



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“REQUISITOS NORMATIVOS PARA LA
COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS
BIOTECNOLÓGICOS BIOCOMPARABLES EN
MÉXICO”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA
FARMACÉUTICO BIOLÓGICA**

**PRESENTA:
JANET CARDOZA CALDERÓN**

**DIRECTORA DE TESIS
DRA. HELGI HELENE JUNG COOK**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE PROF: JUNG COOK HELGI HELENE (ASESORA)

VOCAL PROF: DEL RIVERO RAMÍREZ LAURO MISAEL

SECRETARIO PROF: SERRANO ANDRADE MIRIAM ISABEL

SUPLENTE 1 PROF: BRAVO LEAL DAVID

SUPLENTE 2 PROF: GONZÁLEZ ESQUIVEL DINORA FABIOLA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
CENTROS DE INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA UBICADOS EN CIUDAD
UNIVERSITARIA (FACULTAD DE QUÍMICA Y BIBLIOTECA CENTRAL)

Asesor: _____
DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

Sustentante: _____
JANET CARDOZA CALDERÓN

AGRADECIMIENTOS

Antes que todo, me gustaría dar las gracias a mi madre, quien no solo me dió la vida, sino también me otorgó opciones y oportunidades que ella no tuvo, que ni siquiera pudo imaginarse y que de no haber sido por su dedicación y compromiso conmigo no estaría hoy escribiendo estas líneas. Así mismo, agradezco a mi hermano por su gran amor y enseñanzas. Igualmente, aprovecho la oportunidad para reconocer a mi amado esposo Fernando quien siempre ha confiado en mí y que me ha acompañado a lo largo de esta aventura.

De la misma manera, quiero dar un agradecimiento especial a mis profesores quienes me han apoyado tanto. Al Profesor en física Román Tejeda Castillo, por su apoyo con libros, enseñanzas y hasta batas de laboratorio. A la profesora Helgi Jung Cook por haber confiado en mí y haberme aceptado y por compartirme su conocimiento y apoyo incondicionales.

Por último agradezco a la profesora Mercedes Llano Lomas, quien me impulsó a creer en mí y me involucró en muchos proyectos durante mis inicios en la facultad.

DEDICATORIAS

A mi madre Soledad Calderón Yescas

A mi esposo Fernando de la Torre Corzas

A mi hermano Alexis Cardoza Calderón

A mis abuelitos Q.E.P.D. Alicia Yescas y Ubaldo Calderón

Tabla de contenido

1. Introducción	6
2. <i>Objetivo</i>	8
3. <i>Medicamentos Biotecnológicos. Antecedentes</i>	9
4. Importancia de la Reglamentación para el registro de medicamentos Biotecnológicos y Biosimilares.	14
5. Medicamentos Biotecnológicos en México.	18
6. Normas Oficiales Mexicanas relacionadas con los medicamentos biotecnológicos	25
7. Análisis de la información	31
8. Conclusiones	37
9. Bibliografía	38

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biotecnológicos han representado desde su llegada, un gran avance y un reto regulatorio. Este tipo de medicamentos utilizados en la práctica clínica contienen sustancias activas conformadas por proteínas, las cuales abarcan desde proteínas simples como la insulina o la hormona del crecimiento a otras más complejas como factores de coagulación o anticuerpos monoclonales. Estos medicamentos ocupan un lugar destacado en el tratamiento de patologías graves y crónico-degenerativas (cáncer, hepatitis C, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, etc.) para las que con frecuencia no hay tratamiento disponible. Se ha documentado que los medicamentos biotecnológicos reducen la mortalidad prematura y la morbilidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Los primeros medicamentos biotecnológicos surgieron a principios de los 80s y sus patentes empezaron a vencer en el año de 2004. A partir de entonces se abrió el mercado a nuevas versiones de estos medicamentos. En Europa a estos productos se les denominó “productos biológicos similares” o “biosimilares”, mientras que, en nuestro país se les denominó biocomparables. La entrada de los medicamentos biosimilares puede ofrecer ventajas a los sistemas de salud, ya que se espera que mejore el acceso de los pacientes a medicamentos biológicos seguros y eficaces con calidad probada. Sin embargo, ello ha representado un desafío para las agencias regulatorias para establecer los criterios de aceptación para su registro. Considerando la importancia de este grupo de medicamentos, se llevó a cabo el presente trabajo, para dar un panorama de la situación actual en nuestro país.

