerida, el desarrollador debe, a través de una serie de actividades de desarrollo de procesos, establecer el proceso de fabricación y optimizarlo para cumplir con los requisitos reglamentarios y, al mismo tiempo, garantizar que sea rentable y reproducible.

Los materiales de los ensayos preclínicos se producen a través de una línea celular que proporciona productos a menudo con títulos subóptimos a pequeña escala. Para los ensayos clínicos de Fase I y II, el desarrollo de procesos se centra en la escalabilidad del proceso y la mejora de la productividad.

El desarrollo del proceso para la Fase III y la aprobación regulatoria se enfoca principalmente en la caracterización y validación del proceso. Los estudios iniciales de evaluación y validación de los límites del proceso generalmente comienzan durante las actividades de desarrollo del proceso antes de la Fase III. Los principales estudios de caracterización y validación se llevan a cabo simultáneamente con los ensayos clínicos de fase III para evitar retrasos en el envío de la aprobación regulatoria.

Estos incluyen al menos tres lotes de consistencia que también se conocen como lotes de validación de proceso (PV) o de calificación de rendimiento de proceso (PPQ) que también se pueden utilizar para suministrar la aprobación de mercado. (Farid et al., 2020)

Por ejemplo, después de determinar que los resultados de los ensayos clínicos indican que el compuesto es seguro y eficaz, la empresa patrocinadora envía una nueva solicitud de fármaco (NDA) o una solicitud de licencia de biológicos (BLA) a la FDA solicitando la aprobación para comercializar el fármaco. Estas aplicaciones contienen los resultados y el análisis de datos de todo el programa de desarrollo clínico, así como las pruebas preclínicas anteriores y las propuestas para la fabricación y el etiquetado del nuevo medicamento, que pueden tener 100.000 páginas o más.

Con el fin de acelerar la disponibilidad de medicamentos para pacientes con enfermedades graves o cuando existe una necesidad médica no satisfecha, la FDA implementa enfoques acelerados para acelerar el desarrollo y la revisión de nuevos medicamentos, tales como:

- Vía rápida: acelera la revisión de medicamentos que tratan afecciones graves y satisfacen una necesidad médica no satisfecha.
- Terapia innovadora: acelera el desarrollo y la revisión de medicamentos que pueden demostrar una mejora sustancial con respecto a la terapia disponible.
- Aprobación acelerada: acelera la aprobación de medicamentos que abordan una afección grave, según un criterio de valoración clínico intermedio o sustituto.
- Revisión de prioridades: acelera la evaluación de la FDA de los medicamentos que, si se aprueban, serían mejoras significativas en la seguridad o eficacia del tratamiento, diagnóstico o prevención de afecciones graves.

Los científicos, médicos y estadísticos de la FDA revisan los datos de todos los estudios sobre el compuesto y, después de sopesar los beneficios y los riesgos del medicamento potencial, deciden si otorgan la aprobación. Ocasionalmente, la FDA solicitará investigaciones adicionales antes de otorgar la aprobación o convocará a un panel asesor de

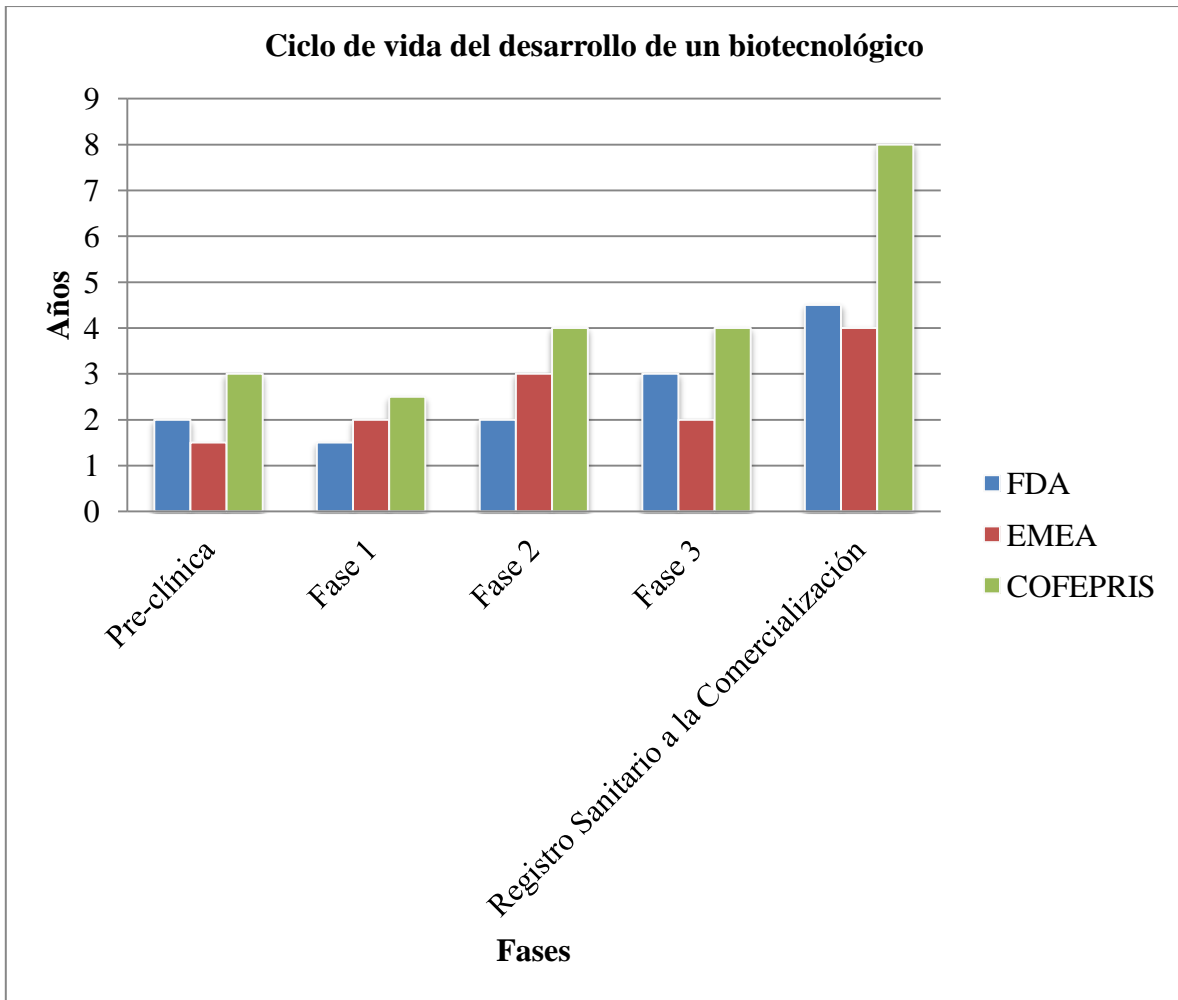
expertos independientes para considerar los datos presentados por la FDA y la empresa. (PhRMA, 2015)

En México los tiempos de fase clínica relativamente son similares con los que presentan la FDA o EMEA. Pero dónde es más largo la temporalidad es en cuanto a la obtención del Registro Sanitario y la comercialización en el Mercado (Gráfica 7). Dicho proceso incluye diversos grados de uso del conocimiento disponible, de adaptaciones tecnológicas y organizacionales, de relaciones de la empresa con actores ubicados en distintos lugares de la cadena de valor, de vínculos institucionales en el nivel productivo, científico, financiero, entre los más destacados.

