



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**DIRECTRICES DE UN SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD PARA
EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOCMPARABLES**

**Trabajo escrito vía de ampliación y profundización del
conocimiento**

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

PRESENTA

SANDRA NELLY MARTÍNEZ GARCÍA

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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: ALPIZAR RAMOS MARIA DEL SOCORRO

VOCAL: Profesor: SOSA ZAVALA ELVIA

SECRETARIO: Profesor: VASQUEZ BOCHM LUZ XOCHIQUETZALLI

1er. SUPLENTE: Profesor: SERRANO ANDRADE MIRIAM ISABEL

2° SUPLENTE: Profesor: GOMEZ SANCHEZ MARIA EUGENIA IVETTE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE MEDICINA, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Luz Xochiquetzalli Vásquez Bochm

SUSTENTANTES:

Martínez García Sandra Nelly

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 6 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| 2.1. IMPORTANCIA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EL SECTOR SALUD . | 8 |
| 2.2. BIOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA | 9 |
| 2.3. PROCESO DE PRODUCCIÓN..... | 11 |
| 2.4. REGULACIÓN DE BIOTECNOLÓGICOS..... | 15 |
| 2.5. MARCO REGULATORIO ACTUAL EN MÉXICO APLICABLE EN MATERIA DE BIOTECNOLÓGICOS Y BICOMPARABLES..... | 17 |
| 2.6. SECCIÓN. LEY GENERAL DE SALUD | 19 |
| 2.6.1. DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO..... | 19 |
| 2.7. SECCIÓN. REGALMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD | 20 |
| 2.7.1. DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO BICOMPARABLE..... | 22 |
| 2.8. SECCIÓN. NORMAS OFICIALES MEXICANAS..... | 22 |
| 2.8.1. NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia..... | 22 |
| 2.8.2. 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. | 23 |
| 2.8.3. NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos..... | 24 |
| 2.8.4. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos..... | 25 |
| 2.9. AUTORIZACIONES..... | 26 |
| 2.10. OBTENCIÓN DEL REGISTRO PARA MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES..... | 27 |
| 2.11. OBTENCIÓN DEL REGISTRO PARA MEDICAMENTOS BICOMPARABLES | 30 |
| 2.12. LA CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN (THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - ICH)..... | 35 |
| 2.13. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE | 37 |
| 2.14. PRUEBAS FARMACOPEICAS PARA EPOrh COMO BIOMEDICAMENTO | 38 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.15. | SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD..... | 44 |
| 2.15.1. | DEFINICIÓN DE SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD | 45 |
| 2.16. | CICLO PLANIFICAR- HACER- VERIFICAR- ACTUAR..... | 47 |
| 2.17. | PENSAMIENTO BASADO EN RIESGOS..... | 49 |
| 2.18. | ICH Q8 DESARROLLO FARMACÉUTICO, Q9 GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD Y Q10 SISTEMAS DE CALIDAD: IMPLEMENTACIÓN | 50 |
| 2.19. | ETAPAS BÁSICAS EN LA GESTIÓN DE RIESGOS (ICH Q9) | 50 |
| 3. | OBJETIVO..... | 52 |
| 3.1. | OBJETIVOS PARTICULARES..... | 52 |
| 4. | JUSTIFICACIÓN | 52 |
| 5. | PROCEDIMIENTO..... | 53 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 76 |
| 7. | CONCLUSIÓN..... | 78 |
| 8. | ABREVIATURAS | 79 |
| 9. | REFERENCIAS | 81 |

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen I. Debido a que los productos biotecnológicos son más grandes, más complejos y de mayor peso molecular que los medicamentos obtenidos por síntesis química, suelen estar sujetos a una vía de aprobación reguladora multifacética escalonada (Sandoz Inc., 2020).

Imagen II. Proceso de fabricación de un biofármaco desde la construcción genética hasta el control de calidad.

Imagen III. Gen de clonación. ADN recombinante.

Imagen IV. Pirámide Jerárquica jurídica de Kelsen

Imagen V. Esquema piramidal de los módulos del CTD.

Imagen VI. Representación esquemática de los elementos de un proceso.

Imagen VII. Representación de la estructura de la Norma ISO 9001 con el ciclo PHVA.

ÍNDICE DE LINEAS DEL TIEMPO

Línea del tiempo I. Marco regulatorio en materia de biotecnológicos y biocomparables en México

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Pesos moleculares comparativos de medicamentos por síntesis química y medicamentos biotecnológicos

Tabla II. Pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento.

Tabla III. Criterios de aceptación de las pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento.

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama I. Diagrama para el tratamiento de análisis del riesgo. Fuente: ICH Q9.

Diagrama II. Mapeo de Proceso para la obtención de un registro biocomparable.

Diagrama III. Proceso para la obtención de un registro biocomparable.

Diagrama IV. Mapeo de Proceso para la obtención de un registro biocomparable aplicado para la EPOrh.

1. RESUMEN

La carrera de Química Farmacéutica Biológica forma profesionistas capaces de colaborar con el equipo de salud, realizando funciones específicas en la preparación, control, desarrollo y realización de técnicas utilizadas para la prevención, atención terapéutica y rehabilitación de enfermedades.

La profesión se encuentra reglamentada por disposiciones legales, por este motivo es necesario un marco legislativo aplicable, donde se establecen las bases jurídicas que hacen posible el control normativo de las actividades.

El rápido desarrollo de la industria farmacéutica en el mundo en diferentes áreas de aplicación, ha permitido la producción de medicamentos biotecnológicos con el propósito de beneficiar a millones de pacientes en el tratamiento y prevención de enfermedades.

A lo largo de los años, los medicamentos biotecnológicos innovadores han demostrado que su producción, debe reunir características de seguridad, eficacia y calidad para dar cumplimiento con lo establecido en las Leyes que aplican para cada país.

En México, para dar cumplimiento con el artículo 222 BIS establecido en la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), otorgará la autorización correspondiente a los medicamentos biotecnológicos para poder ser comercializados. Cumpliendo con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, de conformidad con las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás documentos jurídicos aplicables.

Los biocomparables, son medicamentos que han demostrado calidad, eficacia y seguridad comparable al medicamento innovador, son liberados al mercado en cuanto expira la patente de un medicamento biotecnológico. Ofreciendo una relación deseable costo-beneficio para el paciente y los sistemas de salud.

Cabe destacar que los biocomparables, son moléculas estructuralmente complejas, por este motivo no existe una «equivalencia absoluta» con el medicamento innovador.

Por lo tanto, es necesario que el fabricante proporcione los estudios adecuados para demostrar las características requeridas.

El objetivo de este trabajo es marcar las directrices documentales de un sistema de gestión de calidad para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables, utilizando como ejemplo la Eritropoyetina humana recombinante, indicada en el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica y/o anemias severas debido a otras causas como son cáncer, SIDA, entre otros, mediante un conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada. Garantizando que los biocomparables demuestren la calidad, seguridad y eficacia requerida para el uso de la población mexicana.

La industria farmacéutica tiene una función significativa ante la autoridad sanitaria, tal es el caso para la obtención del registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables, debido a que, al presentar los estudios, junto con otros documentos solicitados por dicha autoridad, la aprobación del trámite puede llegar a complicarse derivado de requisitos faltantes.

Con la implementación de decisiones estratégicas que ayuden a mejorar el desempeño y facilitar la aprobación del registro por las autoridades sanitarias. Así como la obtención de la capacidad para demostrar la conformidad con el cumplimiento de todos los requisitos solicitados y una mejora continúa, se logrará obtener los registros, si es posible, en tiempo y forma e impactando en la disponibilidad de los medicamentos hacia los pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. IMPORTANCIA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EL SECTOR SALUD

Entre las principales contribuciones que realiza la Industria Farmacéutica se encuentra la colaboración en el incremento de la esperanza y calidad de vida de la sociedad, a través de la implementación de tecnologías para la salud que permiten disminuir la mortalidad en la población (KPMG Cárdenas D., 2017).

Dada la importancia de la salud para un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades resulta indispensable dar acceso a los mexicanos a la prevención, atención terapéutica y rehabilitación. Siendo los medicamentos un recurso de gran relevancia para cumplir tal efecto.

Para que un producto farmacéutico sea lanzado al mercado requiere esfuerzos en materia de inversión y gestión de proyectos. Muy pocas iniciativas superan las fases requeridas para llegar a ser un producto comercializable, posterior a los procesos exhaustivos de investigación y en paralelo a los trámites necesarios para registrar la patente respectiva del producto.

Se han observado que, de 10 000 sustancias que se investigan, solo 1 llega al mercado como medicamento, lo cual implica inversiones cercanas a los 2 500 millones de dólares para un producto innovador (KPMG Cárdenas D., 2017).

En el caso de un producto biocomparable, se requiere validar la biocomparabilidad ante la COFEPRIS, asegurando su correcto funcionamiento para el tratamiento de pacientes.

El sector farmacéutico a nivel mundial genera bienes de primera necesidad para la población, por lo que depende de las medidas regulatorias vigentes tanto en el país de origen como a nivel mundial, para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos.

Es la razón de que la industria farmacéutica se encuentra expuesta a una estricta regulación, desde las etapas de investigación, desarrollo, aprobación por parte de la

autoridad sanitaria, promoción, venta y seguimiento de los productos. Por lo que el marco regulatorio incluye leyes, normas, decretos, así como acuerdos entre otros documentos informativos.

2.2. BIOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

La biotecnología, consiste en la modificación genética de organismos vivos y sus derivados para obtener productos o procesos para un uso específico (López S., 2012).

Los medicamentos obtenidos mediante biotecnología permiten proporcionar tratamientos eficaces, disminuyendo efectos adversos e incrementando la afinidad por el blanco específico contra enfermedades crónico-degenerativas, y difíciles de controlar. Demostrando una mayor capacidad para activar la respuesta inmunitaria (Martos R., 2015).

Los productos biotecnológicos pueden obtenerse a partir de diversas fuentes, como son los cultivos de líneas celulares de mamíferos, insectos o células vegetales, microorganismos, animales o plantas transgénicas, entre otros. Pueden ser idénticos o muy similares en su secuencia proteica o genética a aquéllos producidos de manera natural por el ser humano o por animales u otros organismos, o también pueden ser moléculas con secuencias únicas con nuevas propiedades o con mayor eficacia y seguridad que los compuestos aislados de fuentes naturales (SSA, FEUM 2018).

En todos estos casos se caracterizan por el uso de la ingeniería genética (denominada como biotecnología molecular en la normatividad) en el proceso de desarrollo o expresión de la molécula (SSA, FEUM 2018).

En la industria farmacéutica, los medicamentos obtenidos por biotecnología, incluidos los medicamentos biocomparables, atraviesan un largo proceso de producción, lo que da lugar a una complejidad estructural y alto peso molecular (Martos R., 2015). En contraste con moléculas químicas pequeñas como se pueden observar en los ejemplos de la Imagen I.

INCREMENTO DEL NIVEL DE COMPLEJIDAD DE LA MOLÉCULA

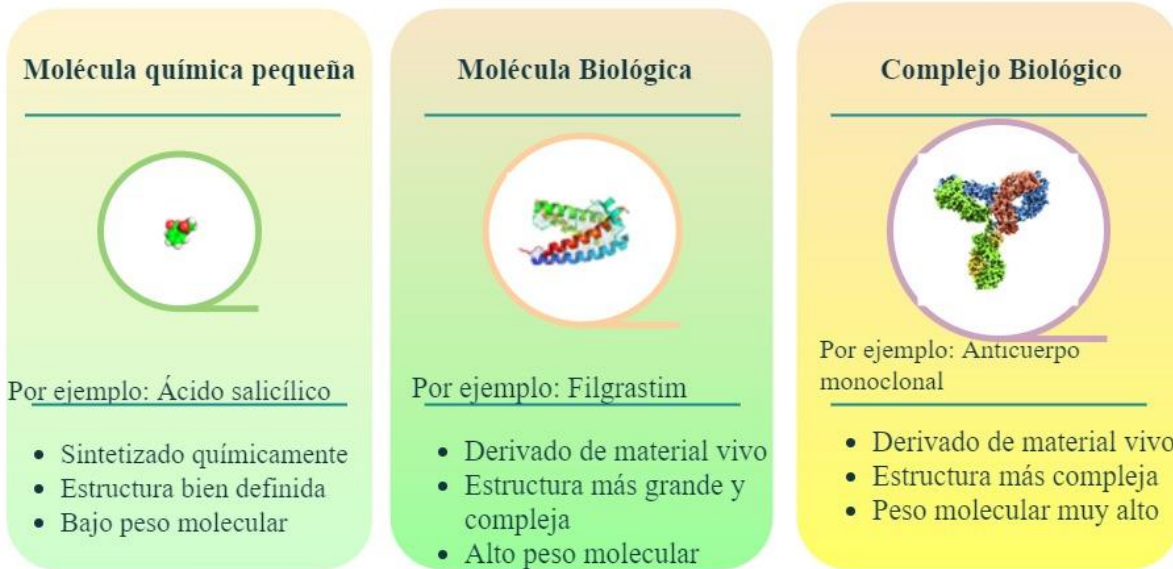


Imagen I. Debido a que los productos biotecnológicos son más grandes, más complejos y de mayor peso molecular que los medicamentos obtenidos por síntesis química, suelen estar sujetos a una vía de aprobación reguladora multifacética escalonada (Sandoz Inc., 2020).

Los medicamentos biotecnológicos suelen ser proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular, comparado con los medicamentos por síntesis química que son moléculas bastante simples de bajo peso molecular, generalmente inferior a 1 kDa como se muestra en la Tabla I. (Dra. Franco, et al. 2008).

Tabla I. Pesos moleculares comparativos de medicamentos por síntesis química y medicamentos biotecnológicos.

| | Peso Molecular (kDa) |
|----------------------------|-----------------------------|
| Paracetamol | 0.151 |
| Calcitonina | 4.5 |
| Eritropoyetina alfa | 30.4 |
| Factor VIII | 264.0 |

Las propiedades estructurales y funcionales de los productos biotecnológicos pueden hacer difícil su caracterización con las técnicas y métodos tradicionales utilizados para otro tipo de fármacos, aunque en general se debe seguir las normas aplicadas a medicamentos producidos por otras técnicas, con la adición de requisitos diseñados especialmente para ellos (SSA, FEUM 2018).

Los medicamentos biotecnológicos biocomparables, son los medicamentos biotecnológicos no innovadores que demuestren ser biocomparables en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. Estos llegan a ser más difíciles de analizar y caracterizar en comparación con los medicamentos de síntesis química, y tienden a presentar una vía legal y regulatoria específica.

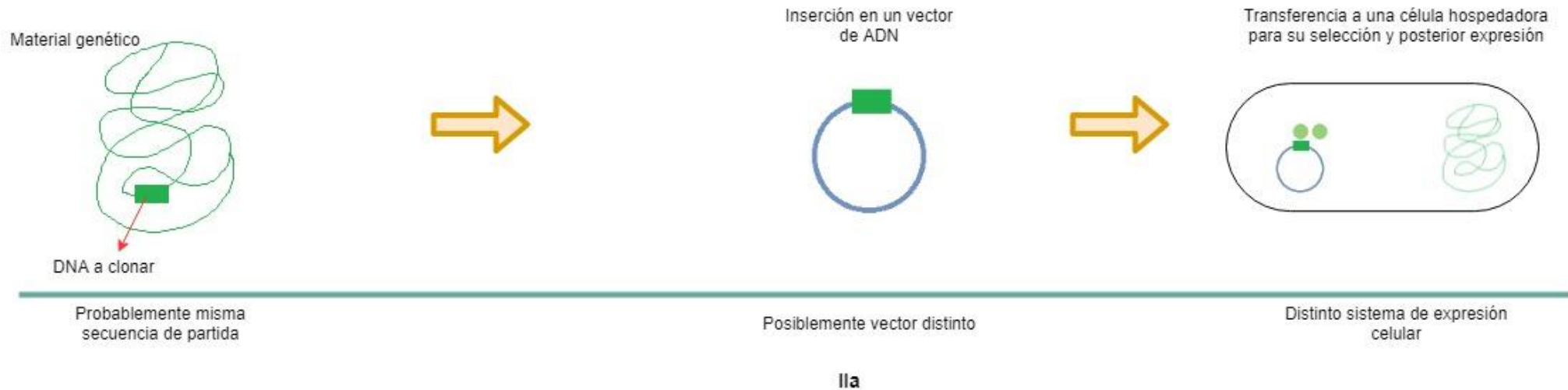
Para esta clase de medicamentos, un sistema de salud robusto es un pilar importante, al igual que una política farmacéutica sólida siendo una condición fundamental para que funcionen de manera adecuada. El éxito requiere un esfuerzo conjunto y colaboración entre todos los sectores claves de la salud.

Actualmente, la introducción en el mercado de estos medicamentos favorece la competencia, mejorando el acceso a nuevas terapias biológicas.