2. OBJETIVO

Revisar los requisitos normativos a seguir para la comercialización de medicamentos biotecnológicos biocomparables en México y hacer un comparativo con los requisitos regulatorios que han establecido la EMA y la FDA.

3. MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS. ANTECEDENTES

Se define como medicamento biotecnológico a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Esto de acuerdo a lo definido en la Ley General de Salud en su artículo 222 BIS.

Los medicamentos biotecnológicos son producidos usando organismos vivos y técnicas de biología molecular. Este tipo de medicamentos normalmente contienen como principio activo proteínas recombinantes o anticuerpos monoclonales, las cuales son moléculas más complejas que los medicamentos síntesis.

A su vez también es importante señalar que conforme al artículo 81 del Reglamento de Insumos para la Salud, se considera biofármaco a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico. Al medicamento creado a partir de un biofármaco también se le denomina biomedicamento.

Existen diferentes clasificaciones para los medicamentos biotecnológicos. En el caso de México, el capítulo VIII del Reglamento de Insumos para la Salud, establece: Los biofármacos y los medicamentos biotecnológicos podrán ser:

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

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.

En la tabla 1 se resumen las características de los productos biotecnológicos con un ejemplo de cada uno de ellos.

Tabla1. Clasificación de medicamentos biotecnológicos, de acuerdo al Reglamento de Insumos para la Salud.

Biotechnológico	Descripción	Ejemplo
Proteínas recombinantes	Se obtienen al expresar un gen clonado en una especie o una línea celular distinta a la célula original	Insulina Humana
Anticuerpos Monoclonales	Son inmunoglobulinas obtenidas por ingeniería genética que se unen específicamente a una molécula con carácter antigénico	Rituximab
Péptidos Sintéticos	Cadena de aminoácidos unidos con enlaces amida, de forma similar a como lo hacen las proteínas, pero con un número de aminoácidos menor que éstas (< 100 aminoácidos) El tamaño y la complejidad que poseen, ubica a los péptidos terapéuticos como una clase de compuestos farmacéuticos entre las proteínas y las pequeñas moléculas sintéticas, pero con propiedades bioquímicas y terapéuticas diferentes a ambos grupos. (Bampi 2019)	Eptifibatide
Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos	Son pequeños segmentos de ADN monohelicoidales, estas monohélices son ensambladas por robots computarizados los cuales adicionan paso a paso y de manera específica, cada uno de los nucleótidos programados en una determinada secuencia. (Gaytán 2020)	tubercidina

Existe una gran diferencia entre los medicamentos químicos convencionales, los cuales consisten en moléculas pequeñas y de estructura relativamente sencilla, lo que los hace fáciles de producir y replicar y los medicamentos biotecnológicos, que consisten en moléculas de gran tamaño y de una gran complejidad estructural, lo que hace que sean difíciles de reproducir y que su proceso productivo sea difícil de controlar. (Silva, 2012). En el caso de los fármacos “tradicionales”, la bioequivalencia se puede determinar a partir de las concentraciones plasmáticas, ya que la sustancia química y sus propiedades están perfectamente definidas. Para

las biomoléculas, éste no es el caso, ya que al ser macromoléculas, estos medicamentos tienen propiedades fisicoquímicas diferentes a las moléculas de bajo peso molecular, entre las cuales se encuentran:

- Alto peso molecular
- Mayor inestabilidad: al ser material biológico, son sujeto de procesos químicos y físicos que modifican su estructura.
- Heterogeneidad biológica: como se trata de productos obtenidos a partir de organismos vivos, su actividad biológica no siempre es fácil de reproducir.
- Complejidad de la estructura tridimensional: depende de la naturaleza proteica del biofármaco y de las estructuras terciarias y cuaternarias.