Con el fin de reducir los tiempos la COFEPRIS incorporo la figura de Terceros Autorizados desde mayo del 2021 para la agilización de trámites de nuevos registros, prórrogas y modificaciones principalmente. Sin embargo, es un panorama gris, dado el nivel de corrupción que se vive hoy en día en el país, y la poca claridad en las atribuciones designadas.

Por consiguiente, en México uno de los fundamentales impedimentos para la innovación es el arduo camino para que un nuevo medicamento sea aprobado para su uso en el mercado nacional con respecto a otras Agencias Regulatorias (Gráfica 7).

Para obtener la aprobación oficial, un nuevo medicamento debe pasar cuatro puntos de verificación: la aprobación de la COFEPRIS, la aprobación del Consejo de Salubridad General (CSG), una evaluación de parte de las instituciones de salud pública y la evaluación del caso del paciente en cuestión (Figura 10).



**Gráfica 7. Tiempo estimado para el desarrollo de un medicamento biotecnológico**

Fuente: Baker McKenzie



**Figura 10. Puntos de verificación para la aprobación de un medicamento biotecnológico en México**

Recientemente la COFEPRIS ha aumentado la velocidad y la transparencia de la primera fase de evaluación, pero el resto del proceso sigue siendo ineficaz y poco transparente. De acuerdo con la AMIIF, solamente el 10 % de los medicamentos aprobados por COFEPRIS y el CSG terminan por ponerse a voluntad a los pacientes en instituciones públicas de salud.

En promedio, se estima que toma 4.2 años para que un medicamento sea puesto a disposición de las instituciones públicas de salud en México, el doble de tiempo que en Japón, Francia y Reino Unido y comparable con otros países en desarrollo como la India. La AMIIF señaló que el proceso puede durar hasta seis años para medicamentos biotecnológicos, lo que retrasa el tener alternativas farmacéuticas que cubran las necesidades de la población mexicana.

*LICITACIÓN DE LA OFICINA DE LAS NACIONES UNIDAS DE SERVICIOS PARA PROYECTOS (UNOPS) PARA EL SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS E INSUMOS DEL 2021.*

En un nuevo apartado generado por el gobierno del presidente Andrés Manuel López Obrador con fines de agilizar la llegada de medicamentos e insumos para la salud importados a México, se estableció que estos podrán obtener su registro sanitario en un máximo de cinco días hábiles, en contraste con los 6 a 8 meses que seguirán aplicando para el registro de medicamentos nacionales.

El Secretario de Salud, Jorge Alcocer, publicó el miércoles 18 de noviembre del 2020 un acuerdo en el que ordena a la COFEPRIS “Resolver la procedencia de las solicitudes de registro sanitario de los medicamentos e insumos para la salud que provengan del extranjero, en un plazo de cinco días hábiles contados a partir del siguiente a aquel en que el solicitante entregue la documentación aplicable”.

Lo anterior, ante la inminente licitación consolidada que llevo a cabo la UNOPS de la Organización de las Naciones Unidas para el suministro de medicamentos e insumos en 2021.

El Acuerdo de Equivalencia de enero del 2020 de la Ssa “para garantizar el abasto”, que abrió la importación desde naciones como China, India, Turquía, Sudáfrica, Argentina, Ucrania, Malasia, Indonesia, Tailandia y Corea del Sur, le daba a la COFEPRIS 60 días hábiles para resolver el registro sanitario de medicamentos ya internados al país.

El 5 de noviembre del 2020, el Ejecutivo federal difundió un proyecto de acuerdo en el que se ordenaba reducir este plazo, sin especificar en cuántos días quedaría.

Alcocer también determinó que para los medicamentos e insumos importados operará la afirmativa ficta, es decir, si COFEPRIS no resuelve el trámite en los cinco días hábiles, se entenderá que el registro sanitario es procedente. El acuerdo aclara que los medicamentos

importados tendrán que cumplir otros requisitos del reglamento, entre ellos, que la fecha de caducidad sea mayor a doce meses contados a partir de la entrada al País.

Para la compra vía UNOPS, el Congreso tuvo que reformar la Ley de Adquisiciones del Sector Público, que ahora exenta de su aplicación los procesos que se lleven por medio de organismos internacionales.

Esta reforma ya fue impugnada por senadores de oposición ante la Suprema Corte de Justicia, y también mediante amparos de asociaciones del sector farmacéutico y algunas empresas, que han obtenido suspensiones para que no se les excluya de la compra internacional.

UNOPS tenía una compra, prevista para 3 mil 643 claves de medicamentos y material de curación y valuada en 6 mil 800 millones de dólares, y se presume que solo realizaron investigaciones de mercado sobre la disponibilidad de unos 135 medicamentos para que fueran entregados en el primer trimestre de 2021.

Resaltando que esta adquisición impactará económicamente al incorporar las exigencias de medicamentos de todos los organismos públicos en una apropiación en conjunto, donde se negociarán los óptimos costos por unidad en contraste con lo que tradicionalmente pagaría cualquier institución, simultáneamente posibilitamos la negociación de estados de recepción/entrega de los insumos más satisfactorias para el Estado.

Afianzará la intercambiabilidad interinstitucional de insumos en caso de ser indispensable, el hecho que se compré el mismo medicamento para todos los organismos, y conferirá un uso racionamiento de los insumos médicos al tener un control adecuado de los tratamientos y medicamentos que se necesiten.

Con la adquisición se pondrá en práctica la normativa de la administración pública imparcial e igualitaria, a través de adjudicaciones públicas internacionales, en la cual la UNOPS hallará una máxima competitividad libre y la paridad de posibilidades para todas

las empresas internacionales y nacionales, implementándose procesos de apropiaciones claras, efectivas y sustentables.

Se dispone de certificaciones con estándares globales por parte de la UNOPS y ha actuado en la adquisición de medicamentos en América Latina y México. Inclusive, tiene un Observatorio Regional de Precios de Medicamentos, que le faculta contrastar los costos de fuentes oficiales en 21 países, con el fin de conseguir un mejor aprovechamiento del gasto público.