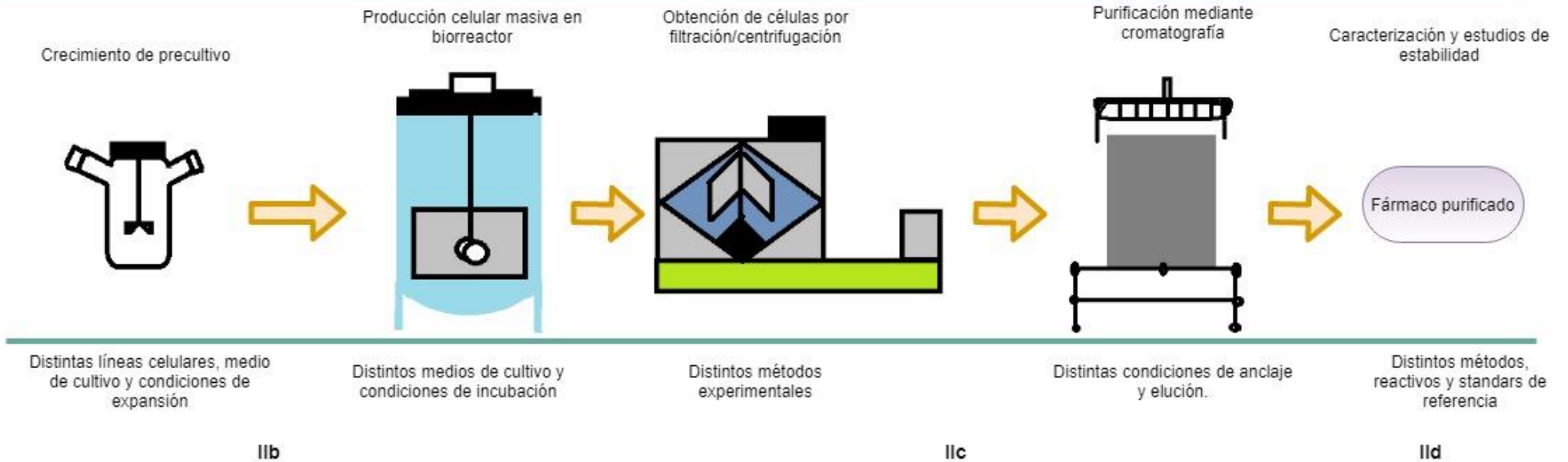
2.3. PROCESO DE PRODUCCIÓN

La producción y validación de los procesos de fabricación, así como el control y aseguramiento de la calidad de los biofármacos llega a ser complejo, debido a que involucran: metodologías de manipulación genética; propagación y uso de cepas o líneas celulares (las cuales gracias a su metabolismo celular generan el producto de interés); procesos de purificación sofisticados, debido a que en general se obtienen bajo rendimientos y hay un alto número de impurezas de diferente naturaleza provenientes tanto del hospedero, del producto y del propio proceso; y, desarrollo de métodos de control analítico específicos que por la naturaleza del compuesto se basan en caracterizar las propiedades fisicoquímicas y biológicas para garantizar la consistencia lote a lote, la seguridad y eficacia del producto (SSA, FEUM 2018).

Clonaje y expresión de proteínas recombinantes



Producción proteica a gran escala, purificación y validación



El paso inicial para la producción de fármacos es realizar la construcción genética, donde se coloca el gen específico (el cual codifica para la proteína de interés) en un vector adecuado para llevar a cabo el proceso de inserción de éste en el hospedero seleccionado para su amplificación (clonación) y /o expresión [Imagen IIa].

En esta primera etapa, la manipulación genética se realiza por medio de la tecnología del ADN recombinante [Imagen III]. Se basa en cortar y ligar los fragmentos del gen de interés de manera que, al ser colocados en el vector, estos tengan la secuencia y orientación correcta para ser reconocidos por la maquinaria molecular del hospedero y puedan llevarse a cabo los procesos de replicación de la molécula de ADN insertada, y/o de expresión de la proteína mediante la generación del ARN mensajero (transcripción) correspondiente y, la posterior traducción de la proteína de interés (biofármaco) (SSA, FEUM 2018).

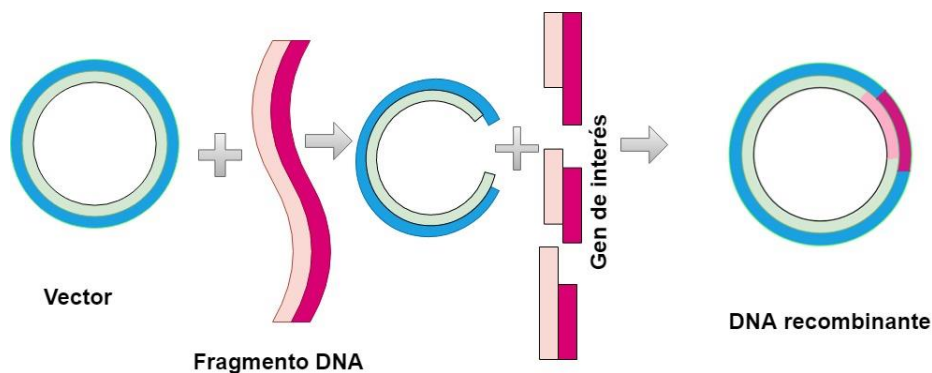


Imagen III. Gen de clonación. ADN recombinante.

El hospedero es elegido con base en: las características estructurales del biofármaco (considerando que el primero debe ser capaz de producir por medio de su metabolismo el biofármaco de interés con la estructura adecuada para tener la calidad y eficacia requeridas), los rendimientos obtenidos y los factores económicos.

Actualmente se utilizan comúnmente diversos hospederos tales como bacterias, levaduras, líneas celulares de insectos y de mamíferos, y de manera más limitada células vegetales, animales o plantas transgénicas.

Seleccionado el hospedero, el vector recombinante se introduce el interior de éste por medio de métodos como choque térmico, la electroporación, el uso de agentes químicos de naturaleza catiónica, entre otros (SSA, FEUM 2018).

Escalamiento

Cuando ya se obtuvo y verificó el sistema de expresión se procede al desarrollo del proceso en escala piloto para optimizar rendimiento y garantizar la calidad del producto, para finalmente, alcanzar el proceso a escala industrial [Imagen IIb].

El cultivo a escala industrial de microorganismos y/o células recombinantes utiliza fermentadores o biorreactores, los cuales bajo condiciones estériles y controladas (T, pH, TOD, rpm) permiten obtener buenos rendimientos del biofármaco (SSA, FEUM 2018).

Control de calidad en el proceso

Se enfoca principalmente en asegurar la estabilidad genética, lograr rendimientos consistentes y demostrar la ausencia de agentes adventicios y proteínas contaminantes del propio hospedero. Entendiendo como rendimiento consistente al producto que se mantiene dentro de los límites de aceptación para cada etapa del proceso en repetidas ocasiones.

Recuperación y purificación

Una vez terminado el cultivo, la recuperación de la proteína recombinante se realiza generalmente por técnicas fisicoquímicas, basándose en las diferentes propiedades de la molécula tales como su tamaño, carga, hidrofobicidad y capacidad de solvatación.

Posteriormente, es necesario purificarlo, eliminando las impurezas con base en las diferencias entre las propiedades fisicoquímicas del biofármaco y los contaminantes, obteniéndose el producto de interés con calidad, eficacia y seguridad requeridas [Imagen IIc].

Si bien el biofármaco deberá purificarse rápidamente para evitar la degradación por proteasas. Este tipo de contaminantes, aunque existan en niveles de trazas, son críticos en los procesos de purificación, ya que pueden ser difíciles de remover, lo que complica el proceso y puede afectar significativamente la estabilidad del producto. Por lo que se diseña específicamente el proceso de purificación de manera que se

eliminen o minimicen en el producto final y obtener un material con un alto grado de pureza (SSA, FEUM 2018).

Formulación del Biofármaco

Los medicamentos biotecnológicos son relativamente inestables, ya que los productos pueden ser degradados presentando diferentes cambios químicos.

La forma farmacéutica final usualmente contiene, agentes estabilizadores y reguladores de pH. Los estudios de estabilidad requieren de más de un método de análisis, cada uno de ellos enfocado a buscar diferentes productos de degradación.

Tanto el biofármaco como el medicamento biotecnológico se deben de manejar en condiciones de temperatura de acuerdo a los estudios de estabilidad.

Control de Calidad

Algunos principios utilizados para el control de calidad son el uso de estándares de referencia y métodos validados para evaluar una amplia gama de impurezas conocidas y potenciales, así como productos de degradación. También se realizan pruebas tales como las de esterilidad, inocuidad en animales y potencia.

Es importante mencionar que los biofármacos requieren una caracterización del organismo productor (célula), es decir, un estudio completo de los medios para su crecimiento y propagación y, el análisis explícito del proceso de purificación.

Por lo tanto la complejidad del sistema de control de calidad se encuentra relacionada tanto con las características estructurales del producto, como con su proceso de fabricación. [Imagen IId].

2.4. REGULACIÓN DE BIOTECNOLÓGICOS

La diversidad de los productos biotecnológicos (proteínas glicosiladas, anticuerpos monoclonales, etc.) ha creado la importante necesidad de elaborar guías específicas para su evaluación. (Aguilar J., 2010).

En los años 2004 – 2008 empezaron a vencer las patentes de los primeros medicamentos biotecnológicos, por lo que empezaron a surgir los primeros medicamentos biotecnológicos no innovadores (biosimilares/ biocomparables) en el

mercado europeo (Martos-Rosa., 2015). Sin embargo, no había un marco regulatorio en torno a las pruebas de calidad, seguridad y eficacia que debían cumplir.

Actualmente la EMA ha publicado las guías para los siguientes biomedicamentos: eritropoyetina humana recombinante, factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante, insulina humana recombinante, heparinas de bajo peso molecular, somatropina, interferón alfa recombinante, anticuerpos monoclonales, interferón beta y r-hormona folículo estimulante recombinante (EMA., 2015).

En marzo de 2010, Estados Unidos aprueba un mecanismo regulatorio que permite la obtención de la autorización sanitaria para medicamentos genéricos de tipo biotecnológicos. Siempre y cuando se demuestre la seguridad y eficacia del medicamento por medio de pruebas clínicas y analíticas que fundamenten la similitud con respecto al medicamento de referencia y que cuente con aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos, FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration). Si bien la exclusividad del mercado para el medicamento biotecnológico es de 12 años, la solicitud de autorización para la versión genérica puede realizarse 4 años después de que el medicamento de referencia haya sido aprobado. (González, P.et al., 2011).

Actualmente para el proceso de aprobación un biosimilar no debe tener diferencias clínicamente significativas en cuanto a seguridad, pureza y potencia (seguridad y eficacia) con respecto a un producto de referencia existente aprobada por la FDA. Esto significa que los fabricantes de biosimilares no necesitan realizar tantos ensayos clínicos costosos y prolongados, lo que podría conducir a un acceso más rápido a estos productos, opciones terapéuticas adicionales y costos reducidos para los pacientes. (FDA, 2017.)

2.5. MARCO REGULATORIO ACTUAL EN MÉXICO APLICABLE EN MATERIA DE BIOTECNOLÓGICOS Y BIOCMPARABLES

Los medicamentos farmacéuticos se encuentran sujetos a diversas leyes y regulaciones de acuerdo con un ordenamiento jerárquico como se observa en la Imagen IV.

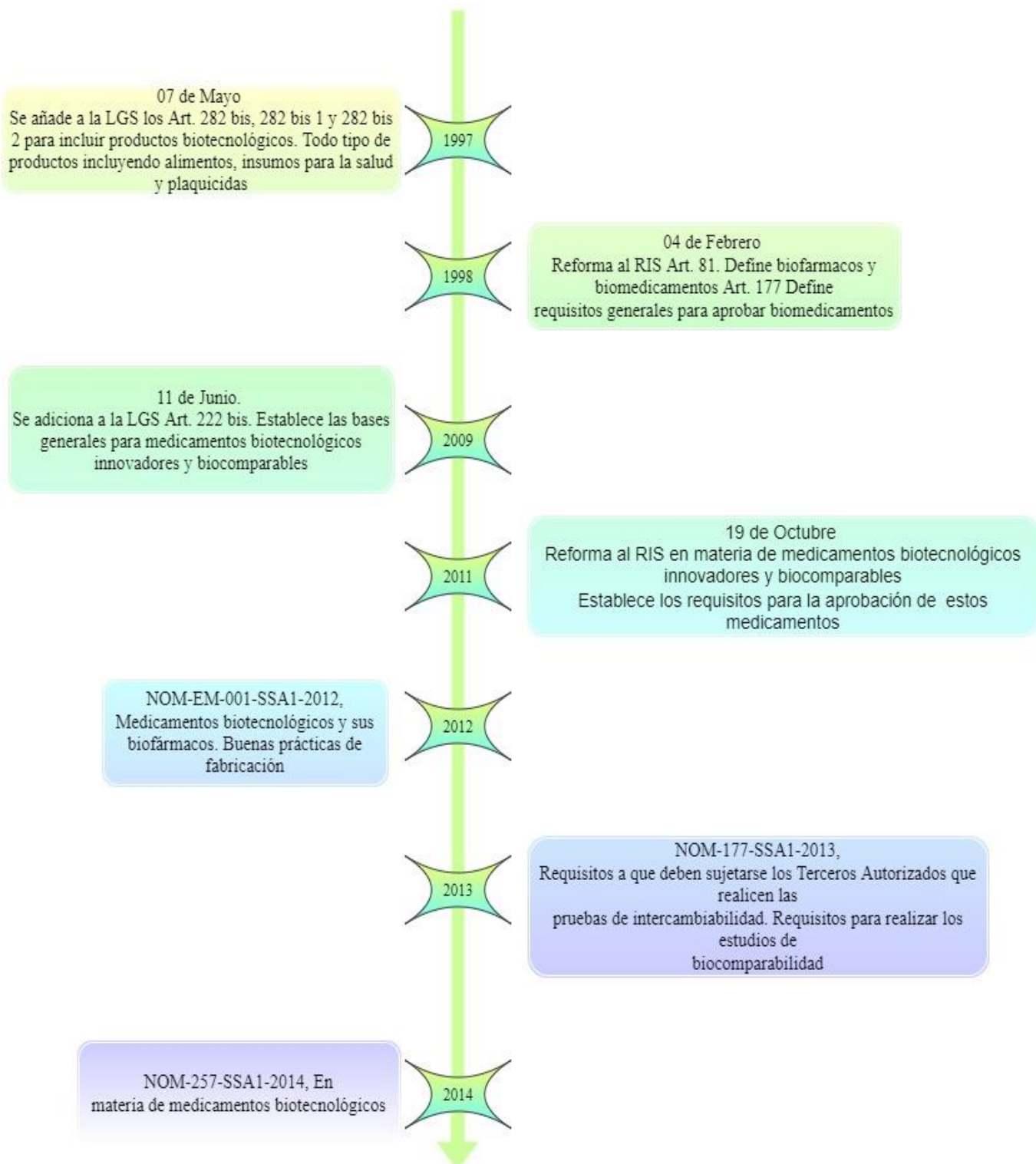


Imagen IV. Pirámide Jerárquica jurídica de Kelsen

Dada la importancia de la salud para un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades, como se reconoce en el Art.4° de La Constitución Política de Los Estados Unidos Mexicanos (CPEUM), el derecho a la protección de la salud resulta indispensable dar acceso a todos los mexicanos a la prevención, atención, terapéutica y a la rehabilitación.

El marco regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos ha recorrido un largo camino en nuestro país. A finales de la década de 1990 en México se introdujeron algunas reformas legales, como se puede observar en la línea del tiempo I del marco regulatorio en México a continuación. Esto con el fin de regular los medicamentos biotecnológicos innovadores, que para entonces ya tenían varios años en el mercado farmacéutico global (López S., 2012).

Línea del tiempo I. Marco regulatorio en materia de biotecnológicos y biocomparables en México



La autoridad regulatoria, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFERPIS), ha realizado grandes esfuerzos para contribuir con el

crecimiento de la industria farmacéutica, la definición de acuerdos de colaboración con otros países, la implementación y/o establecimiento de regulaciones que mejoran la competitividad del sector, entre otras acciones.

2.6. SECCIÓN. LEY GENERAL DE SALUD

En 1984 se publicó La Ley General de Salud (LGS) estableciendo el derecho a la atención médica, así como a los fármacos.

En 1997 la LGS fue reformada para contemplar los productos biotecnológicos en general. Sin embargo, dicha reforma fue muy precaria y no estaba dirigida solamente a medicamentos, sino a todo tipo de productos, incluyendo alimentos, insumos para la salud y plaguicidas como lo menciona el Art. 282 bis, 282 bis 1 y 282 bis 2 (López S., 2012).

En junio de 2009 se contempla como tal un medicamento biotecnológico, ya que se reformó la Ley General de Salud para incluir el artículo 222 Bis que regulara los medicamentos biotecnológicos, innovadores y biocomparables.