En la tabla 2 se presentan las principales diferencias entre los fármacos tradicionales y los biofármacos (Bichara, 2018).

Tabla 2. Principales diferencias entre los fármacos de origen químico (tradicionales y los fármacos de origen biotecnológico).

	Fármacos tradicionales	Fármacos biotecnológicos
Obtención	Síntesis química	A partir de células u organismos vivos
Producción	Controlado, con pocos pasos críticos	Depende de muchos pasos críticos
Estructura	Simple y homogénea	Compleja y heterogénea
Peso molecular	Bajo, menor a 1 kDa	Alto, mayor a 50 kDa
Grado de inestabilidad	Bajo	Alto (a causa de las células, cepas y cultivos utilizados)
Administración	Oral u otras vías	Usualmente parenteral

Tomado de: (Bichara, 2018).

En la figura 1, se presenta la comparación entre un anticuerpo monoclonal y la molécula de ácido acetilsalicílico.

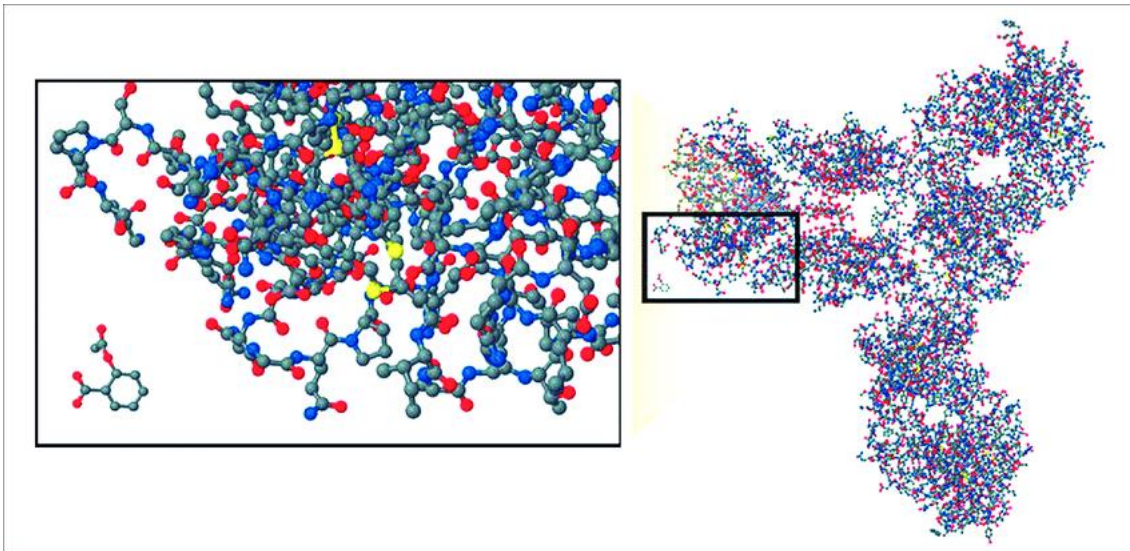


Figura 1. Diferencia entre una molécula de síntesis química y un medicamento biotecnológico (Tomado de: Shane, 2013)

Cabe destacar que la entrada de los medicamentos biotecnológicos representa una terapia más dirigida, incluso se puede hablar de medicina personalizada, esto gracias a la identificación de dianas terapéuticas muy específicas, como es el caso de los anticuerpos monoclonales, gracias a que este tipo de terapias están diseñadas en función de algún elemento fisiopatológico esencial de la enfermedad tratada. (Ruiza S., 2011). Estos medicamentos se han convertido en una de las principales alternativas de tratamiento de enfermedades graves, como así en la única opción terapéutica en enfermedades hasta entonces intratables.