Mediante este proyecto, UNOPS e INSABI se focalizan en contribuir con el reforzamiento del Sistema Nacional de Salud e impulsar la prosperidad de los mexicanos en el contexto de la Agenda 2030 y los ODS. (Sistema de las Naciones Unidas en México, 2020)

#### *IMPACTO EN IMPORTACIÓN DE APIs POR SITUACIÓN COVID-19.*

Las consecuencias que se encontraron fueron que la dependencia que se tiene por los medicamentos de China, hace que decrezca la producción de medicamentos biotecnológicos biocomparables en caso que se interrumpa el suministro por parte de China dada a la emergencia sanitaria por la pandemia del COVID-19 a nivel mundial. Recordemos que México se abastece de E.U.A, siendo además un rival comercial.

Otra cuestión a destacar es que India a inicios de Marzo del 2020 restringió la exportación de 26 ingredientes y las medicinas que se fabrican a partir de ellos. Entre los cuales se encontró el Remdisivir y el Acyclovir así como sus ingredientes farmacéuticos activos.

Otro riesgo encontrado fue el incremento de la falsificación de medicamentos biotecnológicos que llegó a detectarse por parte de la Interpol en Marzo del 2020 como resultado del cierre de las plantas por la cuarentena en China, siendo un golpe en el suministro en cuestión de semanas. (Darío Brooks, 2020)

#### **DISCUSIÓN**

Un mecanismo esencial para incentivar el desarrollo del sector salud consiste en promover la producción de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Cuestión que a México beneficia enormemente, porque se espera lograr que más población tenga accesos a



medicamentos para cubrir la demanda de su población con enfermedades crónicas-degenerativos.

Se encontraron diversos retos con la entrada en vigor de la modificación del que entro en vigor el primero de junio del 2021, ya que con la modificación del artículo 153, si se busca una reducción de costos debido a las traducciones a realizar. Sin embargo, no necesariamente se verá reflejado en el costo total del medicamento biotecnológico biocomparable al momento de ser comercializado al paciente/consumidor. Además, el beneficio de este ahorro no sería directamente para la Industria Nacional, sino que sería para los importadores y empresarios involucrados. Y se perderá el ingreso que tenían todas aquellas compañías dedicadas a la traducción certificada.

Por otro lado, la traducción al español es importante no sólo por el hecho de que México no es un país completamente bilingüe, y que las personas encargadas de revisar estos documentos podrían no serlos, además lamentablemente tenemos un largo recorrido para poder llegar a serlo. También es relevante la cuestión de disponer de información clara y precisa sobre los medicamentos biotecnológicos biocomparables sin importar la inversión de tiempo en consultar e indagar términos o metodologías para comprender a su totalidad los escritos en inglés.

Con respecto a la parte de los tiempos de trámite si lo que se buscaba era agilizarlos, se va tener todo lo contrario debido a que los dictaminadores de la COFEPRIS invertirán tiempo en la lectura y comprensión de los documentos recibidos en inglés y si no sé tiene un dómimo del idioma tendremos el riesgo que información relevante se pase desapercibida y todo por disminuir los tiempos de revisión de los expedientes. Al contrario de esto se debería capacitar mejor al personal para traducir los expedientes de medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera.

Disminuir a nula la participación del SEPB con esta modificación, pone en riesgo el objetivo inicial al crearlo, es decir asegurar que cualquier medicamento cumpla con los criterios de calidad, producción y caracterización. Su labor al ser el único subcomité existente en territorio nacional relacionado con productos biotecnológicos, lo volvía clave en la revisión minuciosa de la información-técnico-científico, al igual que los

sometimientos de registro de los medicamentos biotecnológicos, apoyando en la decisión sobre la autorización o prórroga del registro sanitario.

Por lo tanto al remover al SEPBB de acuerdo al artículo 177 BIS 2 recaería la responsabilidad completamente en el CMN, pero entonces nos “tendrían que garantizar” que existen expertos en la materia de medicamentos biotecnológicos desde una caracterización físico-química, toda la experiencia del diseño en estudios preclínicos y clínicos, porque si se tiene inexperiencia en el área podríamos comprometer la revisión óptima y ser más laxos debido al desconocimiento técnico o por el contrario, que sea excedida porque no se tiene un claro entendimiento de los estudios de biocomparabilidad desde el punto de vista técnico-regulatorio (artículos 177 Bis 2, Bis 4 y Bis 5).

En el artículo 190 Bis 1 nos limita a la Unidad de Intercambiabilidad que presente un informe técnico para los casos de modificaciones mayores que impacten en la farmacocinética del medicamento, pero en ningún momento es claro sobre a qué “modificaciones mayores” se refiere, falta clarificar el numeral 3.

Para el mismo artículo en el párrafo con referencia a los certificados de BPF, cuando provenían de países en los cuales la Secretaría no tuviera celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de BPF la Secretaría verificaría el cumplimiento de las BPF y el proceso de producción del medicamento, así como la certificación de sus principios activos, de conformidad con las Normas correspondientes.

Pero en la propuesta de modificación del RIS este párrafo se deroga, con lo cual quedando abierta la posibilidad de aprobación de productos que no demuestren haber sido fabricados cumpliendo las BPF, poniendo en riesgo la seguridad del medicamento, impactando así en la salud de los pacientes mexicanos

Por lo anterior, el nuevo decreto delega la responsabilidad al CMN de las tareas que tenía antes el SEPBB, por lo tanto debería garantizarse que se tendrá mayor cuidado en la evaluación que se realice a los medicamentos biotecnológicos, que sea ejecutada por expertos en paralelo con las normas vigentes y con los criterios que aseguren la seguridad, calidad y eficacia de los mismos. En lo que concierne a biocomparables, necesitamos que quede bien establecido el proceso y quien realizará las pruebas, y hacer alusión a las

normas aplicables para la demostrar la biocomparabilidad, junto con la equidad en relación a la rigurosidad de la evaluación de diferentes medicamentos biotecnológicos biocomparables.

En dónde los criterios deben ser claros para la requisición de estudios clínicos nacionales de forma conjunta con la solicitud de registro por primera vez, como para la prórroga respectiva. En realidad, los estudios clínicos deberían ser más relevantes en la solicitud por primera vez, mientras que para la prórroga sería más relevante la sección de farmacovigilancia. En lo referente a los certificados de buenas prácticas de fabricación, es crucial que no se omita cómo se verificará que los fabricantes demuestren su cumplimiento, ya que, de no hacerlo, se abre la puerta a la aprobación de medicamentos con bajos estándares de calidad, lo que pondría en riesgo a la población mexicana.

El siguiente reto que tenemos durante la evolución de la regulación en materia de Medicamentos biotecnológicos, es que si bien las agencias regulatorias de cada país norman sus procedimientos para la aprobación de ensayos clínicos y registro de medicamentos, es usual referirse a la normatividad de la FDA de los E.U.A y la EMEA para ilustrar el proceso de aprobación de un medicamento biotecnológico (innovador o biocomparable), dado el alto nivel de vigilancia y el alto grado de especialización requerido.