2.6.1. DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO

En el Art. 222 Bis de la LGS enuncia un medicamento biotecnológico como:

“[...] toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas” (LGS, 1984).

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, el solicitante deberá cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, de conformidad con las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables, y posterior a la comercialización del medicamento es necesario realizar el seguimiento de farmacovigilancia, el cual deberá estar conforme la normativa vigente correspondiente.

2.7. SECCIÓN. REGALMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD

Toda Ley expedida por el Congreso requiere de un reglamento que desarrolle con mayor detalle los requisitos y procedimientos para realizar lo que la ley ha establecido en términos muy generales.

En 1998 se reformó el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), por medio del cual se introdujeron los Art. 81. y Art. 177 dónde se definen biofármacos y biomedicamentos, así como los requisitos generales para la aprobación de estos.

Estableciendo como biofármaco a:

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

Y menciona que tanto 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, conforme a los avances técnicos y científicos (SSA, RIS 2014).

Antes del 2009 las compañías registraban los medicamentos biocomparables bajo la categoría de genéricos generales debido a que no existía una definición de biocomparables y biotecnológicos en general. Así, numerosos productos biotecnológicos no originales llegaron al mercado antes de que se aprobara una regulación específica, sin las correctas pruebas que sustentarán que funcionaban (Dr. Francisco, 2017).

Sin embargo, el proceso regulatorio continuó impulsado por la COFEPRIS, el órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud que administra en México el sistema de aprobación de medicamentos.

En una primera etapa, COFEPRIS convocó a consultas por varios meses a los dos principales actores del mercado de medicamentos, para consensuar las reformas que se propondrían al RIS. Por un lado, se convocó a la Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM), una asociación de medicamentos de entrada subsecuente cuya membresía es mayoritariamente nacional. Por otro lado, se invitó a la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF), una asociación de medicamentos innovadores cuya membresía en la mayoría es trasnacional. De ahí resultó un primer anteproyecto de reformas.

En una segunda etapa, el texto consensuado resultante fue sometido a un proceso de consulta pública y revisión ante la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER). De ahí resultó un segundo anteproyecto de reformas. En una tercera y última etapa, el texto revisado fue enviado a la Consejería Jurídica del Ejecutivo Federal, que es el paso previo para la firma del Presidente de la República. Dicha etapa duró más de cinco meses, tiempo durante el cual se volvieron a recibir posiciones diversas y se buscó consensuar un texto que pudiera respaldar la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), que agrupa a toda la industria. Finalmente, esto se logró y en una ceremonia celebrada en la residencia oficial de Los Pinos, el 18 de octubre de 2011, el Presidente firmó el Decreto de Reformas al RIS, el cual fue publicado en el Diario Oficial de la Federación un día después, el 19 de octubre de 2011 (López S., 2012). Estableciendo los requisitos para la aprobación de estos medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

2.7.1.DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO BICOMPARABLE

Para el 2009, con la reforma del artículo 222 bis de la LGS se establecieron las bases o principios generales del mercado de medicamentos biotecnológicos de entrada subsecuente en el país, a los cuales la ley denominó biocomparables.

Así mismo se definió en el RIS como medicamento biotecnológico biocomparable, al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables y los requisitos para su evaluación y aprobación (SSA, RIS 2014).

2.8. SECCIÓN. NORMAS OFICIALES MEXICANAS

2.8.1.NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.

La Norma oficial mexicana de emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos, fue publicada en el DOF, misma que completaba en ese entonces la nueva regulación sanitaria que tenía México para los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables, de esta manera se comenzó a fortalecer el marco regulatorio que los norma (El economista, 2012).

Estableció los requisitos para el control sanitario de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos. Como lo son las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), características técnicas y científicas que deben cumplir los medicamentos; los criterios y requisitos a que se deben sujetar los solicitantes de un registro sanitario de biotecnológicos, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias para los estudios clínicos y estudios de biocomparabilidad, demostrando su seguridad, eficacia y calidad, así como el etiquetado y farmacovigilancia de dichos medicamentos (SSA, NOM-EM-001-SSA1-2012).

Con la publicación de esta norma, México se integraría a países como Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, que tiene reglamentos específicos para estos nuevos medicamentos considerando el futuro de la industria. Sin embargo, el 22 de octubre del 2013 se transmitió el aviso de cancelación de la NOM-EM-001-SSA1-2012 (Rita Mtz, 2015).

2.8.2. 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.

Como parte de la configuración de las disposiciones normativas sobre medicamentos biotecnológicos el 20 de septiembre de 2013, se publicó en el DOF la NOM-177-SSA1-2013, en esta nueva modificación, se incluyeron nuevas definiciones tal es el caso de los medicamentos biocomparables.

También se establecieron los requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

Cabe destacar que en la NOM-177-SSA1-2013, numeral 4.62, declara un medicamento Biotecnológico de referencia como:

“[...] 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.” (SSA, NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013).

Para efectos de lo anterior, la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas (CMN), previa consulta que éste realice al Subcomité de evaluación de productos biotecnológicos (SEPB) determinará las pruebas de

biocomparabilidad caso por caso. 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.

2.8.3. NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos.

Antes de la existencia del marco normativo de los medicamentos biotecnológicos descrito anteriormente no se contaba con definiciones, clasificaciones, requisitos técnicos y científicos para este tipo de medicamentos. Los constantes avances científicos y tecnológicos, así como la experiencia en política farmacéutica y regulatoria de organismos internacionales como son la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han permitido a México avanzar en los aspectos normativos necesarios de evaluación, aprobación y control de estos medicamentos. En este sentido el marco normativo de los medicamentos biotecnológicos requiere de una constante revisión y actualización.

Para responder a la necesidad constante de fortalecimiento normativo que demandan estos medicamentos en sus procesos de autorización sanitaria, es necesario que aquellos de origen biotecnológico se apeguen al artículo 157, sobre las autorizaciones sanitarias otorgadas en términos del RIS, a fin de que cumplan con los requisitos que establece la Ley General de Salud.

Por lo anterior fue indispensable contar con una Norma Oficial Mexicana en materia de medicamentos biotecnológicos que fortaleciera su marco regulatorio y estableciera una configuración completa, actualizada y ordenada de disposiciones normativas para la autorización sanitaria de estos medicamentos.

En esta norma, se establecen directrices generales respecto a la operación para la evaluación de la información técnica y científica que se presenta durante el proceso de la solicitud del registro de medicamento biotecnológico, menciona que la COFERPIS cuenta con un CMN el cual a su vez tiene SEPBB que se encuentra integrado por especialistas expertos en el tema.

Todos los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán ser presentados ante el CMN y estudiados por el SEPBB, previamente al sometimiento de la solicitud de

registro. Esto con el fin de determinar si existen los elementos técnicos y científicos suficientes que respaldan la seguridad, calidad y eficacia del producto.

Así mismo se podrá identificar con base a la opinión del CMN, y la consulta previa al SEPBB, las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

Además, se establecen las especificaciones generales para el control de la fabricación los medicamentos biotecnológicos y determina los parámetros necesarios que deben cumplir dichos medicamentos para ser reconocidos como medicamentos biotecnológicos de referencia.

Y que la farmacovigilancia de dichos medicamentos, deberá ajustarse de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (SSA, NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014).

2.8.4. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

En México, la Fabricación de medicamentos está regulada principalmente por la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos; la cual establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación. También, se incluyen los requisitos que aplican de manera general a la fabricación de los productos biológicos y biotecnológicos.

En los numerales 10.5.7 y sus subpuntos, se encuentran los requisitos específicos para biotecnológicos.

Como lo son las instalaciones y equipos en donde se llevará a cabo la formulación de distintos biofármacos, así como procesos de llenado y acondicionamiento.

La limpieza y/o esterilización siguiendo un proceso validado, con un personal calificado, en técnicas utilizadas en la fabricación de estos productos y que posee el conocimiento científico en la fabricación y el manejo adecuado.

Declara los puntos que deben normarse y los que se deben de tener en consideración para los controles en proceso aplicados en los bioprocesos, cultivo celular y/o microbiano, cosecha y purificación.

También se establece el control de calidad, cadena de frío y la liberación de producto terminado.

Otras normas que tienen injerencia en los medicamentos biotecnológicos son:

- Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, “Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios”.
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, “Estabilidad de fármacos y medicamentos”.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, “Instalación y operación de la farmacovigilancia.”

2.9. AUTORIZACIONES

Para poder comercializar de acuerdo con la Ley General de Salud, Título Décimo Segundo, Control Sanitario de Productos y Servicios de su Importación y Exportación, Capítulo IV Medicamentos menciona:

Art. 222 “[...] La Secretaría de Salud sólo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que éstos, sus procesos de producción y las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad exigidas, que cumple con lo establecido en esta Ley y demás disposiciones generales” (LGS,1984).

En el Título Décimo Sexto, Autorizaciones y Certificaciones, Capítulo I, Autorizaciones, Art. 376 concluye que dicha autorización se denomina Registro Sanitario, el cual será concedida por la Secretaría de Salud, cuando se demuestre que los procesos de producción y las sustancias que contengan los medicamentos reúnan las características de seguridad, eficacia y calidad, con el fin de comercializarse en el país, siempre y cuando el registro sanitario se encuentre vigente (LGS, 1984).

2.10. OBTENCIÓN DEL REGISTRO PARA MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS INNOVADORES

Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores, de acuerdo con el artículo 177 del RIS, se requiere presentar la solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publica en el Diario Oficial de la Federación (DOF), a la que se anexará la información documental siguiente:

- I. La monografía del biofármaco, composición y fórmula;
- II. El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo;
- III. El resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso;
- IV. Los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para materias primas y biofármacos, así como el reporte de validación de sus resultados, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopeicos;
- V. El reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante;
- VI. La monografía del medicamento que incluya la Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;
- VII. Los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso;
- VIII. Los proyectos de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario, de conformidad con la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables;
- IX. Programa de farmacovigilancia intensiva, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables, y
- X. Los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto, de acuerdo con lo establecido en la Ley, este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables, incluyendo el reporte de eventos

adversos e inmunogenicidad, caracterizando la respuesta inmune y la evaluación de la correlación entre anticuerpos neutralizantes de la farmacocinética y farmacodinamia del producto.

Inicialmente todos los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán presentarse para ser evaluados ante el CMN y deberán ser estudiados por el SEPB previamente al sometimiento de la solicitud de registro sanitario, para determinar si las pruebas clínicas son efectivas para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

Para el caso de medicamentos biotecnológicos innovadores de fabricación extranjera además de los documentos anteriores se deberán anexar los establecidos en las fracciones I, II y III del artículo 170, I. certificado de libre venta o equivalente expedido por la autoridad correspondiente del país de origen; o sustituirse por el informe de estudios clínicos que cuenten con la participación de población mexicana y que demuestren la seguridad, calidad y eficacia del producto, para el caso de medicamentos que contengan nuevas entidades moleculares que no hayan sido comercializadas en ningún otro país por no contar con el registro sanitario correspondiente y que se pretendan registrar en México; así como el documento que describa las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. II. Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen, y éste provenga de países con los cuales la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y el proceso de producción del medicamento, así como la certificación de sus principios activos, de conformidad con las Normas correspondientes. De ser el caso, la Secretaría fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que la Secretaría o sus terceros autorizados, comprobarán el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y el proceso de producción del medicamento, así como la certificación de sus principios activos

en los términos previstos en la Ley y demás disposiciones aplicables. Si esta comprobación no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria. La certificación de las buenas prácticas de fabricación se realizará a solicitud de parte y tendrán una vigencia de treinta meses, y III. El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos. Para el otorgamiento del registro sanitario a que se refiere el artículo, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento, así como la certificación de sus principios activos, de conformidad con las Normas correspondientes.

La Secretaría resolverá las solicitudes de registro de medicamentos biotecnológicos innovadores en un plazo de ciento ochenta días naturales, contados a partir del día siguiente a aquel en que se presente la solicitud de registro correspondiente.

La Secretaría podrá solicitar información faltante, por única ocasión, durante los primeros ciento veinte días naturales del plazo antes referido, teniendo el interesado un máximo de cien días hábiles para responder, contados a partir del día siguiente a aquel en que haya sido notificado de la prevención respectiva.

En caso de que la Secretaría no emita la resolución respectiva en el plazo señalado, la solicitud de registro se entenderá resuelta en sentido negativo.

Adicional y de acuerdo con el Art 177-bis del RIS Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos innovadores, deberán realizarse en México:

- I. Cuando el medicamento se fabrique en el territorio nacional, y
- II. Cuando la fabricación y los estudios mencionados se hayan realizado en el extranjero y así lo determine la Secretaría, con base en la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPB.

2.11. OBTENCIÓN DEL REGISTRO PARA MEDICAMENTOS BIOCAMPARABLES

Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos biocomparables el Art. 177-bis 2 menciona que se requiere presentar la solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publica en el DOF, a la que se anexará la documentación contenida en las fracciones I a IX del artículo 177 y los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como estudios de biocomparabilidad, estudios de inmunogenicidad y reportes de eventos adversos, y otros que la Secretaría determine, previa opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB, los cuales se harán del conocimiento de los interesados mediante publicación en el DOF.

Para la comercialización de medicamentos genéricos se exigen estudios de bioequivalencia como única evidencia de apoyo clínico. En el caso de los medicamentos biocomparables, la caracterización de la molécula se considera crítica. Por lo que deben aportar datos preclínicos y clínicos que respalden la biocomparabilidad.

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.

Para efectos del párrafo anterior, la Secretaría, con base en la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB, determinará las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

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.

Por lo que, conforme a Ley De Propiedad Industrial, menciona en el Art. 23, que la patente tendrá una vigencia de 20 años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa correspondiente. (Ley General de la propiedad industrial, 1992).

Por ende, los medicamentos biocomparables solamente se pueden autorizar una vez ha expirado el periodo de exclusividad del medicamento biotecnológico de referencia (Piñero López, 2014) y cumpliendo con toda la regulación vigente aplicable.

Si bien, para el alcance de las pruebas clínicas de biocomparabilidad, de acuerdo con el Art. 177-bis 3, deberán estar sustentadas en las pruebas de caracterización del biofármaco y del medicamento biotecnológico biocomparable.

Entre mejor caracterizado y demostrada se encuentra la comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá.

Se debe tomar en cuenta que posología, dosis y ruta de administración del medicamento biotecnológico biocomparable deben ser las mismas que las del medicamento biotecnológico de referencia.

Para los estudios preclínicos y clínicos en los que el solicitante del registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables sustente su solicitud, el Artículo 177-bis 4, se deberá utilizar el medicamento biotecnológico de referencia correspondiente, para la realización de los estudios comparativos y fisicoquímicos.

Presentando la siguiente información documental:

- I. Los estudios *in vitro*. No se requerirán de éstos cuando la Secretaría, con base en la opinión del CMN, previa consulta con el SEPBB, así lo determine;
- II. Los reportes de los estudios preclínicos en animales incluyendo la información que compare al medicamento biotecnológico de referencia y al medicamento biotecnológico biocomparable.

Estos estudios deberán realizarse en especies animales relevantes para el modelo de estudio y deben incluir, de conformidad con la opinión que emita el CMN, previa consulta SEPB, los siguientes datos:

- a. Reporte comparativo del efecto farmacodinámico y actividad relevante para la aplicación clínica;
 - b. Reporte comparativo de toxicología en al menos un estudio de toxicidad de dosis repetida, incluyendo mediciones toxicocinéticas;
 - c. La duración reportada de los estudios debe estar técnicamente justificada para permitir la detección de diferencias relevantes en la toxicidad y respuestas inmunes entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia;
 - d. Si los resultados de los estudios mencionados no son suficientes, se deberán incluir observaciones relevantes en el mismo estudio toxicológico de dosis repetida, incluyendo, tolerabilidad local,
 - e. Sólo se requerirán reportes de otros estudios toxicológicos como seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, mutagénesis y carcinogénesis para la evaluación de medicamentos biotecnológicos biocomparables, si los resultados de los estudios de dosis repetida así lo requieren;
- III. Un reporte de estudios comparativos de farmacocinética cuando así lo determine la Secretaría, tomando en cuenta la opinión del CMN, previa consulta SEPB, para demostrar biocomparabilidad farmacocinética en relación con los parámetros claves;
- IV. Los reportes de estudios de farmacodinamia con las siguientes características:
- a. Los marcadores para farmacodinamia deben seleccionarse de acuerdo con su relevancia para demostrar eficacia terapéutica del producto;
 - b. El efecto farmacodinámico del medicamento biotecnológico biocomparable y del medicamento biotecnológico de referencia debe compararse en una población donde puedan observarse las posibles diferencias,
 - c. El diseño y duración de los estudios deben justificarse.