Otro aspecto importante es la posibilidad de disponer de una fuente ilimitada de materia prima que antes era finita. La producción mediante técnicas recombinantes permite disponer de una fuente teóricamente ilimitada de materia prima y, con las

técnicas y controles adecuados, prácticamente eliminar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos.

Por último, la seguridad, característica peculiar de los medicamentos biotecnológicos, su naturaleza peptídica los convierte en sustancias antigénicas. La detección de anticuerpos contra los medicamentos recombinantes es un elemento importante de su desarrollo, ya que los anticuerpos neutralizantes pueden bloquear la actividad de la sustancia administrada, por lo que perdería total o parcialmente su efecto, e incluso podría neutralizar proteínas de producción endógena. (Ruiza S, 2011).

4. IMPORTANCIA DE LA REGLAMENTACIÓN PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOSIMILARES

De acuerdo al artículo 4º constitucional, todos los mexicanos tenemos el derecho a la salud. Con base en lo anterior, se creó la Ley General de Salud, siendo uno de los aspectos fundamentales de acuerdo al artículo 27 de esta ley la prevención y el control de las enfermedades. Una parte fundamental de este aspecto es la comercialización y distribución de los medicamentos y, por consiguiente, el acceso adecuado a los medicamentos y su disponibilidad. A grandes rasgos, todo lo anterior representa la base de las diferentes normativas y requerimientos regulatorios para la comercialización y distribución de medicamentos.

El medicamento conteniendo una molécula innovadora que es la primera en salir al mercado se le conoce como medicamento de patente. En la figura 2 se presentan las fases de investigación de un medicamento de patente. Ello da lugar a que los costos de investigación y desarrollo sean altos, por lo que al salir al mercado no serán accesibles para toda la población. :



Figura 2. Fases de investigación de una nueva molécula para ser aprobada para su comercialización

Una vez que vence la patente, entran al mercado y a un costo más accesible, los denominados medicamentos genéricos. En el caso de los medicamentos genéricos convencionales de naturaleza química, se establece el criterio de bioequivalencia. Bajo dicho criterio, tratándose de la misma sustancia activa, 2 productos conteniendo el mismo principio activo en la misma forma farmacéutica se consideran bioequivalentes si la velocidad y extensión con que se absorbe el fármaco a partir de la forma farmacéutica del producto genérico es similar al producto de referencia. Por lo que, si 2 medicamentos son bioequivalentes, se infiere que tendrán el mismo perfil de eficacia y seguridad y ya no se considera necesario presentar estudios clínicos, como los que realizó el medicamento innovador.

Cuando los medicamentos biotecnológicos innovadores pierden su patente, surgen los medicamentos denominados por la Legislación Mexicana como biocomparables. Tanto los genéricos como los biocomparables contribuyen a garantizar la disponibilidad de los medicamentos ya que suelen ser más accesibles en cuanto a costo que los innovadores, sin embargo, los medicamentos biotecnológicos biocomparables representan nuevos retos, para las autoridades sanitarias, ya que al ser productos mucho más complejos, estructural y funcionalmente, no pueden someterse a las mismas reglas que los productos de síntesis química, para su desarrollo, evaluación y autorización, por lo que es necesario contar con una normatividad específica para esta clase terapéutica. (Silva, 2012)

El origen y proceso de elaboración de los medicamentos biotecnológicos es tan específico y complejo que normalmente se dice, que «el proceso hace el producto».

En efecto, cualquier cambio en el proceso de producción puede dar lugar a efectos indeseados. Por ejemplo, la etapa de purificación es esencial para el perfil de seguridad del fármaco, ya que cualquier impureza biológica puede tener serias consecuencias en la aplicación clínica del medicamento. Solo aquellos biocomparables que cumplan con los requisitos legales pueden ser usados como sustituibles con respecto al original. Sustituible quiere decir que en una licitación se puede adquirir el biocomparable. No se recomienda intercambiar en el mismo paciente, el medicamento original con el biocomparable para permitir la farmacovigilancia.