No es de extrañar que E.U.A y la Unión Europea sean, los primeros en tener una regulación más rigurosa que la de México. Esta “ventaja” en cuanto al camino puede deberse a ciertos factores por ejemplo, Reino Unido es uno de los países que aplican mayor biotecnología en salud mientras que E.U.A, es el mercado más grande (con hasta un 45 %) en medicamentos biotecnológicos y con un mayor financiamiento en la I+D en este sector biofarmacéutico con respecto a México.

Y a pesar de que se logró en el 2015, la entrada en vigor de la reforma a la NOM 257, en el cual fueron aprobados para su uso en México los denominados medicamentos biotecnológicos biocomparables, tenemos un gran reto, que confiere a uno de los puntos de la autorización de un medicamento biotecnológico. La reducción de la extensión y complejidad de pruebas clínicas comparativas, que si observamos la tabla 2. Tal y cómo se

comentaba Brasil, Chile, Colombia, Ecuador y Uruguay son países que tienen dentro de su regulación “esta reducción”.

## **Brasil**

Su regulación posee una reducción de los estudios pre-clínicos considerando la complejidad de la molécula, cuestión que en ninguna parte de la NOM 257, NOM-059-SSA1-2013 se menciona. En mi opinión cuesta trabajo no tener un artículo similar al 39 que se encuentra en la regulación brasileña, porque las implicaciones son primeramente que moléculas ya estudiadas con anterioridad y que se ha demostrado su seguridad y eficacia o que se posee suficiente evidencia para asegurarlo, podría apoyar a reducir el tiempo para entrar directamente a la fase de estudios clínicos. Lamentablemente es preocupante que Brasil no tiene la necesidad de realizar estudios clínicos Fase 1 y 2, personalmente no es posible que un país no haga estudios clínicos en cualquiera de sus fases, debido a la complejidad de los medicamentos biotecnológicos. Recordemos que uno de los objetivos de tener un estudio clínico es saber si funciona en seres humanos el nuevo tratamiento y en caso de que funcione, ¿Sería mejor que usar los demás tratamientos existentes? Es necesario evaluar el balance beneficio-riesgo. Estos son algunos puntos que podemos considerar en el momento que estamos en fase clínica. Por lo tanto, es esencial que no se eliminen debido a que ponemos en riesgo a los pacientes.

## **Colombia**

Una cuestión que vale destacar en los lineamientos de Colombia es qué comenta en específico que es lo que se requiere para realizar la caracterización de ingredientes activos, y la seguridad del medicamento. Que si ponemos en paralelo la NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos, esta norma nos permitía una vista más amplia sobre qué era lo que se requería para obtener nuestro registro sanitario, los estudios a realizar, las licencias a tramitar, cuáles eran las pruebas y evaluaciones a tomar en cuenta para el biofármaco, medicamento biotecnológico, así como para sus envases primarios y secundarios. En cambio, en lugar de afinar aquellos detalles que faltaban se decidió esparcir la información en la NOM 257, NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, NOM-

220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Si quisiéramos empatar a lo que se tiene en Colombia, ya que a pesar de eso hace falta información, debido a que la forma de obtención y de fabricación es totalmente diferente a la obtención de un medicamento convencional, es por ello que no termina estando completa la información.

### **Ecuador**

La única diferencia significativa que se vio con este país con respecto a México, es que exceptúa a sus medicamentos biotecnológicos biocomparables de realizar la presentación de estudios clínicos fase III. Sinceramente esta es una de las fases críticas que no pueden faltar en el momento del desarrollo del medicamento. Hasta el momento México realiza todas las fases clínicas sin excepción. Por supuesto es una enorme ventaja para Ecuador al momento de lanzarlo al mercado mucho más rápido, pero en cuanto a poner en riesgo la seguridad de los pacientes, no creo que sea la manera más certera.

### **Chile**

Es una de las regulaciones que más se adapta a lo que hoy en día se tiene en México, al realizar una caracterización exhaustiva con estudios de calidad, pre-clínicos y clínicos comparativos con el biotecnológico de referencia. Pero los numerales 2.2.1. y IV.1, permite que no se ponga en riesgo “la calidad” del producto y prácticamente se pueda “reducir” los estudios de biocomparabilidad. Debido al hecho de que mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia pre-clínica y clínica se requerirá y si no se cumplen deberá de generarse el expediente completo. Entonces eso es una buena estrategia que no pongamos en riesgo la seguridad del medicamento y permitirle a la Industria Nacional en avanzar en los estudios clínicos.

### **Argentina**

Las consideraciones que tiene Argentina sobre los requerimientos para la realización de estudios preclínicos y clínicos las hace igualmente México. Pero podría mejorar su “información” de calidad y eficacia del producto en desarrollo porque tendríamos mayor evidencia que el producto realmente es seguro y podrá “mejorar” la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo a pesar que la norma de emergencia nos remitía a las ICH S6, Q1A

(R2), Q1C, Q1D, 5C, para EMEA y FDA existen 6 ICH como las más importantes en materia de medicamentos biotecnológicos las cuáles son: ICH Q6B, Q5C, Q5D, Q5E y S6, en donde nos hablan sobre la calidad, proporcionar principios para evaluar a los medicamentos biotecnológicos antes y después de realizar el proceso de fabricación.

## **Uruguay**

Admitiendo la sorpresa del apoyo de su autoridad sanitaria en cuánto al realizar o no presentar ensayos clínicos, dado que para ellos son suficientes los estudios pre-clínicos o en su caso llegar a los estudios clínicos fase 1 siempre que se aporten argumentos científicos que lo avalen. La mayoría de los medicamentos que se someten a pruebas pre-clínicas (en animales) ni siquiera llegan a las pruebas en humanos ni a la revisión de la Autoridad Sanitaria. Los medicamentos que lo hagan deben someterse al riguroso proceso de evaluación de la agencia, que analiza todo lo relacionado con el medicamento, desde el diseño de los ensayos clínicos hasta la gravedad de los efectos secundarios y las condiciones en las que se fabrica el medicamento.

## **EMEA**

Lo mencionado en el documento CHMP/437/04 Rev 1, establece ciertos puntos que se discutía con Chile y Argentina para la reducción de ensayos clínicos. Primeramente caracterizar perfectamente los estudios pre-clínicos entre el biocomparable y el de referencia. Adicionalmente el perfil de impurezas y la naturaleza de los excipientes. Este último punto es muy importante y sólo se menciona en la regulación Colombiana, porque efectivamente la estabilidad de un excipiente, puede cambiar la efectividad de nuestro medicamento biotecnológico.