Los estudios combinados de farmacocinética y farmacodinamia pueden proporcionar información de utilidad sobre la relación entre la exposición y el efecto,

- V. Los estudios clínicos de eficacia y seguridad comparativa para demostrar semejanza clínica, los cuales deberán contar con las siguientes características:
- a. Los parámetros y márgenes de biocomparabilidad clínica deben haberse justificado y especificado previamente a la realización de dichos estudios y deben estar claramente señalados en el reporte de los estudios de eficacia y seguridad comparativos que se presente a evaluación;
 - b. Cumplir con la normatividad aplicable de buenas prácticas de investigación clínica que aseguren la validez científica del estudio,
 - c. Para aquellos medicamentos en donde la respuesta inmune pudiera afectar a la proteína endógena o a su función biológica, las pruebas de anticuerpos deben realizarse en los ensayos clínicos de seguridad, tomando en cuenta el papel que pudieran tener la hipersensibilidad, reacciones de infusión, la autogenicidad y pérdida de la eficacia.

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 CMN, previa consulta SEPB.

Para el caso de los estudios de biocomparabilidad en relación con un medicamento biotecnológico de referencia, el mismo deberá ser usado durante todo el desarrollo del medicamento biotecnológico biocomparable, para comparar la calidad y los estudios preclínicos y clínicos.

Una vez otorgado el primer registro de un medicamento biotecnológico biocomparable, respecto de una molécula identificada por la Denominación Común Internacional, el listado de los requisitos relativos a la información técnica con base en los que se otorgó el registro deberá ser publicado por la Secretaría en el Diario Oficial de la Federación.

Los mismos requisitos deberán cumplirse para la obtención del registro de los medicamentos biotecnológicos biocomparables subsecuentes que correspondan a la misma Denominación Común Internacional. Dichos requisitos podrán variar, tomando

en cuenta los avances de la ciencia y la tecnología, lo que, de ser así, se dará a conocer por la Secretaría, mediante publicación que se realice en el DOF.

Cuando en la FEUM 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 deberán realizarse en México, cuando así lo determine la Secretaría con base en la opinión del CMN, previa consulta con SEPBB.

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

La Secretaría resolverá las solicitudes de registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables en un plazo de ciento ochenta días naturales, contados a partir del día siguiente a aquel en que se presente la solicitud de registro correspondiente.

La Secretaría podrá solicitar información faltante, por única ocasión, dentro de los primeros ciento veinte días naturales del plazo antes referido, teniendo el interesado un máximo de cien días hábiles, contados a partir del día siguiente a aquel en que haya sido notificado de la prevención respectiva para su desahogo.

En caso de que la Secretaría no emita la resolución respectiva en el plazo señalado, la solicitud de registro se entenderá resuelta en sentido negativo.

Es importante mencionar que el Art. 177-Bis 5 establece que 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 CMN, previa consulta con el SEPBB.

Finalmente, de acuerdo con el Art. 178 cada lote de biomedicamento fabricado antes de ser liberado deberá cumplir con lo que establezca la FEUM en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia. Al momento septiembre 2021 esta información solo

existe para 14 medicamentos biotecnológicos, entre los cuales se encuentra (SSA, FEUM 2018):

- Eritropoyetina Humana Recombinante
- Filgrastim,
- Insulina Asparta
- Insulina Humana Recombinante
- Insulina Humana Recombinante de acción rápida
- Insulina Humana Isófana
- Insulina, preparaciones de. Inyectable
- Interferón Alfa-2
- Interferón Beta-1a
- Interferón Beta-1b
- Molgramostim (GM-CSF No Glicosilado)
- Somatropina
- Vacuna Antihepatitis B Recombinante
- Vacuna Recombinante contra el virus del papiloma humano (Proteína L1)

Cuando no exista la información correspondiente podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional (SSA, RIS 2014).

2.12. LA CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN (THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - ICH)

La Conferencia Internacional sobre Armonización en sus siglas en inglés ICH fue iniciada en abril de 1990. La ICH tiene el objetivo inicial de coordinar las actividades regulatorias para discutir y acordar los aspectos científicos y técnicos derivados del registro de productos (Andrew T. et al. 2018).

En la reunión inicial se acordaron los términos de referencia y se decidió que las iniciativas de armonización se dividirían en Seguridad (S), Calidad (Q) y Eficacia (E), reflejando los principales criterios que sustentan la aprobación y autorización de

nuevos medicamentos. Posteriormente se dieron cuenta de que varios temas eran de naturaleza multidisciplinaria (M).

La misión de ICH es lograr una mayor armonización tanto en la interpretación como en la aplicación de los requisitos para el registro de nuevos productos, con el objetivo de minimizar la repetición/duplicación tanto de las pruebas como de los informes, que se realizan de forma rutinaria como parte del desarrollo de nuevos medicamentos. La armonización de estas diferencias a través de las directrices de la ICH ayudaría a la industria a reducir los tiempos de desarrollo, ahorrar recursos y beneficiar al paciente. El objetivo de la primera fase fue el de armonizar el contenido técnico de aquellas secciones donde existían mayores divergencias entre los requerimientos exigidos por las autoridades reguladoras, para evitar redundancias y duplicidades en los procedimientos de desarrollo de los medicamentos.

Alcanzada esta primera etapa en la que un grupo común de datos se genera para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento, pareció el momento para desarrollar un documento técnico común para reportar estos datos a las autoridades reguladoras.

El Documento Técnico Común (CTD) pretende ser un dossier de registro común y válido a escala mundial. Este dossier común garantiza la calidad, seguridad y eficacia del medicamento y es aceptado en las agencias evaluadoras de casi todo el mundo.

El CTD se estructura en 5 módulos, de los cuales el módulo 1 es específico de cada una de las regiones y los módulos 2, 3, 4 y 5 son propiamente el formato común:

- Módulo 1. Información administrativa e información de prescripción.
- Módulo 2. Resúmenes del CTD.
- Módulo 3. Calidad.
- Módulo 4. Informes sobre los estudios preclínicos.
- Módulo 5. Informes sobre los estudios clínicos.

Estos cinco módulos que componen el CTD se representan gráficamente a través de una pirámide imagen V en la que los módulos 3, 4 y 5 que avalan respectivamente la calidad, seguridad y eficacia del medicamento se encuentran en la base, el módulo 2

con los resúmenes y revisiones en el centro, y la información regional en la punta (Elisabet M, et al. 2013).

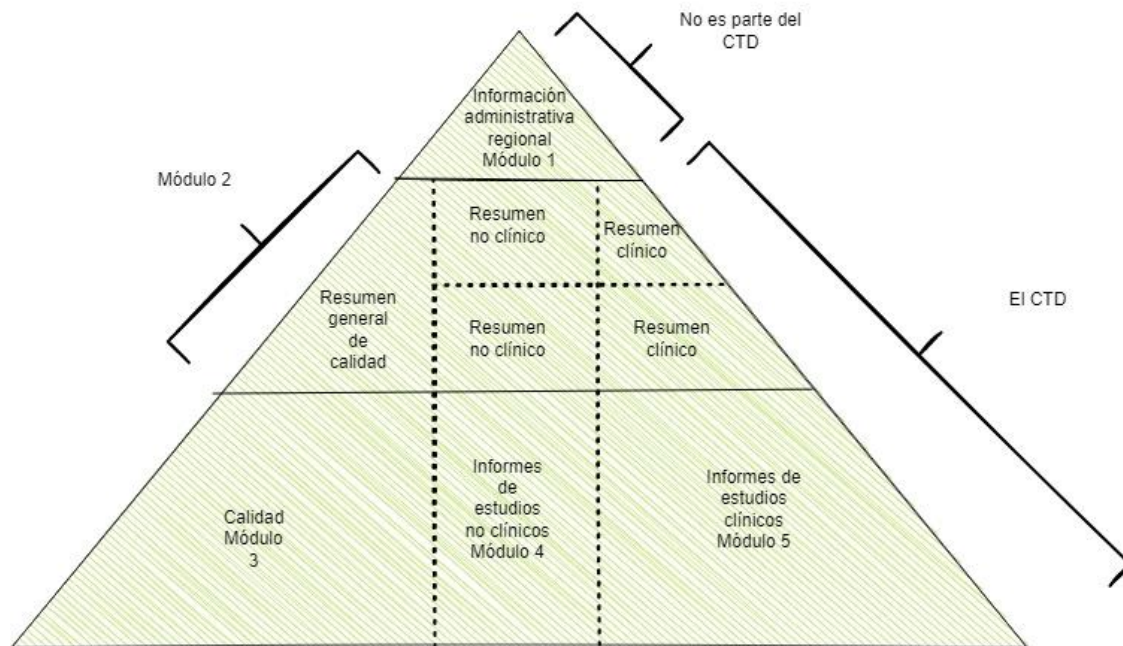


Imagen V. Esquema piramidal de los módulos del CTD.

2.13. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicosilada que estimula la eritropoyesis en mamíferos y es producida *in vitro* por tecnología recombinante a partir del cultivo de células de mamífero.

La eritropoyetina humana natural es una hormona glicoprotéica producida principalmente, pero no exclusivamente, en los riñones.

La eritropoyetina estimula la eritropoyesis y en forma recombinante se produce *in vitro* a partir del cultivo de células de mamíferos, en las cuales se ha insertado el gen que codifica la eritropoyetina humana (SSA, FEUM 2018).

El biomedicamento (EPOrh) se emplea para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica y/o anemias severas debido a otras causas como son cáncer, SIDA, entre otros. La patente de eritropoyetina venció en el 2006 por lo que

ya se comercializan medicamentos biocomparables en el mercado mexicano (Simon D, 2006).

La eritropoyetina humana recombinante está conformada por una familia de glicoproteínas muy relacionadas que son indistinguibles de la eritropoyetina humana natural (eritropoyetina urinaria) en términos de su secuencia de aminoácidos (165 aminoácidos), y patrón general promedio de glicosilación. La “glicosilación” es la adición de carbohidratos a una proteína (Voet D, 2007).

2.14. PRUEBAS FARMACOPEICAS PARA EPOrh COMO BIOMEDICAMENTO

Control de calidad documentación

El control de calidad para sistemas de expresión de procariontes usualmente contiene la documentación del origen de la cepa y pruebas tradicionales para agentes adventicios, pruebas genotípicas, fenotípicas y resistencia a antibióticos.

Adicionalmente se pueden usar metodologías más nuevas como el mapeo de restricción del ADN y análisis de secuencias de ADN.

Metodología analítica

- Actividad biológica

El fabricante debe proporcionar un método validado para medir la actividad biológica.

Los resultados de los ensayos biológicos deben expresarse en unidades de actividad.

También será posible reemplazar la medición de la actividad biológica por pruebas fisicoquímicas sólo cuando:

Se pueda obtener suficiente información fisicoquímica acerca del biofármaco, incluyendo su estado de agregación molecular, y se haya establecido una correlación adecuada con la actividad biológica, considerando la variabilidad intrínseca de los ensayos utilizados.

- Pureza

Constituida por la molécula deseada y múltiples sustancias relacionadas.

La pureza del biofármaco se establece por una combinación de metodologías analíticas.

En un proceso biotecnológico, el biofármaco puede presentar varias entidades moleculares o variantes. Si éstas tienen propiedades comparables al producto deseado, se consideran como sustancias relacionadas y no como impurezas.

- Impurezas

Las impurezas pueden estar relacionadas con el producto o con el proceso. Pueden ser de estructura conocida, parcialmente caracterizada o no identificadas.

Impurezas relacionadas con el proceso derivadas del:

- ✓ Hospedero (proteínas del hospedero, ADN residual, etc)
- ✓ Medio de cultivo (inductores, antibióticos, componentes del medio)
- ✓ Proceso de purificación (resinas cromatográficas).

Las impurezas relacionadas con el producto (como ciertos productos de degradación) son variantes moleculares que se originan durante la fabricación o el almacenamiento y, su actividad, eficacia y seguridad no son comparables con las del producto deseado.

- Contaminantes

Incluyen todos los materiales y agentes adventicios que no son parte del proceso de fabricación, tales como la contaminación con organismos no involucrados en el proceso, o sustancias no deseadas que fueron introducidas al proceso.

Deben ser evitables y controlados mediante criterios de control de proceso con límites de aceptación y límites de acción.

- Contenido de proteína

Es una de las medidas más difíciles y frecuentes que deben realizarse como control en proceso y debe confirmarse con métodos alternativos. Se puede determinar comúnmente con métodos de naturaleza fisicoquímica.

El contenido de proteína es importante, ya que la potencia depende de este resultado.

En algunos casos, es posible demostrar que los valores de cantidad obtenidos están relacionados directamente con aquellos determinados en un ensayo biológico.

Si existiera esta relación, es recomendable medir la cantidad en lugar de la actividad biológica.

En el ensayo para determinar la cantidad de proteína debe seleccionarse considerando la disponibilidad de un patrón de referencia. Asimismo, se deben tomar en cuenta las limitaciones o interferencias propias del método.

- Contenido de ADN

Se usa en los cultivos de células de mamífero, se considera el contenido de ADN del hospedero.

- Controles en proceso

Establecen controles de proceso en etapas críticas, confirmando la consistencia del proceso o para tomar una decisión al respecto.

CONSIDERACIONES FINALES

- Patrones y materiales de referencia

En caso de existir un estándar internacional, las sustancias de referencias deben ser calibradas contra éste.

Lo deseable es usar el mismo estándar de referencia tanto para las pruebas biológicas como para las fisicoquímicas, en algunos casos se requieren estándares separados.

ESPECIFICACIONES FARMACOPEICAS

Las farmacopeas contienen requisitos importantes para algunos procedimientos analíticos y criterios de aceptación que deben formar parte de la evaluación tanto del biofármaco como del medicamento biotecnológico.

Las monografías aplicables a productos biotecnológicos generalmente incluyen, pero no están limitadas a pruebas de: identidad, pureza, potencia o actividad, sustancias relacionadas con el proceso, impurezas relacionadas con el producto y proceso, esterilidad, endotoxinas, presencia de agentes microbianos, volumen en el contenedor, uniformidad de la dosis, y material particulado.

Es importante contar con especificaciones y metodologías analíticas apropiadas, validadas y justificadas para el biofármaco y el medicamento biotecnológico.

Las especificaciones están diseñadas para confirmar la calidad de un producto y no para su caracterización, por lo cual se debe tener el sustento científico para justificar la selección del método y análisis.

Los siguientes conceptos se consideran usualmente:

- ✚ Las especificaciones están ligadas a un proceso de fabricación dado.
- ✚ Las especificaciones deben tomar en cuenta la estabilidad del biofármaco y la del medicamento biotecnológico.
- ✚ Las especificaciones están ligadas al material usado en los estudios clínicos.
- ✚ Las especificaciones están ligadas al procedimiento analítico utilizado para determinarlas.

- Especificaciones para biofármacos

Las especificaciones serán definidas para cada proceso de producción y para cada producto, por ejemplo para la EPOrh como biomedicamento se pueden observar en la Tabla II. Deberán evaluarse y existir especificaciones farmacopeicas para los siguientes parámetros:

- ✓ Apariencia y descripción
- ✓ Identidad
- ✓ Pureza e impurezas
- ✓ Potencia
- ✓ Cantidad

- Especificaciones para medicamentos biotecnológicos

Deberán aplicarse las especificaciones farmacopeicas relevantes a cada forma farmacéutica, ejemplo: esterilidad, endotoxinas, límites microbianos, volumen en el contenedor, material extraño, uniformidad de la dosis y contenido de humedad para los productos liofilizados. Y deberán existir especificaciones sobre pruebas generales como pH y osmolaridad.

Tabla II. Pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento.

| BIOFÁRMACO | | |
|---|---------------------------------|---|
| CARACTERÍSTICAS | PRUEBAS | DETERMINACIÓN |
| DESCRIPCIÓN | Observación | Solución concentrada, incolora, clara o ligeramente opalescente, libre de partículas. |
| IDENTIDAD (Comparados con una preparación de referencia) | Electroforesis capilar | % Isoformas (1-8) en electroferograma |
| | SDS Page | Banda única de la proteína |
| | Mapeo peptídico | Picos cromatográficos |
| | Secuencia amino terminal | Misma secuencia |
| Potencia | Ensayo en ratones policitémicos | Incorporación de ⁵⁹ Fe en eritrocitos |
| | Ensayo en ratones normocíticos | % de reticulocitos |
| OTRAS | Endotoxinas bacterianas | Técnica de lisado de <i>amebocito de limulus</i> |
| | Proteína Total | Absorbancia |

| | | |
|--|---|--|
| | Dímeros y sustancias de alto peso molecular | Cromatografía de exclusión |
| | Ácidos Siálicos | Cantidad de ácido siálico |
| | Conservación | Conservar a temperatura no mayor a - 20 °C |

Continuación Tabla II. Pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento.

| MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICO (SOLUCIÓN INYECTABLE) | | |
|---|--|---|
| CARACTERÍSTICAS | PRUEBAS | DETERMINACIÓN |
| DESCRIPCIÓN | Observación | Polvo homogéneo de color blanco. En presentación líquida, es una solución incolora, transparente, libre de partículas extrañas. El diluyente es agua de calidad inyectable. |
| IDENTIDAD (Comparados con una preparación de referencia) | Electroforesis en gel de poliacrilamida -SDS | Correspondencia a la preparación de referencia conforme al método propuesto y validado por el fabricante. |
| | Western Blot | La región identificada en la prueba corresponde a la preparación de referencia conforme al método propuesto y validado por el fabricante. |
| Potencia | Ensayo en ratones policitémicos | Incorporación de ⁵⁹ Fe en eritrocitos |
| | Ensayo en ratones normocitémicos | % de reticulocitos |
| OTRAS | Esterilidad | |
| | Endotoxinas bacterianas | Técnica de lisado de <i>amebocito de limulus</i> |
| | Proteína Total | Absorbancia |
| | Inocuidad | |
| | pH | Límite especificado por el fabricante |
| | Variación de volumen | |
| | Conservación | Entre 2 y 8 °C. No congelar |

2.15. SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

En los últimos años, las empresas han implantado una estrategia que les permita planear, ejecutar y controlar recursos con el objetivo de proporcionar productos o servicios de calidad, lo que se ve reflejado en el cumplimiento de los estándares establecidos. En este caso, se debe cumplir con estándares regulados por diversas normativas nacionales e internacionales, derivando criterios que se establecen para dirigir la correcta fabricación de los productos de este sector industrial. Esta estrategia se conoce como Sistema de Gestión de Calidad (SGC) (Quiroz E., 2016).