Es importante destacar que cada empresa farmacéutica utiliza líneas celulares específicas y no son idénticas a las del fabricante original. Además, los pasos de fabricación son únicos para cada biofármaco y pequeñas variaciones, pueden generar diferencias en la eficacia y la seguridad del producto. (Bampi, 2019), por lo que para su registro, el medicamento biocomparable requiere de una extensa caracterización fisicoquímica que demuestre que es similar al innovador y también estudios clínicos.

En la figura 3, se puede observar que la información de calidad debe de ser exhaustiva para el caso de los medicamentos biocomparables.

Medicamentos Biotecnológicos vs Biocomparables

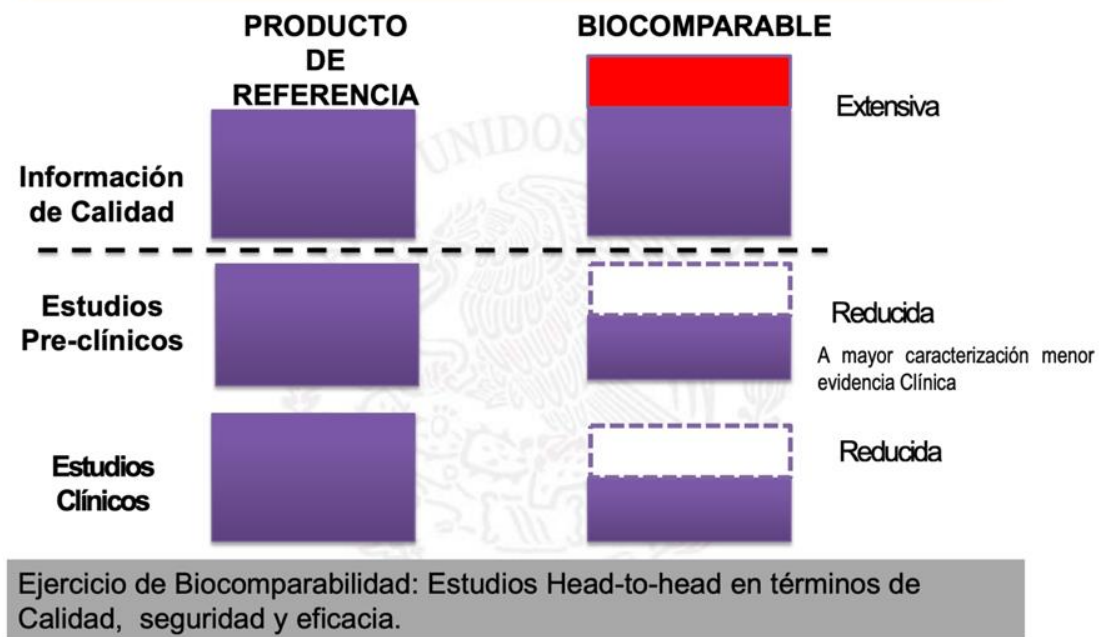


Figura 3. Estudios para documentar la biocomparabilidad.

Es por estas diferencias que fue necesaria la adopción de nuevas normas jurídicas que regularan la evaluación, aprobación y monitoreo de medicamentos biocomparables.

5. MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN MÉXICO

Como se mencionó anteriormente, los medicamentos biotecnológicos representan una opción innovadora para el tratamiento de las enfermedades crónicas y degenerativas que afectan a la población mexicana; no obstante, debido a que su desarrollo demanda una inversión considerable de tiempo y dinero, hace que el costo de estos productos sea elevado y en consecuencia el acceso a este tipo de medicamentos es limitado. (Gallaga, 2015). Dadas las diferencias con los productos de síntesis química, es importante establecer los criterios y requisitos para su regulación, así también para los medicamentos que se van a comercializar al expirar sus patentes.