## **FDA**

Personalmente se me hace un tanto ambigua la determinación de los eventos que pueden eximirte o no de estudios clínicos y pre-clínicos. Ya que se revisaría caso por caso, pero deja en claro que las pruebas clínicas mínimas serían los estudios comparativos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Continuando ahora con los cambios por parte del T-MEC y la Licitación de la UNOPS que afectan a nuestra Industria Biofarmacéutica. Sin lugar a dudas, será la competencia contra otras Industrias Internacionales. Existen varios puntos a discutir con respecto a esto porqué tal como vimos hay ciertas agencias regulatorias que apoyan el “avance” del desarrollo de su medicamento, es decir, los estudios clínicos (tal como se menciono anteriormente) y el proceso de autorización de registro que es bastante largo a comparación de FDA o EMEA, dónde ellos tienen más vías de aceleración de revisión para los medicamentos biotecnológicos biocomparables, con fin de que aseguren que el producto dará una mejora sustancial a los que ya se encuentran en el mercado. Además de qué cuentan con asesores y expertos independientes para considerar los datos presentados por la FDA y la empresa.

Mientras que COFEPRIS tiene el CMN y los diferentes subcomités que son las responsables de otorgarle a México la autorización sanitaria de los medicamentos biotecnológicos, es decir, nuestra similitud con lo que tiene las otras agencias regulatorias es la participación de los Terceros autorizados para apoyar en las solicitudes a COFEPRIS y que “agilicen” el proceso de obtener la autorización. Pero visualizando que desde los estudios preclínicos hasta el momento de otorgar la autorización no es lo suficientemente rápido para mejorar el análisis si realmente un producto está listo o no para lanzarse al mercado ni mucho menos se tienen protocolos para agilizar este proceso. Tal es el caso que se requieren demasiadas prórrogas porqué no se están entregando en tiempo y forma todos los requerimientos al momento de obtener la Autorización Sanitaria.

La presentación final de dossiers a los Terceros autorizados para los trámites de registro se ha complicado por el alto nivel de exigencia que ha impuesto COFEPRIS, debido a la necesidad de evitar la discrecionalidad y corrupción.

Por otro lado, los cambios del T-MEC afecta a la Industria Biofarmacéutica. En primer lugar, tenemos a la cláusula “bolar”, que permitirá el inicio de la I+D para poder utilizar toda la información disponible del medicamento biotecnológico innovador. Dando como resultado que demoremos menos tiempo para desarrollar el medicamento biocomparable.

Continuando con una posible afectación en la Industria Nacional tenemos a la cláusula de “vinculación” mediante la cual COFEPRIS podría estar obligado a preguntar al IMPI si

existe violación del medicamento innovador cuando una empresa pretende realizar un proyecto de desarrollo, lo que puede llevar a un litigio que tomaría años para resolverse y muchos gastos de abogados donde las empresas transnacionales tienen ventaja. Estos son requisitos que no nos exige el TMEC, así que no sería necesario que nosotros los apliquemos.

Debido a que se le notifica al titular de la patente cuando una solicitud de registro sanitario se presente por un tercero no autorizado. Aunado, debe concederle la oportunidad de presentar hechos y argumentos respecto de dicha solicitud de registro sanitario. En el pasado, era complejo para los titulares de patente identificar posibles transgresores que buscaban un registro sanitario, así que, con esta nueva obligación, las empresas biofarmacéuticas que desarrollan medicamentos biotecnológicos innovadores tendrán mayores oportunidades para poder identificar y obstaculizar a los posibles competidores que desarrollen algún medicamento biotecnológico biocomparable.

Con los cambios por el T-MEC y la Licitación de la UNOPS, hace que la industria mexicana no sea competitiva frente a otras Industrias extranjeras. Recordemos que por parte del T-MEC se acorto el tiempo de la patente, esto quiere decir que México no sera el único que innove sino que también otras industrias multinacionales que ya se han dedicado a generar biocomparables y tengan una ventaja en cuánto a tiempo por las vías rápidas de I+D con las que trabajan, así como la facilitación de estudios clínicos, logrando ofertar sus productos a menor precio

Los tiempos y recursos para obtener un registro son tardados ya que competimos contra industrias con gran experiencia que llevan más tiempo perfeccionando su regulación. Por ejemplo, las regulaciones también incluyen la compra de materias primas a proveedores que cumplan con las más estrictas normas y certificaciones a nivel internacional.

En cuanto al impacto del T-MEC a la protección de datos clínicos, antes de los cambios que se tuvo del T-MEC empezaba a contar aproximadamente desde el año 12 de la patente, momento que es aprobado por la COFEPRIS para su comercialización en el mercado privado. Y a pesar que se erradico dicha protección de datos clínicos, aún se cuenta con la protección comercial efectiva lo que retrasa el momento la llegada de medicamentos



biocomparables a enfermedades cuyo costo de mantenimiento es costoso, como la del cáncer o VIH-SIDA, lo que ponía en desventaja a la Industria de medicamentos biocomparables en el país.

Implicando que cada uno de los tres países regulará a estos medicamentos biotecnológicos, de acuerdo con sus leyes nacionales. Previamente a este cambio eran 12 años de protección en Estados Unidos, ocho en Canadá y cinco en México. Desafortunadamente en México no se ha cumplido, no hay nada en la legislación local, ni reglamento, que establezca cómo dar la protección, entonces en la mayoría de los casos se pide un reconocimiento de protección a través de acciones judiciales.

Pero aún así se apoyaría a la Industria Biofarmacéutica Nacional, dado que en el país están disponibles una treintena de medicamentos biotecnológicos con un valor de 6 mil millones de pesos, de los cuales más de 5 mil millones son pagados por las instituciones de salud públicas. De aquí un dilema con la adenda del T-MEC a la eliminación la protección de datos clínicos para biotecnológicos, pues abre la puerta para que en el menor tiempo posible se amplíe el acceso a medicamentos a un menor costo, es decir, que con el mismo presupuesto se pueda dar acceso a más personas de obtener el medicamento que requieren.

De acuerdo con datos de la AMIIF que agrupa a firmas como AstraZeneca, Bayer, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Roche y Sanofi, entre otros, sostenía que con las modificaciones al T-MEC se puede perder una oportunidad para atraer más inversiones en innovación biofarmacéutica que beneficiaría a los pacientes mexicanos.

Es entonces dónde ponemos en la mesa las implicaciones de la eliminación de la protección de datos clínicos. Por una parte, tendremos mayor cantidad de medicamentos biotecnológicos biocomparables, cuando se logren las aprobaciones respectivas, pero en el otro lado tenemos que muchos países no realizan adecuadamente los estudios clínicos, porque su regulación no lo solicita, por lo que ponemos en riesgo la calidad y seguridad de los medicamentos que usará la población mexicana. Y de aquí entenderemos que claro está que no convenga para las grandes Industrias en innovación invertir en un país que se dedica a comprar medicamentos biotecnológicos biocomparables a bajo costo.