La adopción de un sistema de gestión de la calidad es una decisión estratégica para una organización que le puede ayudar a mejorar su desempeño global y proporcionar una base sólida para las iniciativas de desarrollo sostenible (ISO 9001, 2015).

Los beneficios potenciales para una organización de implementar un sistema de gestión de la calidad basado en la Norma Internacional 9001 2015 son:

- a. Capacidad para proporcionar regularmente servicios que satisfagan los requisitos del cliente, los legales y reglamentarios aplicables;
- b. Facilitar oportunidades de aumentar la satisfacción de la obtención del registro biocomparable evitando prevenciones emitidas por las autoridades sanitarias;
- c. Abordar los riesgos y oportunidades asociadas con su contexto y objetivos;
- d. La capacidad de demostrar la conformidad con requisitos del sistema de gestión de la calidad especificados.

El cumplimiento permanente de los requisitos y la consideración constante de las necesidades y expectativas representa un desafío para las organizaciones en un entorno cada vez más dinámico y complejo. Para lograr estos objetivos, la organización podría considerar necesario adoptar diversas formas de mejora además de la corrección y la mejora continua, tales como el cambio abrupto, la innovación y la reorganización.

2.15.1. DEFINICIÓN DE SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD

De acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, en el numeral 5.1.1, nos menciona que un Sistema de Gestión de Calidad:

“[...] representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Por lo tanto, la Gestión de Calidad incorpora, las normas de BPF, BPD, BPAD, BPL y los principios de la Gestión de Riesgos. Incluyendo el uso de las herramientas apropiadas.” (SSA, RIS 2014).

Si bien la industria farmacéutica tiene la necesidad de demostrar a sus clientes que los Sistemas de Calidad implantados garantizan la calidad de sus productos.

La Organización Internacional de Normalización (ISO) a través de su serie de normas ISO 9000, establece los requisitos para que una organización pueda establecer un Sistema de Calidad efectivo.

Esta Norma Internacional se basa en los principios de la gestión de la calidad descritos en la Norma ISO 9000.

Los principios de la gestión de la calidad son (ISO 9001, 2015):

- enfoque al cliente;
- liderazgo;
- compromiso de las personas;
- enfoque a procesos;
- mejora;
- toma de decisiones basada en la evidencia;
- gestión de las relaciones.

Esta Norma Internacional promueve la adopción de un enfoque a procesos al desarrollar, implementar y mejorar la eficacia de un sistema de gestión de la calidad, para aumentar la satisfacción del cliente mediante el cumplimiento de los requisitos del cliente.

La comprensión y gestión de los procesos interrelacionados como un sistema contribuye a la eficacia y eficiencia de la organización en el logro de sus resultados previstos. Este enfoque permite a la organización controlar las interrelaciones e interdependencias entre los procesos del sistema, de modo que se pueda mejorar el desempeño global de la organización.

La aplicación del enfoque a procesos en un sistema de gestión de la calidad permite:

- la comprensión y la coherencia en el cumplimiento de los requisitos;
- la consideración de los procesos en términos de valor agregado;
- el logro del desempeño eficaz del proceso;
- la mejora de los procesos con base en la evaluación de los datos y la información.

La Imagen VI proporciona una representación esquemática de cualquier proceso y muestra la interacción de sus elementos. Los puntos de control del seguimiento y la medición, que son necesarios para el control, son específicos para cada proceso y variarán dependiendo de los riesgos relacionados.

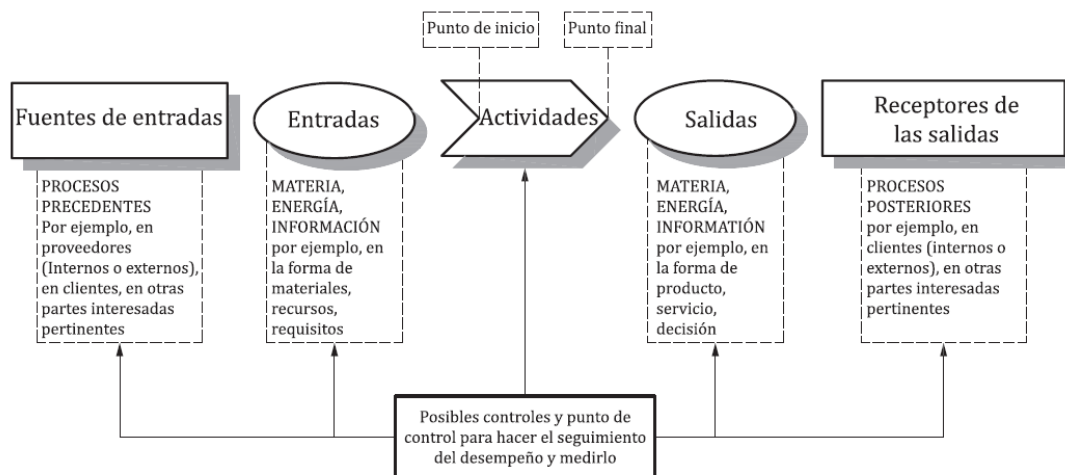


Imagen VI. Representación esquemática de los elementos de un proceso

2.16. CICLO PLANIFICAR- HACER- VERIFICAR- ACTUAR

También, se trata incorpora el ciclo Planificar-Hacer-Verificar-Actuar (PHVA) y el pensamiento basado en riesgos. Este enfoque a procesos permite planificar dichos procesos e interacciones.

El ciclo PHVA permite a una organización asegurarse de que sus procesos cuenten con recursos y se gestionen adecuadamente, y que las oportunidades de mejora se determinen y se actúe en consecuencia (ISO 9001, 2015).

El ciclo PHVA lo conforman los siguientes puntos:

- ✓ Planificar: establecer los objetivos del sistema y sus procesos, y los recursos necesarios para generar y proporcionar resultados de acuerdo con los requisitos del cliente y las políticas de la organización, e identificar y abordar los riesgos y las oportunidades;
- ✓ Hacer: implementar lo planificado;
- ✓ Verificar: realizar el seguimiento y (cuando sea aplicable) la medición de los procesos y los productos y servicios resultantes respecto a las políticas, los objetivos, los requisitos y las actividades planificadas, e informar sobre los resultados;
- ✓ Actuar: tomar acciones para mejorar el desempeño, cuando sea necesario.

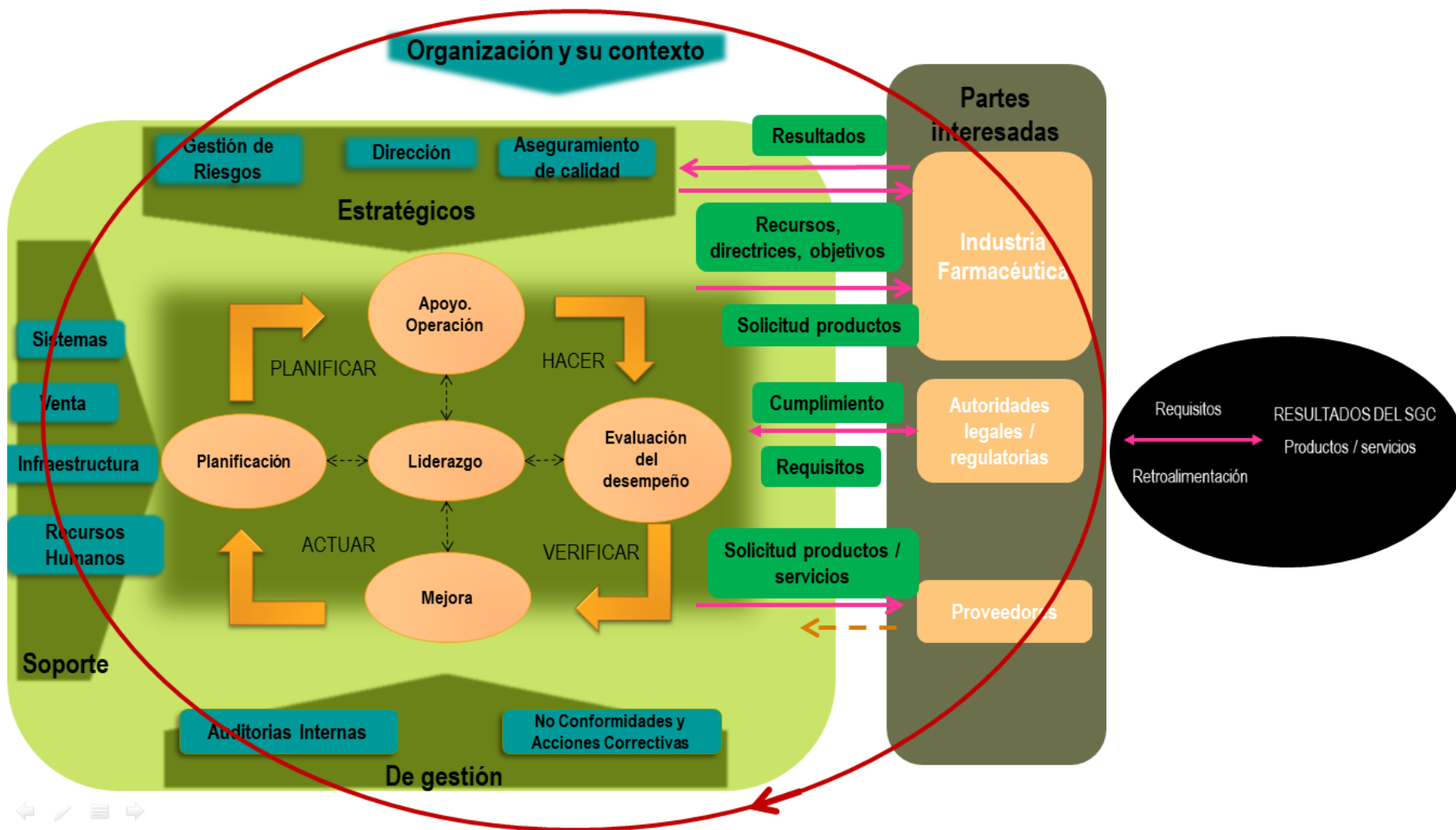


Imagen VII. Representación de la estructura de la Norma ISO 9001 con el ciclo PHVA

El ciclo PHVA puede aplicarse a todos los procesos y al sistema de gestión de la calidad como un todo.

2.17. PENSAMIENTO BASADO EN RIESGOS

El pensamiento basado en riesgos permite a una organización determinar los factores que podrían causar que sus procesos y su sistema de gestión de la calidad se desvíen de los resultados planificados, para poner en marcha controles preventivos para minimizar los efectos negativos y maximizar el uso de las oportunidades a medida que surjan (ISO 9001, 2015).

El pensamiento basado en riesgos es esencial para lograr un sistema de gestión de la calidad eficaz. El concepto de pensamiento basado en riesgos puede entenderse, por ejemplo, el llevar a cabo acciones preventivas para eliminar no conformidades potenciales, analizar cualquier no conformidad que ocurra, y tomar acciones que sean apropiadas para los efectos de la no conformidad para prevenir su recurrencia (ISO 9001, 2015).

Una organización necesita planificar e implementar acciones para abordar los riesgos y las oportunidades. Abordar tanto los riesgos como las oportunidades establecen una base para aumentar la eficacia del sistema de gestión de la calidad, alcanzar mejores resultados y prevenir los efectos negativos.

El riesgo es el efecto de la incertidumbre y dicha incertidumbre puede tener efectos positivos o negativos.

Una desviación positiva que surge de un riesgo puede proporcionar una oportunidad, pero no todos los efectos positivos del riesgo tienen como resultado oportunidades.

2.18. ICH Q8 DESARROLLO FARMACÉUTICO, Q9 GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD Y Q10 SISTEMAS DE CALIDAD: IMPLEMENTACIÓN

La Gestión de Riesgo consiste en esencia identificar y analizar los peligros asociados al proceso con el fin de poder evaluar el riesgo de exposición a los mismos. Si bien, el objetivo final del conocimiento de estos riesgos, es poder tomar medidas de reducción que resulten eficaces y se encuentren justificados en un documento sólido. Una buena gestión de riesgo bien documentada refleja la capacidad de una empresa a tomar buenas decisiones.

Con base en los fundamentos de las ICH Q8, ICH Q9 e ICHQ10, se permite realizar la gestión de riesgos.

La ICH Q8 Desarrollo Farmacéutico: nos indica que la calidad se construye desde el diseño de un producto. Se debe tener conocimiento de los procesos desde el desarrollo de modo que promueva el monitoreo continuo.

La ICH Q9 Gestión de Riesgos en Calidad (QRM): implica las herramientas para hacer un análisis de riesgo, es decir la metodología de la gestión de Riesgo en la calidad, con el fin de realizar una estrategia integral (herramientas para aplicar un análisis de riesgo).

La ICH Q10 Sistemas de calidad: implementación: promueve la mejora continua utilizando Q8 y Q9 como herramientas. Todo resultado generado debería generar un control integral.

2.19. ETAPAS BÁSICAS EN LA GESTIÓN DE RIESGOS (ICH Q9)

A nivel conceptual la ICHQ9 establece diferentes etapas para el tratamiento del riesgo, como se mencionan en el diagrama I, en esencia son tres:

- 1.** Valoración de Riesgos: para poder gestionar, primero es necesario identificar/analizar/evaluar el riesgo existente.
- 2.** Control de Riesgos: Únicamente conociendo el riesgo se puede controlar de forma efectiva, ya sea reduciéndolo o evaluando consecuencias de su aceptación.

3. Comunicación del Riesgo: El riesgo seguirá en control bajo medidas de monitoreo continuas.

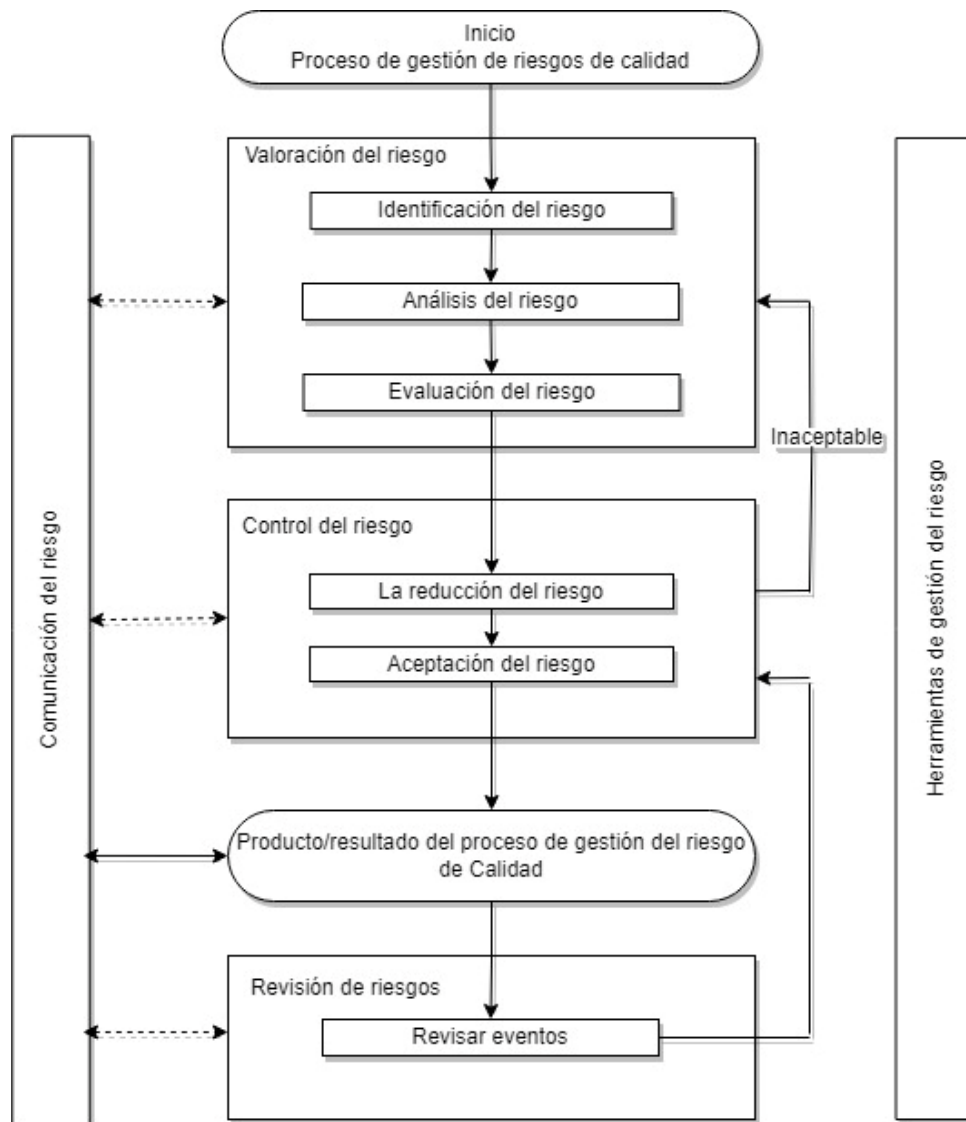


Diagrama I. Diagrama para el tratamiento de análisis del riesgo. Fuente: ICH Q9.