A continuación se presenta la cronología de la regulación de medicamentos biotecnológicos en México

- I. El 11 de Junio de 2009 en el Diario Oficial de la Federación (DOF), se publicó el decreto por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud, la definición de medicamentos biotecnológicos así como los lineamientos para la obtención del registro sanitario, el cual se transcribe a continuación:

- Se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará

biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

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

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

- En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica.

- Los medicamentos biotecnológicos deberán incluir en sus etiquetas el fabricante del biofármaco y su origen, el lugar del envasado y en su caso el importador, debiendo asignarse la misma Denominación Común Internacional que al medicamento de referencia correspondiente sin que esto implique una separación en las claves del Cuadro Básico y de los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud asignadas para estos. (Diario Oficial de la Federación, 2009).

Como se puede observar, en el artículo 222 se incluye, además de la definición de medicamento biotecnológico, el concepto de medicamento innovador y medicamentos biocomparables, los cuales en otros países se les denomina biosimilares. En México se decidió no nombrarlos así dado que podía prestarse a confusión con la cadena de farmacias existentes en el país identificadas con el nombre comercial de “farmacias similares”.

II. El 19 de octubre de 2011, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto por el que se reforman y adicionan las siguientes disposiciones del **Reglamento de Insumos para la Salud**. Los cambios fueron los siguientes:

- En los artículos XIII Bis 1 XIII Bis 2 y XIII Bis 3, se incluyen las definiciones: Medicamento biotecnológico biocomparable, Medicamento biotecnológico innovador y Medicamento biotecnológico de referencia, haciendo una diferenciación entre estas deficiones entre el innovador y el medicamento biotecnológico que sale posterior a la expiración de la patente del primero, denominándolo *biocomparable*. Por otro lado, el Medicamento biotecnológico de referencia, se refiere al medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables.
- El artículo 113 indica que los establecimientos que fabriquen biofármacos y medicamentos biotecnológicos requerirán instalaciones de acuerdo a los procesos que realicen y en su caso, contar con áreas separadas para cepas o líneas celulares, animales o vegetales; además de dar cumplimiento a las

disposiciones jurídicas aplicables, incluyendo la licencia sanitaria señalada en el artículo 198 de la Ley. En caso de ser de fabricación extranjera deberán contar con certificación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación. Para que el fabricante de biofármacos y de medicamentos biotecnológicos libere un lote, requerirá cumplir las disposiciones aplicables que correspondan para garantizar que el producto es de calidad.

- El artículo 177 establece que para obtener el registro sanitario **de medicamentos biotecnológicos innovadores**, se requiere presentar solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publique en el Diario Oficial de la Federación, a la que se anexará la siguiente información documental:
- Cabe destacar además, que las pruebas clínicas de biocomparabilidad deberán estar sustentadas en las pruebas de caracterización del biofármaco y la comparabilidad del medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento de referencia, siendo esto lo primero que debe realizarse antes de las pruebas clínicas de biocomparabilidad.

La premisa más importante es que *mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia clínica se requerirá.* (Diario Oficial de la Federación, 2011).

- La monografía del biofármaco, composición y fórmula;
- 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;

- 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;
- 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 farmacopéicos;
- El reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante;
- La monografía del medicamento que incluya la Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas;
- Los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso;
- 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;
- Programa de farmacovigilancia intensiva, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables, y
- Los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto, de acuerdo a lo establecido en la Ley, este Reglamento 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.

En cuanto a los tiempos de respuesta, se establece que la Secretaría resolverá las solicitudes de registro de medicamentos biotecnológicos innovadores en un plazo de 180 días naturales, se toma como respuesta negativa si no hay una respuesta en este plazo.