Continuando con la Licitación de la UNOPS para el suministro de medicamentos e Insumos del 2021, permitió mayor participación de biocomparables de países que antes no tenían acceso a México, no solamente Asia sino que también por parte de Sudamérica. Lo cual generará mayor oferta y los precios serán menores, es de relevancia, por el riesgo en la calidad, por la falta de controles sanitarios efectivos, ahora con la importación de medicamentos terminados de otros países sin registro en México, es importante destacarlo porqué cómo vimos en la comparación entre algunos países Latinoamericanos e inclusive la misma EMEA contra México, no todos realizan estudios clínicos o pre-clínicos aceptado por sus agencias regulatorias y no poder garantizar que el medicamento es seguro. Por supuesto, se busca integrar las demandas de medicamentos de todas las instituciones públicas en una compra conjunta, pero con el riesgo de no obtener la calidad que se busca.

En última instancia tenemos uno de los retos que afecta no sólo a México sino que mundialmente nuestra dependencia que tenemos al importar APIs de China e India, recordemos que afecta directamente porqué como ya se ha visto con anterioridad no contamos con suficientes plantas de producción lo que nos imposibilita competir para ser generador nacional de APIs, es entonces que surge una necesidad social, debido a que si nos reducen o cierran la importación de APIs, al momento de producir medicamentos biotecnológicos nacionalmente resultará mucho más caro. Y por lo tanto, muchos pacientes no lograrán tener un tratamiento completo para cualquier enfermedad.

Con lo que se acaba de discutir podemos tomar a consideración lo siguiente en primer lugar requerimos de una legislación más completa que nos permita saber qué es lo que necesitamos para la obtención de un registro sanitario por ejemplo, además de contar con guías y actualizaciones que se lleguen a tener con respecto a la biofarmacéutica, considero adecuado que se tuviera páginas oficiales en español con la información actualizada de las Autoridades Sanitarias teniendo cómo guías a EMEA y FDA.

Al evaluar la parte financiera, que nuestro gobierno preste el PIB a lo que está establecido mínimo de 1%, con la finalidad de que tengamos mejoras de equipos y adecuaciones. Que si bien en la última década la infraestructura que se cuenta va desde laboratorios, equipos y equipo es aún insuficiente. El problema radica igualmente en que la infraestructura en México es generalmente pública y de uso común para las instituciones. Por ejemplo, llega a

ser compartido entre las instituciones científicas de manera informal, también se ha llegado a rentar equipos de las Universidades a las empresas o a otros grupos de investigación. Es por ello que resulta un reto no contar con plantas piloto para destinar específicamente los equipos necesarios para las empresas. Lo cual, si se generará tendríamos mayor cantidad de I+D e incluso mayor vinculación entre las Universidades con las empresas.

Y quisiera terminar con nuestra responsabilidad social, tal como vimos tanto la T-MEC y con la Licitación de la UNOPS, nos podemos dar cuenta que no es qué no tengamos la oportunidad de competir frente a empresas transnacionales, el problema radica en que nuestra Autoridad Sanitaria no es concordante con lo que se solicita al momento de importar medicamentos en el país. Si bien a la industria nacional se le exige tener la normativa aplicable al momento de lanzar un producto al mercado, es momento que también se les exija a las industrias transnacionales. Y más sabiendo que su regulación es escasa en la mayoría de las ocasiones, así que es impensable no exigirseles un registro en nuestro país porque estamos hablando de la salud de la población mexicana que confían que se les otorguen medicamentos de calidad, seguridad y eficacia.

## **CONCLUSIONES**

- Existe una falta de financiamiento para I+D, por lo tanto, hay escasos en plantas, equipos, personal capacitado y vinculación entre empresas y Universidades para el desarrollo de la industria biofarmacéutica
- Se reconoce una deficiencia de competencia frente industrias transnacionales debido a los tiempos de obtención de registro sanitario y lanzamiento al mercado nacional, lo que encarece la salud de la población mexicana.
- La regulación nacional aplicable en materia de medicamentos biotecnológicos tanto innovadores como biocomparables es insuficiente para obtener un eficiente proceso de registro y seguimiento de estos medicamentos.

## REFERENCIAS.

- Alcimed. (2007). Casos de Éxito de la Biotecnología y la Genómica en Medicina, Alimentación, Agricultura y Sectores Industriales. *Genoma España Estudio de Casos* Recuperado el día 14 de Enero del 2021, de: [https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2008-casos\\_de\\_exito\\_de\\_la\\_biotecnologia\\_y\\_la\\_genomica\\_en\\_medicina.pdf](https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2008-casos_de_exito_de_la_biotecnologia_y_la_genomica_en_medicina.pdf)
- AMIIF. (2017). La vinculación entre Patentes y Registros Sanitarios: una condición indispensable para incentivar la innovación y alcanzar una efectiva protección a la Propiedad Industrial. Recuperado el 14 de Enero del 2021, de [www.amiif.org.mx](http://www.amiif.org.mx)
- McKenzie, B. (2020). Protección de datos en biotecnológicos buscará extenderse de cinco a 10 años. *ELCEO*. Recuperado el 10 de Enero del 2020, de: <https://elceo.com/negocios/amiif-va-por-extension-hasta-por-10-anos-para-datos-clinicos-de-medicamentos-biotecnologicos/>
- Bruciaga, W. (2018). La crisis de los antirretrovirales en México. *Revista de La Universidad de México/ Á G O R A*. Recuperado el 17 de Diciembre del 2020 de: <https://www.revistadelauniversidad.mx/articles/b03287cf-0af5-413d-bee1-234343f02b70/la-crisis-de-los-antirretrovirales-en-mexico>
- Calderón-Martínez, M. ., Jasso-Villazul, S. J., & Vargas-Torres, A. (2016). Innovación y colaboración universidad-empresa en la industria biofarmacéutica en México. [versión electrónica] *Vinculación de las universidades con los sectores productivos. Casos en Iberoamérica* Vol. 2, 125–147.
- CANIFARMA. (2017 ). Lanzamiento del Nuevo Modelo Regulatorio en la Industria Farmacéutica y Lineamientos del Comité de Moléculas Nuevas (CMN). *Código F*. Recuperado el 20 de Febrero del 2021, de: <https://codigof.mx/lanzamiento-del-nuevo-modelo-regulatorio-en-la-industria-farmaceutica-lineamientos-del-comite-moleculas-nuevas-cmn/>
- Centro de Biotecnología. (n.d.). ¿Qué es la Biotecnología Roja? .Recuperado el 21 de

Marzo del 2021, de: <https://www.centrobiotecnologia.cl/investigacion/que-es-la-biotecnologia-roja/>

CNRF. (n.d.). Biotecnología verde, innovación en el diagnóstico fitosanitario. *SENASICA*. Recuperado el 20 de Marzo del 2021, de: <http://sinavef.senasica.gob.mx/CNRF/AreaDiagnostico/NotasCarrusel/Nota5>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2020). Reglas para la producción de medicamentos genéricos en beneficio de la población. Recuperado el 20 de Enero del 2021, de: <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/reglas-para-la-produccion-de-medicamentos-genericos-en-beneficio-de-la-poblacion?idiom=es>