La primera evaluación se trata de analizar el riesgo: identificación, qué tan grave y la probabilidad de ocurrencia de qué exista. Posterior se continúa con una segunda fase, donde se trabaja la contención del riesgo, en caso de que aplique se reduce el riesgo, o si el riesgo no es tan crítico se puede llegar a aceptar. Por último, cuando se analizó, se tomaron y aplicaron las medidas el sistema pasa a ser dinámico, en donde se monitorea ese riesgo todo el tiempo y hay retroalimentación del análisis inicial, por el cual el riesgo inicial ya no es el mismo, es decir, ya no ocurre tan frecuentemente y el impacto es menor.

3. OBJETIVO

Marcar las directrices de un sistema de gestión de calidad para el registro de medicamentos biocomparables, aplicando como ejemplo la EPOrh, mediante un conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, garantizando que los biocomparables demuestren la calidad, seguridad y eficacia requerida para el uso de la población mexicana.

3.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- Reducir o eliminar el riesgo de los errores documentales que se pueden llegar a generar derivado de documentación faltante al realizar el armado del dossier.
- Generación de un proceso que posibilitan el ahorro de esfuerzos mediante la organización, planeación, ejecución y control de las actividades necesarias.
- Aprobación del expediente exento de prevenciones emitidas por parte de la autoridad sanitaria.
- Cumplimiento con toda la regulación aplicable vigente para la obtención de un registro biocomparable.

4. JUSTIFICACIÓN

El armado de un expediente para el registro nuevo de medicamentos biocomparables suele tener diversas dificultades, destacando entre ellas los requisitos generales para la preparación de un expediente de registro y estrategias para la obtención del mismo, reconocimiento de los documentos que integran el expediente del registro y el tratamiento para presentarlos a la Autoridad Sanitaria, así como la identificación de la información para el cumplimiento según los lineamientos avalados en el marco regulatorio actual en México aplicable en materia de biotecnológicos y biocomparables, y la conferencia internacional sobre armonización por las (ICH) en su guía el documento técnico Común (CTD). Dificultando la rápida resolución, y en consecuencia alargando el proceso de liberación de un medicamento al mercado. La adopción de un sistema de gestión de calidad tendría la finalidad de mejorar y facilitar el armado de un expediente orientado a procesos que posibilitan el ahorro de esfuerzos mediante la organización, planeación, ejecución y control de las actividades necesarias.

5. PROCEDIMIENTO

1. El procedimiento para el presente estudio, es la definición de la aplicabilidad del armado de un expediente para el registro nuevo de un medicamento biocomparable empleando el ciclo de PHVA.

Se considera adecuado el ciclo, ya que brinda la facilidad de seguir las directrices para un sistema de gestión de calidad.

2. Posteriormente, identificar las directrices.

3. Emplear como ejemplo para el registro nuevo de un medicamento biocomparable (EPOrh).

4. Finalmente se realiza una gestión de riesgo para analizar, controlar y comunicar los posibles riesgos.

Las herramientas que se utilizarán son:

- Mapeo de procesos como representación gráfica de los procesos llevados a cabo.
- Procesos para la obtención de un registro biocomparable.
- Criterios de aceptación de las pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento.

1. APLICABILIDAD DEL ARMADO DE UN EXPEDIENTE PARA EL REGISTRO NUEVO DE UN MEDICAMENTO BICOMPARABLE EMPLEANDO EL CICLO DE PHVA

PLANIFICAR

Para la parte de planificar es necesario establecer el objetivo del sistema.

Objetivo del sistema:

Aprobación u observaciones mínimas a nulas por parte de la Autoridad Sanitaria en el proceso de obtención de un registro sanitario para un medicamento biocomparable, cumpliendo con toda la regulación aplicable vigente.

Se establece el proceso y recursos necesarios:

El enfoque a procesos implica la definición y gestión sistemática de los procesos y sus interacciones, con el fin de alcanzar los resultados previstos de acuerdo con la política de la calidad y la dirección estratégica de la organización.

Conocer el contexto de la organización:

Es necesario determinar las cuestiones externas e internas pertinentes para su propósito y su dirección estratégica y que afectan a su capacidad para lograr los resultados previstos de su sistema de gestión de la calidad.

Por lo que la Dirección Estratégica se puede definir como “el formular e implementar acciones que lleven a la consecución de los objetivos estratégicos de una organización”.

La Dirección de la Empresa se encargará de formular estrategias y ponerlas en práctica para el registro del MBB, como tomar en cuenta qué documentos serán necesarios presentar a COFEPRIS y los tiempos, de acuerdo con el vencimiento de la patente.

Realizar un Mapeo del proceso ayuda a visualizar las actividades, entender cómo funciona una organización y su interrelación con los procesos:

1. Identificar los procesos clave y de soporte
2. Determinar los datos básicos del proceso
3. Definir las salidas de los procesos y sus características
4. Definir los clientes principales, proveedores y entradas del proceso,
5. Establecer los límites del proceso
6. Identificar las actividades más importantes del proceso
7. Determinar los mecanismos de medición de los procesos
8. Analizar los datos recabados

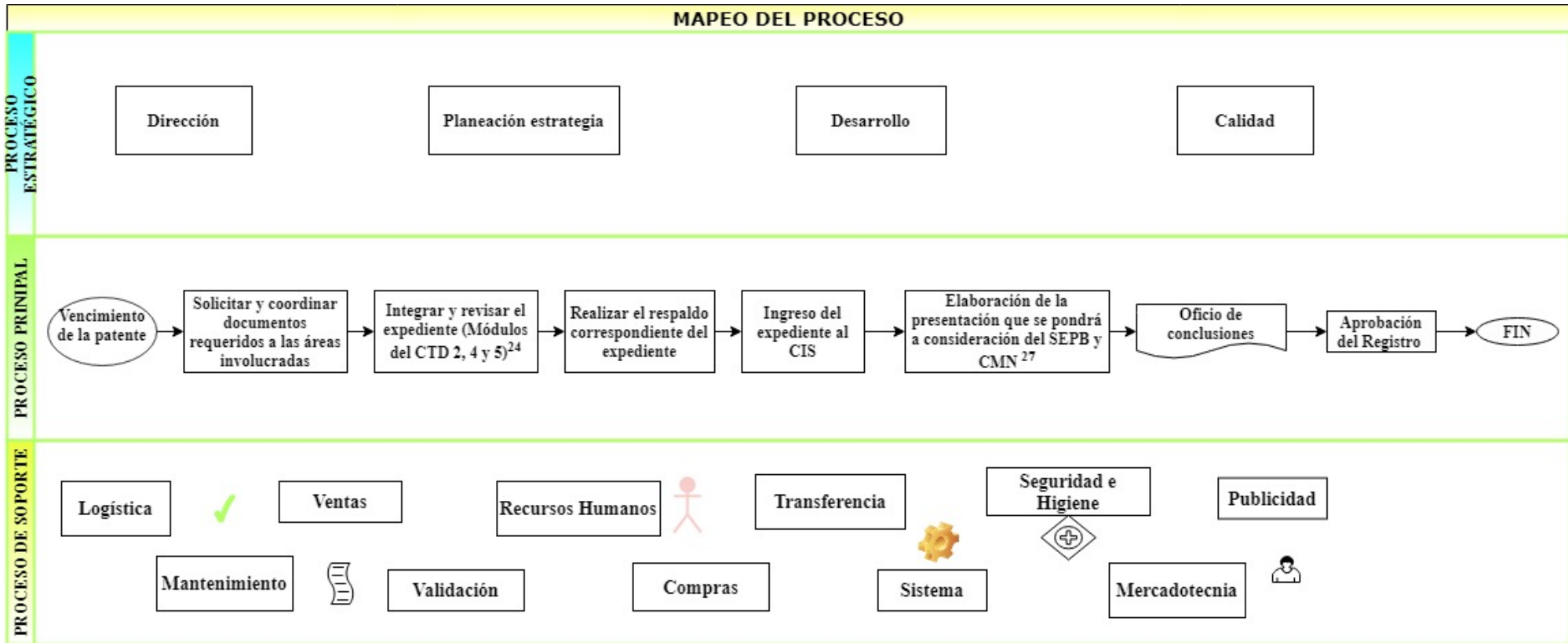


Diagrama II. Mapeo de Proceso para la obtención de un registro biocomparable.

2. IDENTIFICAR LAS DIRECTRICES.

Es necesario conocer las directrices para planear la implementación de los principios del SGC

➤ ENFOQUE AL CLIENTE

Cliente externo: COFEPRIS.

Entender las necesidades actuales de la regulación nacional e internacional aplicable al registro de un medicamento biotecnológico, así como documentos o tratados internacionales acerca del registro en México, con el fin de cumplir y aumentar las expectativas para el cliente.

➤ LIDERAZGO

Planear que los líderes de todos los niveles de la organización establezcan la unidad de propósito y la dirección: con el fin de marcar las pautas y crear condiciones en las que las personas del departamento formen parte de los objetivos.

➤ COMPROMISO DE LAS PERSONAS

Es importante respetar e implicar activamente a todas las personas en todos los niveles

➤ ENFOQUE A PROCESOS

Entender las actividades a realizar, gestionar como procesos que van interrelacionados y funcionan como un todo, como sistema coherente, para alcanzar los resultados coherentes y previsibles de manera eficaz y eficiente.

➤ MEJORA

Mantener los niveles actuales de desempeño y reaccionar a los cambios en sus condiciones externas e internas para crear nuevas oportunidades.

➤ TOMA DE DECISIONES

Si bien una toma de decisiones tiende a implicar cierta incertidumbre.

Entender las relaciones causa-efectos y las consecuencias potenciales no previstas, por ejemplo, causas externas que provoquen el cierre de la autoridad sanitaria y por lo tanto no ingresar el trámite en tiempo y forma.

Realizar un análisis de los hechos, evidencias y datos pueden llegar a conducir a una mayor objetividad y confianza en la toma de decisiones.

➤ GESTION DE LAS RELACIONES

Las relaciones incluyen el éxito de una organización.

Finalmente será necesario identificar los riesgos y oportunidades:

Las oportunidades pueden surgir como resultado de una situación favorable para lograr un resultado previsto.

HACER

Se trata de implementar lo planificado.

VERIFICAR

Realizar el seguimiento y (cuando sea aplicable) la medición de los procesos y los productos y servicios resultantes respecto a las políticas, los objetivos, los requisitos y las actividades planificadas, e informar sobre los resultados.

ACTUAR

Tomar acciones para mejorar el desempeño, cuando sea necesario.

3. APLICABILIDAD PARA EL REGISTRO DE LA EPOrh:

PLANIFICAR

Objetivo del sistema:

Aprobación u observaciones mínimas a nulas por parte de la Autoridad Sanitaria en el proceso de obtención de un registro sanitario para la EPOrh biocomparable.

Se establece el proceso y recursos necesarios (Diagrama III), así como la definición de los Criterios de aceptación de las pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento (Tabla III):

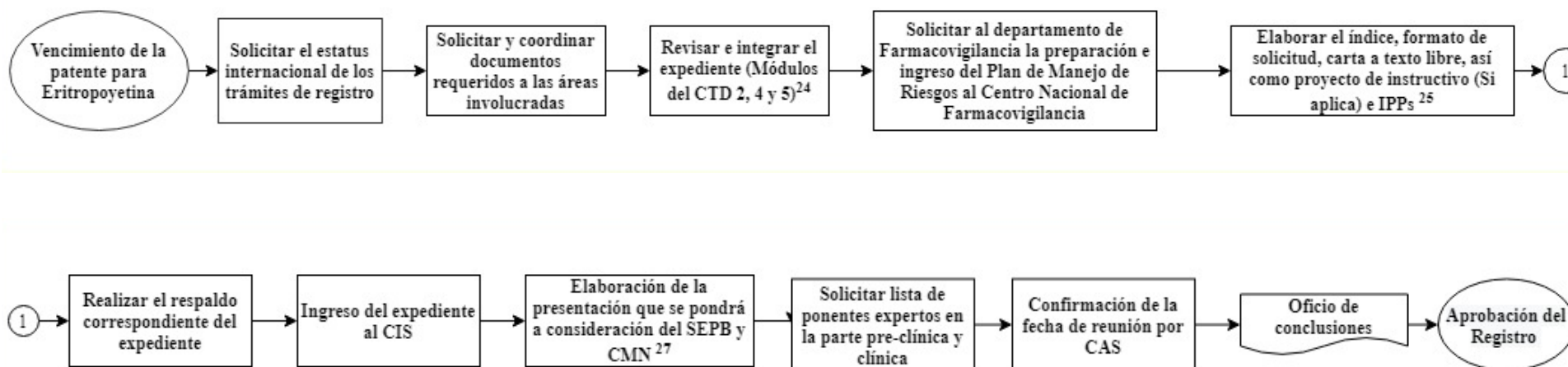


Diagrama III. Proceso para la obtención de un registro biocomparable.

24. COFEPRIS, ICH M2 2018.

25. COFEPRIS, Criterios y requisitos para solicitar reunión ante el CMN o SENMD.

27. COFEPRIS. Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

Tabla III. Criterios de aceptación de las pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento.

| BIOFÁRMACO | | |
|---|---|---|
| CARACTERÍSTICAS | PRUEBAS | CRITERIO DE ACPETACIÓN |
| DESCRIPCIÓN | Observación | Solución concentrada, incolora, clara o ligeramente opalescente, libre de partículas. |
| IDENTIDAD (Comparados con una preparación de referencia) | Electroforesis capilar | Porcentajes de Isoformas 1:0-15 % 2:0-15 % 3:1-20 % 4:10-35 % 5:15-40 % 6:10-35 % 7:5-25 % 8:0-15 % |
| | SDS Page | Misma posición e intensidad entre prueba y referencia |
| | Mapeo peptídico | Correspondencia cualitativa entre prueba y referencia |
| | Secuencia amino terminal | Misma secuencia |
| Potencia | Ensayo en ratones policitémicos | No menos de 100000 UI/mg. |
| | Ensayo en ratones normocitémicos | |
| OTRAS | Endotoxinas bacterianas | ≤ 20 UI/100000 UI EPO |
| | Proteína Total | 80 -120 % (m/v) del límite especificado por el fabricante |
| | Dímeros y sustancias de alto peso molecular | Menos del 2.0 % Emigran antes que la EPO |
| | Ácidos Siálicos | No es menor que 10 mol de ácido siálico por mol de EPO |
| | Conservación | Conservar a temperatura no mayor a - 20 °C |

Continuación Tabla III. Criterios de aceptación de las pruebas farmacopeicas para EPOrh como biomedicamento.

| MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICO (SOLUCIÓN INYECTABLE) | | |
|---|--|---|
| CARACTERÍSTICAS | PRUEBAS | CRITERIO DE ACPETACIÓN |
| DESCRIPCIÓN | Observación | Polvo homogéneo de color blanco. En presentación líquida, es una solución incolora, transparente, libre de partículas extrañas. El diluyente es agua de calidad inyectable. |
| IDENTIDAD (Comparados con una preparación de referencia) | Electroforesis en gel de poliacrilamida -SDS | Correspondencia a la preparación de referencia conforme al método propuesto y validado por el fabricante. |
| | Western Blot | La región identificada en la prueba corresponde a la preparación de referencia conforme al método propuesto y validado por el fabricante. |
| Potencia | Ensayo en ratones policitémicos | 80-120 % del marbete; 64-156 % Límites de confianza |
| | Ensayo en ratones normocitémicos | 80-120 % del marbete; 64-156 % Límites de confianza |
| OTRAS | Esterilidad | |
| | Endotoxinas bacterianas | ≤ 20 UI/100000 UI EPO |
| | Proteína Total | 80 -120 % (m/v) del límite especificado por el fabricante |
| | Inocuidad | |
| | pH | Límite especificado por el fabricante |
| | Variación de volumen | |
| | Conservación | Entre 2 y 8 °C. No congelar |

EMPLEO DE LAS DIRECTRICES PARA PLANEAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DEL SGC

➤ ENFOQUE AL CLIENTE

Cliente externo: COFEPRIS.