CONACYT. (2017). Documento descriptivo del Diseño del “Pp-U003 Programa de Estímulos a la Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación.” *Dirección Adjunta de Desarrollo Tecnológico e Innovación*. Recuperado el 18 de Marzo del 2021, de: [https://www.conacyt.gob.mx/PDF/Documento\\_de\\_Diseño\\_U003\\_PEI.pdf](https://www.conacyt.gob.mx/PDF/Documento_de_Diseño_U003_PEI.pdf)

Brooks, D. (2020). Coronavirus | Cuánto depende el mundo de los medicamentos que produce China y qué riesgos implica en la actual pandemia. *BBC News Mundo*. Recuperado el 28 Mayor del 2021, de: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-52566973>

Escalante-Leyva, F. (2017). Panorama actual de la Industria Biotecnológica en México. *ProMéxico*. Recuperado el 17 de Enero del 2021, de: <https://ethic.com.mx/docs/estudios/Panorama-Biotecnologia-Mexico.pdf>

Espinosa-Morales, R., Díaz-Borjón, A., et.al. (2013). Medicamentos biocomparables en México: La postura del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatologia Clinica*, 9(2), 113–116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.11.001>

Farid, S. S., Baron, M., Stamatis, C., Nie, W., & Coffman, J. (2020). Benchmarking biopharmaceutical process development and manufacturing cost contributions to R&D. *MAbs*, 12(1). DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1754999>

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2020). Suplemento 2020 versión impresa o

digital. *Secretaría de Salud*. Recuperado el 20 de Mayo del 2021, de: <https://www.farmacopea.org.mx/publicaciones-detalle.php?m=3&pid=10>

Mirasol, F. (2021). Next-Gen Therapies Drive Development Technologies. [versión electrónica]. *BioPharm International*, 34(6), 10–17.

Montes-Sánchez, F. (2009). Gasto privado en ciencia y tecnología en México : hacia un mayor porcentaje del PIB. Recuperado el 07 de Marzo del 2021, de: <https://repositorio.tec.mx/bitstream/handle/11285/632028/33068001077588.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=En la actualidad%2C el marco,tecnológico como se menciono anteriormente.>

Forbes. (2018 ). Invertir en I+D, la solución a un mundo competitivo. *Economía y Finanzas*. Recuperado el 12 de Marzo del 2021, de: <https://www.forbes.com.mx/invertir-en-id-solucion-al-mundo-competitivo/>

García-Correa, O. (2015). Industria Farmacéutica. *ProMéxico*. Recuperado el 02 de Febrero del 2021, de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/76324/111115\\_DS\\_Farmaceutico.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/76324/111115_DS_Farmaceutico.pdf)

Gaviria, A., Vaca-González, C. P., Gómez-Muñoz, C., & Morales, Á. A. (2016). El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto internacional Informe especial. *Rev Panam Salud Publica*, 40(1), 40–47.

Grupo PiSA. (2018). Brochure. Recuperado el 18 de Marzo del 2021, de: <https://www.pisa.com.mx/pisa-brochure-2018/files/assets/common/downloads/publication.pdf>

Guzmán, A., & Pérez-Méndez, M. A. (2020). Extension of the Covid-19 Pandemic Facing Access to the Vaccine and Technological and Innovative Capabilities in Mexico's Biopharmaceutical Sector. *Economía teoría y práctica* , 5, 69–98. DOI: <https://doi.org/10.24275/ETYP/AM/NE/E052020/Guzman>

IBISWorld. (2018). Biotechnology Research & Development in Germany in Germany -

- Industry Data, Trends, Stats. Recuperado el 26 de Mayo del 2021, de: <https://www.ibisworld.com/germany/industry/research-and-experimental-development-on-biotechnology/958/>
- IBISWorld. (2021). Biotechnology in the UK - Market Research. Recuperado el 26 de Mayo del 2021, de: <https://www.ibisworld.com/united-kingdom/market-research-reports/biotechnology-industry/>
- IMPI. (2017). Informe Anual. Recuperado el 18 de Mayo del 2021, de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/369605/Informe\\_\\_Anual\\_2017\\_parte\\_1.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/369605/Informe__Anual_2017_parte_1.pdf)
- INEGI. (2019). Encuesta sobre Investigación y Desarrollo Tecnológico ESIDET Síntesis metodológica. Recuperado el 16 de Enero del 2021, de: [www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx)
- Intrado GlobeNewswire. (2021). Monoclonal Antibodies Market Research Report by Source Type, by Production Type, by Indication, by End-User, by Region - Global Forecast to 2026 - Cumulative Impact of COVID-19. *ReportLinker*. Recuperado el 26 de Abril del 2021, de: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/04/06/2204726/0/en/Monoclonal-Antibodies-Market-Research-Report-by-Source-Type-by-Production-Type-by-Indication-by-End-User-Global-Forecast-to-2025-Cumulative-Impact-of-COVID-19.html>
- Solleiro, J. L., Terán, A., López, R., Inurreta, Y & Castillo, J. (2014). La competitividad de la industria farmacéutica en el Estado de México. *Cambio Tec*. Recuperado el 20 de Enero del 2021, de: [https://cambiotec.org.mx/site/wp-content/uploads/2017/09/librofinalfarma\\_digital.pdf](https://cambiotec.org.mx/site/wp-content/uploads/2017/09/librofinalfarma_digital.pdf)
- Montiel, L. (2004). Derecho a la salud en México. Un análisis desde el debate teórico contemporáneo de la justicia sanitaria. [versión electrónica] *Rev IIDH*, 291–295.
- Reguero- Reza, M.T. (2011, Diciembre). Biotecnología en salud: versiones y dimensiones. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 5–9.
- Ramírez-Coronel, M. (2017, ). Pfizer se enfoca en cinco biocomparables. *Cluster Salud* .

*AméricaEconomía*. Recuperado el 04 de Abril del 2021, de:  
<https://clustersalud.americaeconomia.com/opinion/pfizer-se-enfoca-en-cinco-biocomparables>

Martin, D. K., Vicente, O., Beccari, T., Kellermayer, M., Koller, M., Lal, R., Marks, R. S., Marova, I., Mechler, A., Tapaloaga, D., Žnidaršič-Plazl, P., & Dundar, M. (2021). *A brief overview of global biotechnology*. 35. S5-S14. DOI: <https://doi.org/10.1080/13102818.2021.1878933>

Moorkens, E., Meuwissen, N., Huys, I., Declerck, P., Vulto, A. G., & Simoons, S. (2017). The market of biopharmaceutical medicines: A snapshot of a diverse industrial landscape. *Frontiers in Pharmacology*, 8:314. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00314>

Morales-Sánchez, M. A., & Díaz-Rodríguez, H. E. (2019). Determinants of innovation abilities in Mexico's biotechnology sector. *Investigacion Economica*, 78(307), 90–118. DOI: <https://doi.org/10.22201/fe.01851667p.2019.307.68447>

Morales-Sánchez, M., Amaro, M., Villavicencio, D., & Stezano, F. (2019). La Biotecnología en Mexico. Innovación tecnológica, estrategias competitivas y contexto institucional. *Universidad Nacional Autónoma de México*. Recuperado el 18 de Abril del 2021, de:  
[https://www.researchgate.net/publication/337033653\\_La\\_Biotecnologia\\_en\\_Mexico\\_Innovacion\\_tecnologica\\_estrategias\\_competitivas\\_y\\_contexto\\_institucional](https://www.researchgate.net/publication/337033653_La_Biotecnologia_en_Mexico_Innovacion_tecnologica_estrategias_competitivas_y_contexto_institucional)

Gómez-Landeros, O., Galván-Amaya, G. D., Aranda-Rodríguez, R., Herrera-Chacón, C & Granados-Cosme, J. A. (2017). Prevalencia de sobrepeso, obesidad y antecedentes de enfermedad crónica en universitarios mexicanos. *Rev. Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 56(5), 462–467.

Rubén, O & Stezano, F. (2018). Formas organizativas e institucionales para la convergencia de conocimiento, CONACYT y Red Convergencia de conocimiento para beneficio de la sociedad. *CONACYT*. Recuperado el 23 de Abril del 2021, de:  
[https://www.researchgate.net/publication/331962646\\_Oliver\\_R\\_Stezano\\_F\\_2018\\_Co](https://www.researchgate.net/publication/331962646_Oliver_R_Stezano_F_2018_Co)



nvergenencia\_de\_conocimiento\_su\_relevancia\_tematica\_para\_una\_agenda\_de\_futuro\_e  
n\_Mexico\_En\_R\_Oliver\_ed\_Formas\_organizativas\_e\_institucionales\_para\_la\_conver  
gencia\_de\_conocimien

Organización Mundial del Comercio. (2020). Examen estadístico del comercio mundial 2020. Recuperado el 19 de Mayo del 2021, de: [https://www.wto.org/spanish/res\\_s/statis\\_s/wts2020\\_s/wts2020chapter04\\_s.pdf](https://www.wto.org/spanish/res_s/statis_s/wts2020_s/wts2020chapter04_s.pdf)

Orozco-Rivera, E. (2020). *La cuestión de las patentes en el Tratado México-Estados Unidos Canadá: ¿un obstáculo para el desarrollo de medicamentos genéricos en México?*, Temas Estratégicos No. 86, México, Instituto Belisario Domínguez, Senado de la República, México.

Pérez-Zazueta, G & Quiriga, G. (2013). Industria Farmacéutica. *ProMéxico*. Recuperado el 03 de Abril del 2021, de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/62881/130820\\_DS\\_Farmaceutica\\_ESP.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/62881/130820_DS_Farmaceutica_ESP.pdf)

PhRMA. (2015). Biopharmaceutical Research & Development: The Process Behind New Medicines. Recuperado el 09 de Mayo del 2021, de: [http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd\\_brochure\\_022307.pdf](http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf)

Probiomed. (n.d.). La Biofarmacéutica de México. Recuperado el 06 de Marzo del 2021, de: <https://www.probiomed.com.mx/>

Secretaría de Economía. (2020). Un acercamiento a las disposiciones del nuevo tratado entre México, Estados Unidos y Canadá. Recuperado el 12 de Febrero del 2021, de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/577189/COMPILADO\\_T-MEC-acercamiento\\_sept-.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/577189/COMPILADO_T-MEC-acercamiento_sept-.pdf)

Secretaria de Gobernación. (2021). DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial de La Federación*. Recuperado el 02 de Junio del 2021, de: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5619841&fecha=31/05/2021](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5619841&fecha=31/05/2021)

Secretaría de Gobernación. (2008). DECRETO que reforma los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial de La Federación*. Recuperado el 08 de Abril del 2021, de: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5055332&fecha=05/08/2008](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5055332&fecha=05/08/2008)

Secretaría de Gobernación. (2020). ACUERDO por el que se establecen medidas administrativas para agilizar el trámite de registro sanitario de medicamentos y demás insumos para la salud que provengan del extranjero. *Diario Oficial de La Federación*. Recuperado el 12 de Enero del 2021, de: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5605237&fecha=18%2F11%2F2020](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5605237&fecha=18%2F11%2F2020)

Secretaria de Salud. (1998). Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial de La Federación*. Recuperado el 20 de Enero del 2021, de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>

Secretaria de Salud. (2013). 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. *Diario Oficial de La Federación*. Recuperado el 09 de Febrero del 2021, de: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013)

Secretaria de Salud. (2014). NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos. *Diario Oficial de La Federación*. Recuperado el 10 de Febrero del 2021, de: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014)

Secretaria de Salud. (2015). La regulación de México para medicamentos biotecnológicos se encuentra a la vanguardia a nivel mundial. *Gobierno de México*. Recuperado el 04 de Marzo del 2021, de: <https://www.gob.mx/salud/prensa/la-regulacion-de-mexico->

para-medicamentos-biotecnologicos-se-encuentra-a-la-vanguardia-a-nivel-mundial

SelectUSA. (2019). Italy - Biotechnology. Recuperado el 14 de Marzo del 2021, de:  
<https://www.selectusa.gov/article?id=Italy-Biotechnology>

Silanes. (n.d.). Nuestra Historia. Recuperado el 19 de Marzo del 2021, de:  
<https://www.silanes.com.mx/es/nuestra-historia/>

Silanes. (2019). *Antiveneno Mexicano*. Recuperado el 07 de Abril del 2021, de:  
<https://www.silanes.com.mx/noticia-detalle-51.php>

López-Silva, C. (2012). México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. [versión electrónica]. *Gaceta Médica de México* 148: 83- 90.

Sistema de las Naciones Unidas en México. (2020). INSABI y UNOPS presentan avances sobre la compra de medicamentos y material de curación en México. Recuperado el 03 de Mayo del 2021, de: <https://www.onu.org.mx/insabi-y-unops-presentan-avances-sobre-la-compra-de-medicamentos-y-material-de-curacion-en-mexico/>

Shaikh, S & Jaiswal, P. (2018). Biopharmaceuticals Market Size, Share and Industry Analysis | 2025. Recuperado el 13 de Marzo del 2021, de:  
<https://www.alliedmarketresearch.com/biopharmaceutical-market>

Teva. (n.d.). Teva México. Recuperado el 06 de Abril del 2021, de:  
<https://www.tevamexico.com.mx/manufacturing-plant/article-pages/teva-mexico/>

World Health Organization. (2011). QAS Terminology db-List of Terms and related guidelines. Recuperado el 20 de Mayo del 2021, de:  
[https://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/20111208\\_QA\\_SterminologyDB.pdf](https://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/20111208_QA_SterminologyDB.pdf)