Entender los requisitos emitidos por la COFEPRIS para la obtención de un Registro Sanitario para comercializar, fabricar o importar medicamentos biotecnológicos biocomparables.

➤ LIDERAZGO

Planeación con los líderes de los departamentos involucrados (Procesos soporte) para marcar las pautas y crear condiciones en las que las personas del departamento formen parte de los objetivos.

➤ COMPROMISO DE LAS PERSONAS

Indispensable respetar e involucrar a todas las personas en todos los niveles

➤ ENFOQUE A PROCESOS

Entender el proceso para el armado y sometimiento del expediente a la COFEPRIS, implicando las actividades a realizar de los departamentos involucrados, esto con el fin de gestionar los procesos que van interrelacionados, para obtener la aprobación del registro sanitario de manera eficaz y eficiente.

➤ MEJORA

Mantener los niveles actuales de desempeño y reaccionar a los cambios cuando se presenten.

➤ TOMAR DE DECISIONES

Es necesario entender las relaciones causa-efecto para la toma de decisión, es por ello por lo que se utilizan estrategias de sometimiento acorde experiencias o programación de los tiempos establecidos para presentar el expediente en tiempo y forma.

Se puede generar una planeación tomando en cuenta el mejor y el peor caso.

➤ GESTION DE LAS RELACIONES

Las relaciones incluyen el éxito para la obtención del registro sanitario.

Riesgos y oportunidades:

Identificar los riesgos que se pueden generar, por ejemplo, las fechas de vencimiento de los Certificados de Buenas prácticas de fabricación, preguntas por la Autoridad Sanitaria (prevenciones), e incluso información faltante que no se pudo gestionar en el proceso.

Si bien, algunas oportunidades pueden surgir como resultado de una situación favorable para lograr un resultado previsto, por ejemplo, un cambio en la estrategia regulatoria.

HACER

Se proponen las siguientes acciones:

➤ ENFOQUE AL CLIENTE

Cliente externo: COFEPRIS

Acciones:

- ✚ La industria farmacéutica identifica las necesidades y expectativas actuales y futuras de la población en el uso frecuente de la EPOrh para corregir la anemia en casos de insuficiencia renal crónica.

También hay que considerar que su uso terapéutico no se limita sólo a la anemia renal, sino también a anemias asociadas a patologías no renales: en procesos cancerosos, pacientes con VIH y cuando los niveles de EPO endógena son menores de 500 mU/L (Cabrera-García y cols., 2009).

- ✚ Relacionar el objetivo de la Industria Farmacéutica (Aprobación del registro del medicamento biocomparable) con las expectativas de la Autoridad Sanitaria, con el fin de tener medicamentos disponibles para los pacientes y cumplir con el artículo 4° de la CPEUM.

- ✚ Comunicar las necesidades y expectativas a través de la organización, mediante un monitoreo adecuado de documentación requisitada y/o emitida actual por la Autoridad Sanitaria en su página oficial:

Documentación necesaria:

- Formato de autorizaciones, certificados y visitas.
- Certificado de buenas prácticas de fabricación del biofármaco expedido por la Secretaría de Salud o por la autoridad competente del país de origen (con acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, en su defecto, la Secretaría de Salud podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación).
- Comprobante de pago de derechos.
- Certificado de buenas prácticas de fabricación expedido por la Secretaría de Salud, del (los) fabricante(s) del medicamento biotecnológico y cuando aplique del fabricante del diluyente.
- Licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario del (los) fabricante(s) del medicamento biotecnológico y del solicitante del registro sanitario.
- Licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario del sitio de acondicionamiento, cuando aplique.
- Aviso de funcionamiento y aviso de responsable sanitario del almacén de depósito y distribución, cuando aplique.

- Para la monografía del biofármaco, composición y fórmula; que debe contener:
 - Denominación común Internacional, fórmula estructural, molecular y cuando aplique la masa molecular relativa.
 - Caracterización del biofármaco presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del biofármaco dependiendo del método utilizado con la evidencia analítica generada (Ver Tabla III, se deberá cumplir con los criterios de aceptación).

- El origen e historia del banco celular maestro, el gen, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo; que incluya la siguiente información:
 - Materiales de partida: microorganismos (cepas), lotes semilla, líneas celulares, sistema de Banco Celular Maestro y Banco Celular de Trabajo, caracterización relevante del genotipo y fenotipo, marcadores virales o los que apliquen; anexando la evidencia analítica generada:
 - Origen, identificación, caracterización biológica y molecular
 - Controles: resumen de la estabilidad genética, agentes adventicios, virus endógenos, número de pases, entre otros
 - Para materiales de partida provenientes de fuentes biológicas presentar un resumen sobre seguridad viral
 - Certificados analíticos adjuntando la evidencia analítica generada
 - Identidad del gene, resumen de la construcción del vector-hospedero para la proteína de interés, resumen de la estabilidad de la expresión del gen; anexando la evidencia analítica generada

- El resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso; conforme a lo siguiente:

- Listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del biofármaco: medios de cultivo, suero fetal, soluciones diluyentes, soluciones amortiguadoras, antibióticos, etc
 - Certificado de los sueros de origen animal
 - Para el caso de los insumos de origen animal presentar el documento en el que se exprese que se cumple con los requisitos sobre la minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal.
 - Descripción del proceso, diagrama de flujo que incluya todas las etapas de producción y el resumen del proceso de inactivación, purificación y cuando aplique, conjugación; indicando sus controles de calidad
- El reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante
 - Información para prescribir en versión amplia y reducida
 - Documentación que demuestre que es el titular de la patente, de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI)
 - Programa de farmacovigilancia intensiva, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables
 - Protocolo autorizado por la Secretaría de Salud e informe de los estudios de biocomparabilidad, conforme al Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

Métodos analíticos

Físicos, químicos y biológicos para materias primas y biofármacos, así como el reporte de validación de sus resultados, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopéicos.

Y para métodos farmacopéicos se requiere una validación parcial (o verificación).

❖ Para el biofármaco:

- Especificaciones y referencias bibliográficas.
- Protocolo y reporte o informe de la validación de los métodos de análisis no farmacopéicos. Certificado de análisis realizado por el fabricante, adjuntando la evidencia analítica generada
- Descripción y especificaciones del sistema contenedor-cierre
- Informe del estudio de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana (NOM) y Guías Internacionales.

❖ Para los aditivos:

- Denominación común y descripción, estén o no en el producto final
- Especificaciones y monografía con referencias bibliográficas
- Certificado analítico de cada aditivo emitidos por los fabricantes de los mismos y por el fabricante del medicamento, con espectros o cromatogramas correspondientes.

Monografía del medicamento

Deberá incluir la Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.

❖ Para el medicamento:

- Justificación de la forma farmacéutica, consideración de uso y formulación indicando la función de sus componentes
- Especificaciones y certificado de análisis del estándar o materiales de referencia
- Métodos de análisis, en caso de métodos no farmacopéicos se deberá incluir el informe de la validación
- Certificado de análisis realizados por el fabricante, que correspondan a los lotes o número de control empleados en los estudios de estabilidad y de los estudios clínicos, avalados por el solicitante del registro y el fabricante (cuando aplique)

- Protocolo e informe del estudio de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana y Guías Internacionales
- Informe de la validación de la red o cadena de frío

❖ Para el diluyente (cuando aplique):

- Descripción, denominación común de cada uno de los componentes; así como su función en la formulación
- Certificado de análisis realizado por el fabricante
- Registro Sanitario ante la secretaría cuando proceda.

Procesos de fabricación

Los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso:

❖ Para el medicamento:

- Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario
- Resumen y diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles durante el proceso y sus resultados
- Protocolo e informe de validación del proceso de fabricación
- Tipo, justificación y controles del o los procesos de esterilización
- Protocolo y reporte de la validación del proceso de esterilización y cuando aplique, llenado aséptico y despirogenización
- Carátula de la orden de producción o protocolo resumido de fabricación de los lotes sometidos a los estudios de estabilidad, donde se especifique las materias primas empleadas. Los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del biofármaco; así como de los lotes reportados en el estudio clínico
- Carátula de la orden de acondicionamiento, donde se especifique los materiales empleados

- ❖ Para el diluyente, cuando aplique:
 - Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario
 - Carátula de la orden de producción y acondicionamiento que contiene el surtido de las materias primas y materiales en copia
 - Tipo, justificación y controles del o los procesos de esterilización en copia
 - Protocolo e informe de la validación del proceso de esterilización, y cuando aplique, llenado aséptico y despirogenización en copia
 - Los proyectos de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario, de conformidad con la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

- ❖ Para el envase primario y secundario del medicamento y cuando aplique de sus componentes, presentar la siguiente información:
 - Descripción, especificaciones y métodos de análisis
 - Certificados de análisis emitidos por los fabricantes de estos y por el fabricante del medicamento, para cada uno de los materiales del sistema contenedor– cierre
 - Envase primario: Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de toxicidad si aplican
 - Prueba para la evaluación del sistema contenedor-cierre en el envase primario, con resultados y referencias bibliográficas
 - Dispositivo médico: descripción, composición, función y cuando aplique el registro ante la Secretaría de Salud

- ❖ Para el envase primario y secundario del diluyente y sus componentes (si aplica):
 - Descripción, especificaciones y métodos de análisis
 - Certificados de análisis realizado por el fabricante y por el fabricante del diluyente
 - Envase primario: Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de toxicidad si aplican

- Prueba para la evaluación del sistema contenedor-cierre en el envase primario, con resultados y referencia bibliográfica.
- ✚ Medir mediante prevenciones, observaciones y experiencias de registros anteriores para un seguimiento de los cumplimientos de los requisitos, identificando las acciones adecuadas para su aplicabilidad en este trámite.
- LIDERAZGO

Acciones:

- ✚ Comunicación en toda la organización la Misión, Visión, Estrategia, Política y procesos de la organización inicialmente.
- ✚ Crear y mantener los valores compartidos con todo el equipo, la imparcialidad y los modelos éticos para el comportamiento en todos los niveles de la organización.
- ✚ Establecer una cultura de confianza e integridad.
- ✚ Fomentar un compromiso con la calidad en toda la organización.
- ✚ Asegurar que los líderes de todos los niveles son ejemplos positivos para todas las personas.
- ✚ Proporcionar a las personas los recursos, la formación y autoridad requerida para actuar con responsabilidad y obligación de rendir cuentas.
- ✚ Inspirar, fomentar y reconocer la contribución de las personas.
- COMPROMISO DE LAS PERSONAS

Acciones

- ✚ Promover la colaboración en todas las áreas y la organización.
- ✚ Facilitar el diálogo abierto con el fin de compartir los conocimientos y experiencias
- ✚ Empoderar a las personas para que tomen decisiones sin temor para los procesos mediante discusiones y participación constante en la estrategia de sometimiento.
- ✚ Reconocer y agradecer la contribución y aprendizaje para cada miembro.

- ✚ Posibilitar la autoevaluación del desempeño.

➤ ENFOQUE A PROCESOS

Acciones

- ✚ Se define el proceso necesario mediante un mapeo del proceso (Diagrama IV) y la interacción entre los equipos de trabajo.

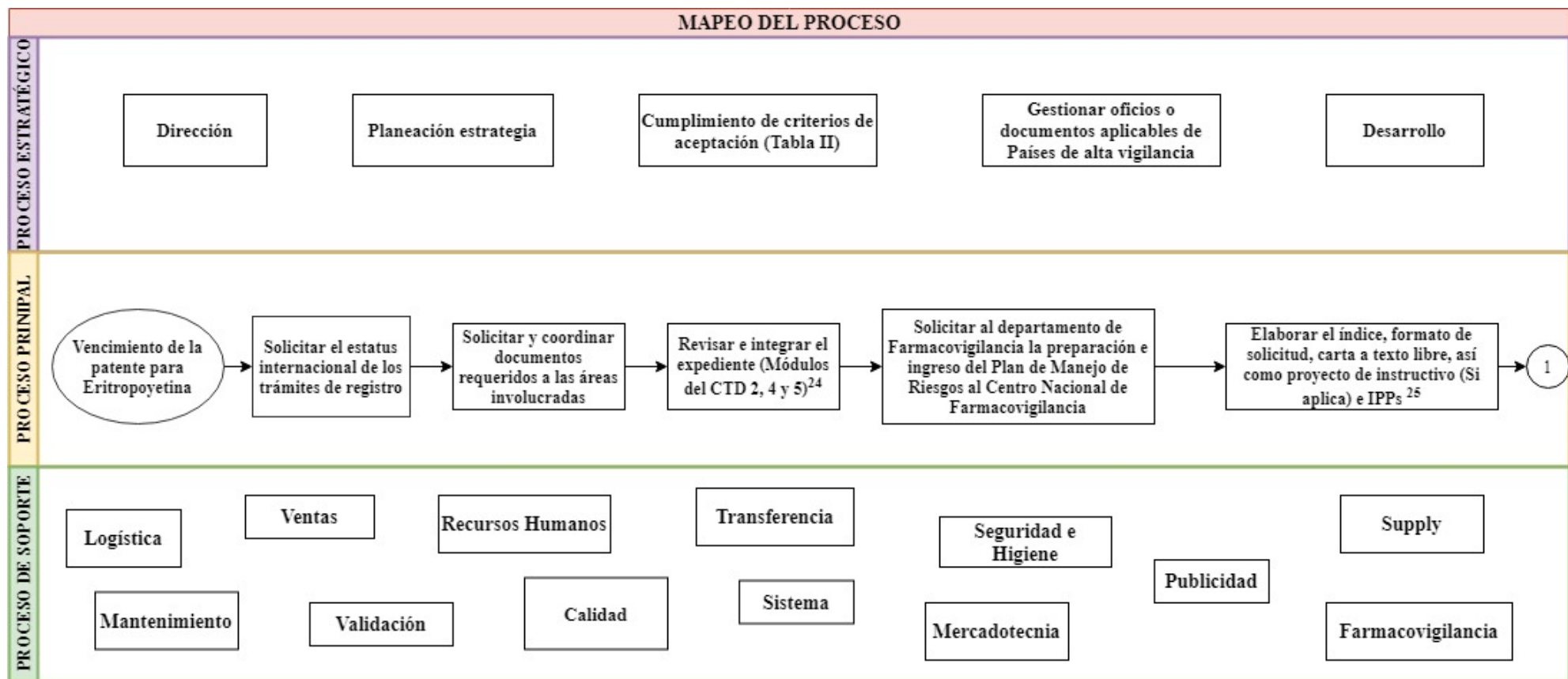
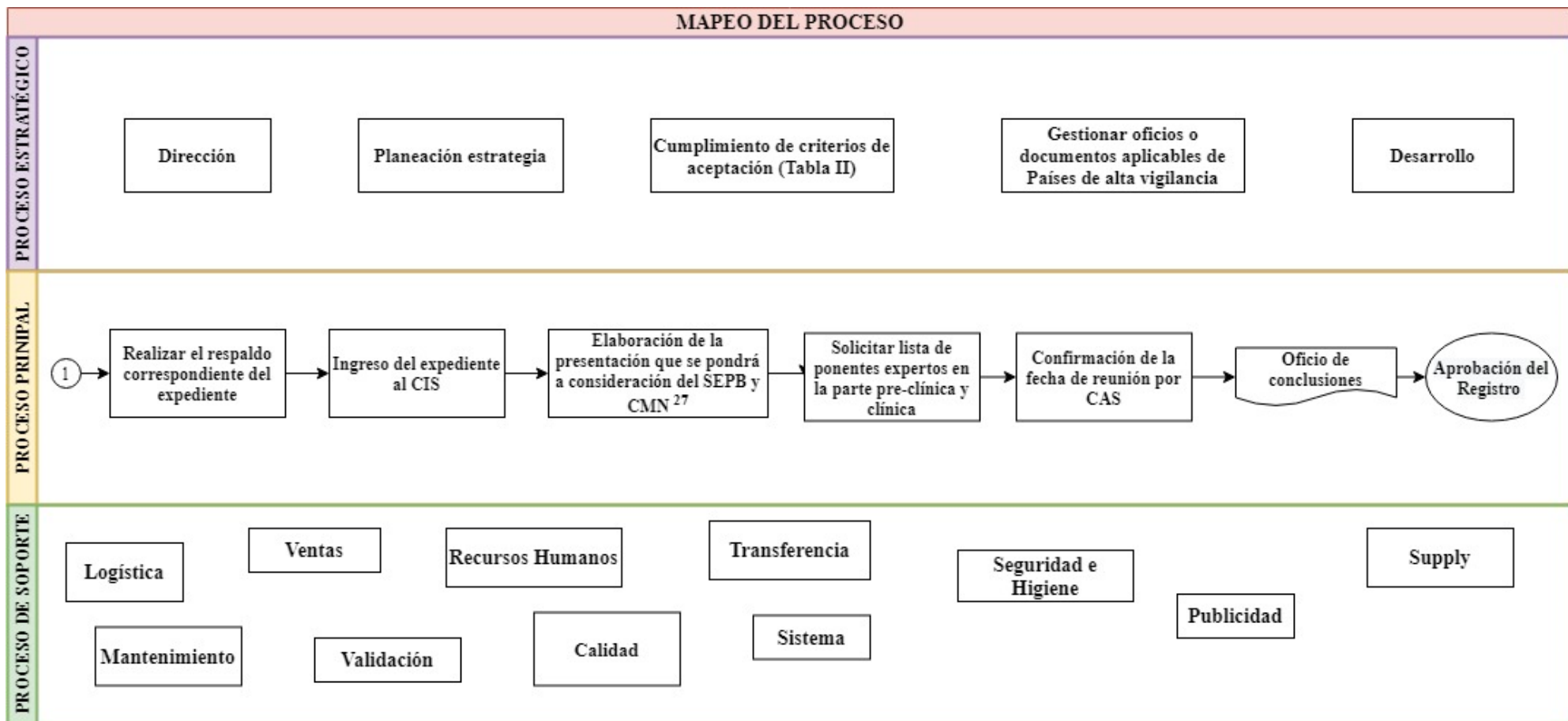


Diagrama IV. Mapeo de Proceso para la obtención de un registro biocomparable aplicado para la EPOrh.

24. COFEPRIS, ICH M2 2018.

25. COFEPRIS, Criterios y requisitos para solicitar reunión ante el CMN o SENMD.



Continuación Diagrama IV. Mapeo de Proceso para la obtención de un registro biocomparable aplicado para la EPOrh.

27. COFEPRIS. Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

- ✚ Se establece la autoridad, responsabilidad y obligación de rendir cuentas para la gestión de los procesos. (Líderes y mánager del proyecto)
- ✚ Gestionar los procesos y sus interrelaciones como un sistema para lograr los objetivos de una manera eficaz y eficiente ente otras.

➤ MEJORA

Acciones

- ✚ Promover el establecimiento de objetivos de mejora en todos los niveles de la organización.
- ✚ Educar e informar a las personas de todos los niveles de cómo implementar las herramientas básicas y metodologías para lograr los objetivos de mejora.
- ✚ Integrar las consideraciones de la mejora en el desarrollo de procesos nuevos modificados, como puede llegar a ser mesas redondas sobre discusiones de las consultas previas con la Autoridad Sanitaria.

➤ TOMAR DE DECISIONES

Acciones

- ✚ Determinar, medir y hacer seguimiento de los indicadores claves para demostrar el desempeño de la organización, un indicador clave puede ser cuantas prevenciones o aprobación se han recibido durante un límite de tiempo establecido.
- ✚ Poner a disposición de las personas pertinentes todos los datos y documentos necesarios y asegurar que los datos e información son suficientemente precisos, viables y seguros, evitar re-trabajos.
- ✚ Analizar y evaluar los datos e información utilizando métodos adecuados.
- ✚ Asegurarse que las personas son competentes para análisis y evaluar los datos según sea necesario, conocer acerca de la regulación y parámetros que se establecen.
- ✚ Tomar decisiones y elecciones basadas en la evidencia equilibrando la experiencia e intuición, incluso se podría incluir un análisis de riesgo.

➤ GESTION DE LAS RELACIONES

Acciones

- ✚ Determinar las relaciones pertinentes como los proveedores para los Certificados de análisis, socios como el estatus internacional de otras industrias que tengan o planeen el registro del MBB, empleados y la sociedad en su conjunto y la relación con la organización.
- ✚ Determinar y priorizar las relaciones con las partes interesadas que son necesarias gestionar.
- ✚ Reunir y compartir la información, la experiencia y los recursos con las partes interesadas externas pertinentes.
- ✚ Medir el desempeño y proporcionar retroalimentación del desempeño a las partes interesadas externas que sean apropiadas para aumentar las oportunidades de mejora.

Riesgos y oportunidades:

- ✚ Se puede llegar a identificar mediante un conjunto de circunstancias que permita a la organización atraer pacientes, desarrollar nuevos productos y servicios, reducir los residuos o mejorar la productividad. Las acciones para abordar las oportunidades también pueden incluir la consideración de los riesgos asociados.

VERIFICAR

Se realizará el seguimiento y la medición de los procesos en cuyo caso se llegará a cambiar la estrategia regulatoria u objetivo. Se deberá generar un informe sobre los resultados.

ACTUAR

En caso de ser necesario se deberán tomar acciones para un mejor desempeño. (Únicamente cuando aplique).

4. GESTIÓN DE RIESGO

Etapa 1

Evaluación del riesgo

Se identifica el riesgo, el cual se puede realizar a partir del análisis sistemático de la información y empleo de datos históricos. Así como la probabilidad de ocurrencia, severidad del caso e impacto.

Etapa 2

Contención del riesgo

Dependerá de la etapa anterior y la severidad del riesgo, es necesario reducir o eliminar el riesgo.

Etapa 3

Revisión del riesgo

Se monitorea ese riesgo todo el tiempo y hay retroalimentación del análisis inicial.

6. DISCUSIÓN

La construcción de esta herramienta se basa en la identificación de procesos para permitir un mejor control de las actividades, el logro de los objetivos definidos para cada proceso de manera eficaz y la adopción de una cultura de mejora continua.

En el enfoque al cliente, la alta dirección debe demostrar liderazgo y compromiso, asegurándose de que: se determinan, se comprenden y se cumplen regularmente los requisitos legales y reglamentarios aplicables; algunos beneficios que podemos mencionar pueden llegar a ser el incremento de la satisfacción como industria farmacéutica al tener la aprobación para el registro de un MBB.

Demostrando la capacidad en la producción del negocio e incremento la reputación de la organización y de las ganancias.

La alta dirección también debe demostrar liderazgo y compromiso con respecto al sistema de gestión de la calidad, esto permiten a la organización alinear:

- ❖ Estrategias
- ❖ Políticas
- ❖ Procesos
- ❖ Recursos

Por lo que la implementación de este principio, puede llegar a aumentar la eficacia y eficiencia al cumplir los objetivos;

También, ayuda a mejorar la coordinación de los procesos de la organización y la comunicación entre los niveles y funciones.

Incluso promueve el desarrollo y mejora de la capacidad de la organización para entregar los resultados deseados.

El compromiso en la organización ocasiona una mejora en la comprensión de los objetivos de la Calidad por parte de las personas y un aumento de la motivación para lograrlos. Existiendo un incremento en la participación activa, desarrollando iniciativas, creatividad y satisfacción del personal.

Un enfoque de procesos, puede lograr centralizar los esfuerzos en aquellos procesos clave y actividades de mejora. Optimizando de manera eficaz la gestión de este y el uso eficiente de los recursos.

Con una mejora, podremos aumentar el desempeño del proceso, de la capacidad de organización y la satisfacción de los requerimientos por la autoridad sanitaria.

Se formaría la capacidad de anticiparse y reaccionar a los riesgos y oportunidades internas y externas que se presenten en futuros proyectos aumentando la innovación.

Mediante la toma de decisiones se puede mejorar la evaluación de desempeño del proceso y fortalecer la capacidad de mejorar los objetivos con eficacia y eficiencia operativa.

Finalmente, para la gestión de las relaciones, la organización debe asegurarse de la adecuación de los requisitos antes de su comunicación al proveedor externo.

Esto aumenta el desempeño de la organización y partes interesadas pertinentes respondiendo a las oportunidades que se presenten.

Se establece también un entendimiento común de los objetivos y los valores entre las partes interesadas con la industria farmacéutica.

Por lo que una cadena de suministro bien gestionada puede llegar a proporcionar un flujo estable de productos y servicios.

Un diseño de la representación esquemática del proceso del armando de dossier. Aplicando los principios de la gestión de calidad, ciclo planificar- hacer- verificar- actuar y el pensamiento basado en riesgos. Aumenta el grado de satisfacción en la aprobación del expediente, pretendiendo evitar prevenciones emitidas por parte de la autoridad sanitaria y dando cumplimiento con toda la regulación aplicable vigente para la obtención de un registro de un medicamento biotecnológico biocomparable, permitiéndole a la población tener un acceso oportuno a los medicamentos.

7. CONCLUSIÓN

Se logró marcar las directrices de un sistema de gestión de calidad para el registro nuevo de un medicamento biotecnológico biocomparable, aplicándolo como ejemplo en el registro de EPOrh,

Con las medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, es posible reducir o eliminar los errores documentales en el armado del dossier. La generación de este proceso posibilita el ahorro de esfuerzos mediante la organización, planeación, ejecución y control de las actividades necesarias. De esta forma, se puede lograr la aprobación del expediente exento de prevenciones emitidas por parte de la autoridad sanitaria y dando cumplimiento con toda la regulación aplicable vigente para la obtención de un registro biocomparable; garantizando que los biocomparables demuestren la calidad, seguridad y eficacia requerida para el uso de la población mexicana.

8. ABREVIATURAS

BPAD. Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución

BPD. Buenas Prácticas de Documentación

BPF. Buenas Prácticas de Fabricación

BPL. Buenas Prácticas de Laboratorio.

CICLO PHVA. Ciclo Planificar- Hacer- Verificar- Actuar

CMN. Comité de Molécula Nuevas

COFEPRIS. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

CPEUM. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

CTD. Documento Técnico Común

EPOrh. Eritropoyetina humana recombinante.

FDA. Administración de Medicamentos y Alimentos.

FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

ICH. La Conferencia Internacional sobre Armonización (The International Conference on Harmonisation)

LGS. Ley General de Salud

NOM. Normas Oficiales Mexicanas

pH. Potencial de hidrógeno

PHVA. Planificar-Hacer-Verificar-Actuar.

RIS. Reglamento de Insumos para la Salud.

rpm. Revolución por minuto.

SEPB. Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

T. Temperatura.

TOD. Tensión de oxígeno disuelto (porcentaje de la concentración de saturación de oxígeno en el medio).

9. REFERENCIAS

- Aguilar J (2010). El reto de los medicamento biosimilares. Diagnóstico; 49 (4): 173 - 176. Sitio web: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v49n4/a5.pdf>
- Andrew Teasdale; et al. (2018). ICH Quality Guidelines. USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Ángeles Cruz Martínez. (lunes 7 de octubre de 2019). En la COFEPRIS no habrá facilidades para el negocio y la corrupción. Periódico La Jornada, p.31.
- Elisabet Montpart, M Pilar Martín. (2013). Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). 07-feb-2022, de ELSEVIER Sitio web: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-conferencias-internacionales-armonizacion-el-13051505>
- Cabrera-García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A (2009). Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. Inf Ter Sist Nac Salud; 33: 3 - 9.
- Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión. (1984). LEY GENERAL DE SALUD. 09-febrero-2020, de Cámara de diputados Sitio web: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_240120.pdf
- Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión. (1991). LEY DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL. 04-marzo-2020, de Cámara de diputados Sitio web: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/50_180518.pdf
- COFEPRIS. (2018) Requisitos para la información ICH M2 EWG “Electronic Common Technical Document Specification”. 23-sep -20. Sitio web: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/411787/Requisitos_para_presemtar_la_informacion_SEPB_13112018.pdf

- COFEPRIS. Criterios y requisitos para solicitar reunión ante el CMN o SENMD. 23-sep-20. Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/requisitos-para-solicitar-reunion-ante-el-cmn-y-al-senmd>
- COFEPRIS. Formato de solicitud de reunión ante el CMN y sus subcomités OCF-SGC-P-01-POI-01-L-01-F-02. Rev. 01. 23-sep-20. Sitio web: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/415451/Formato_Solicitud.pdf
- COFEPRIS. Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos. 23-sep-20. Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/subcomite-de-evaluacion-de-productos-biotecnologicos>
- Comité de competitividad Centro de estudios Sociales y de Opinión Pública, (2010). SITUACIÓN DEL SECTOR FARMACÉUTICO EN MÉXICO. México, DF.
- Dra. María Laura FRANCO FRAGUAS Prof. Dr. Eduardo SAVIO QUEVEDO. (2008). Medicamentos biotecnológicos, conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico. 16-Enero-2022, de Mircera Sitio web: http://www.tendenciasenmedicina.com/imagenes/imagenes33/art_03.pdf
- Dr. Francisco Salvador López Brito. (2017). BIOLIMBOS. 19-MAYO-2020, de Senado de la República Sitio web: https://infosen.senado.gob.mx/sgsp/gaceta/63/3/2017-12-05-1/assets/documentos/PA_PAN_Biolimbos.pdf
- El Economista. (2012). Publican NOM para medicamentos biotecnológicos. El Economista. Sitio web: <https://www.eleconomista.com.mx/empresas/Publican-NOM-para-medicamentos-biotecnologicos-20120920-0087.html>.
- EMA (2015). Biosimilar: Human Regulatory. Sitio web: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf

- FDA. (2017). Biosimilar Development, Review, and Approval. 14-febrero-2022, de U.S. FOOD & DRUG Sitio web: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval#process>
- González, P. E; &Barraza, L. M. (2011). Trabajando por la salud de la población: Propuestas de política para el sector farmacéutico. Funsalud, pp. 78,79.
- International Organization for Standardization. (2015). ISO 9001 2015.
- Kaufner L., et al. (2020). Uso de eritropoyetina más hierro para corregir la anemia antes de la cirugía para reducir el riesgo de transfusión de sangre. Sitio web: https://www.cochrane.org/es/CD012451/ANAESTH_uso-de-eritropoyetina-mas-hierro-para-corregir-la-anemia-antes-de-la-cirugia-para-reducir-el-riesgo
- KPMG Cárdenas Dosal, S.C., (2017). La industria farmacéutica mexicana. Actualidades. 19-mayo-2020, de KPMG en México Sitio web: <https://www.vanguardia-industrial.net/info/Actualidades-industria-farmaceutica-mex.pdf>
- Lic. Ernesto Enríquez Rubio, et al., (2005). Hacia una política farmacéutica integral para México. México, D.F., D.R. Secretaria de Salud.
- López S., et al. (2012). México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. Gaceta Médica de México, 148, 83-90.
- Martos R., et al. (2015). Biosimilares, el camino ha comenzado. 19-mayo-2020, de Farmacia Hospitalaria Sitio web: <http://www.aulamedica.es/fh/pdf/8789.pdf>
- Martos-Rosa y cols., (2015). Sitio web: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432015000200007

- Piñero López, Maria Ángeles. (2014). Universitat de Barcelona. Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. 04-marzo-2020, Sitio web: <https://www.tdx.cat/handle/10803/284021?show=full>
- PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. (Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 12 de diciembre de 2013). Programa de Acción Específico Protección contra Riesgos Sanitarios. 20-febrero-2020, de Secretaria de Salud Sitio web: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/400539/pae_cofepris.pdf
- Quiroz E. (2016). Autoinspección al Sistema Documental en el Departamento de producción y Acondicionamiento de Wermar Pharmaceuticals S.A de C.V. UPIBI: IPN.
- R. Argüello Astorga. (2006). BIOTECNOLOGÍA: LA REVOLUCIÓN QUE MÉXICO NECESITA. Revista Chapingo Serie Zonas Áridas, vol. V, pág.6.
- Rita Mtz., (2015). Requisitos mínimos para la elaboración de medicamentos biotecnológicos. IPN, UPIBI. 19-mayo-2020. Sitio web: <https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/18670/farma%20estancia.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Sandoz Inc. a División Novartis. (2020). BIOSIMILARS. 19-mayo-2020, de SANDOZ Sitio web: <https://www.zarxio.com/biosimilars/>
- Secretaria de Salud. (2012). NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia. 19-mayo-2020, de SEGOB Sitio web: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5269530

- 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. 09-febrero-2020, de SEGOB Sitio web: http://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. 19-mayo-2020, de SEGOB Sitio web: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014
- Secretaria de Salud. (2014). REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD. 28-febrero-2020, de COFEPRIS Sitio web: <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo88318.pdf>
- Secretaria de Salud. (2015). NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. 09-febrero-2020, de SEGOB Sitio web: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016
- Secretaria de Salud. (2018). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Ciudad de México: Litografía Gil, S.A. de C.V.
- Simon D Roger. (2006). Biosimilars: how similar or dissimilar are they?. 08-ago-21, de PubMed.gov Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16889575/>
- Universidad Cooperativa de Colombia. (2018). Sistema de Gestión de la Calidad. 20 -febrero-2020, de Universidad Cooperativa de Colombia Sitio web: <https://www.ucc.edu.co/sistema-gestion-integral/Paginas/sistema-gestion-calidad.aspx>

- Voet D, Voet JG, Pratt C (2007). Fundamentos de Bioquímica. Editorial Médica Panamericana; 2da ed.: 1-1260.