El artículo 177 Bis 4 menciona que en el caso de los medicamentos biocomparables, para la obtención del registro sanitario se requiere presentar solicitud en el formato oficial, los estudios preclínicos y clínicos, en los que el solicitante del registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables sustente su solicitud, deberán utilizar el medicamento biotecnológico de referencia correspondiente, para la realización de los estudios comparativos y físico-químicos. Además se deberá presentar los estudios *in vitro*, el reporte de estudios comparativos de farmacocinética y farmacodinamia y combinados, así como estudios clínicos de eficacia y seguridad. También se deberá presentar estudios de biocomparabilidad, estudios de inmunogenicidad y reportes de eventos adversos, y otros que la Secretaría determine, previa opinión del Comité de Moléculas Nuevas. Una vez que un medicamento biotecnológico biocomparable haya demostrado su biocomparabilidad, le serán autorizadas las indicaciones que tenga aprobadas el medicamento biotecnológico de referencia, siempre y cuando el medicamento biotecnológico biocomparable se presente en la misma forma farmacéutica y dosis que el biotecnológico de referencia y que dichas indicaciones compartan el mismo mecanismo de acción o que el medicamento biotecnológico biocomparable

presente el mismo efecto farmacodinámico, ya sea de acuerdo a lo publicado por el de referencia, o en su caso de acuerdo a la experiencia clínica y evidencia científica disponible.

Es importante destacar que se podrá comenzar con estudios y pruebas para la solicitud de 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.

III. El 23 de febrero de 2012, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Reglamento Interior del Comité de Moléculas Nuevas, como un órgano auxiliar de consulta y opinión para las solicitudes de registros de medicamentos, donde se hace la modificación para incluir a los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Además, el 19 de junio de 2012 se publicaron en el Diario Oficial de la Federación, los Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables, donde se definían al medicamento de prueba del innovador y no innovador, así como los requisitos normativos y NOMs aplicables.

6. NORMAS OFICIALES MEXICANAS RELACIONADAS CON LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

El 20 de septiembre de 2012 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Norma Oficial 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.*

Las normas de emergencia se emiten cuando no existe otro instrumento normativo para regular algún tema en particular y se encuentra fundamentado en el artículo 48 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, en su título tercero, Capítulo II De las Normas Oficiales Mexicanas.

Esta norma de emergencia establecía:

- ✓ Los requisitos para el control sanitario de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos
- ✓ Los requisitos mínimos necesarios para las Buenas Prácticas de Fabricación de biofármacos y medicamentos biotecnológicos.
- ✓ Las características técnicas y científicas que deben cumplir los medicamentos biotecnológicos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad.
- ✓ Los requisitos que debe contener el etiquetado de los medicamentos biotecnológicos y sus instructivos.
- ✓ 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 que lleven a cabo las pruebas para demostrar la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

- ✓ Los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos.

En esta NOM de emergencia se define por primera vez el **Plan de Manejo de Riesgos**, el cual se deberá llevar a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización, constando de 3 partes 1) especificación sobre la seguridad del producto y características epidemiológicas a tratar, 2) plan de farmacovigilancia, y 3) actividades de minimización de riesgos (acciones propuestas de cómo minimizar las preocupaciones relacionadas a asuntos de seguridad).

El 10 de abril del 2013, el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario (CCNNRFS) aprobó la publicación para consulta pública del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de Medicamentos, Registro, Renovación y Modificaciones, a efecto de dar inicio a los procesos de mejora regulatoria y de normalización, por lo que se envió a la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER). La publicación se emitió el 06 de mayo de 2013 en el Diario Oficial de la Federación. Esta Norma pretendía consolidar en un solo documento los requerimientos mínimos necesarios para el registro de cualquier tipo de medicamento para uso humano (alopáticos innovadores, biotecnológicos innovadores, biotecnológicos biocomparables, genéricos, hemoderivados, genéricos, herbolarios, homeopáticos, huérfanos, vitamínicos, vacunas y hemoderivados).

El 11 de abril del 2014 se publicó la NOM-257-SSA1-2013, como proyecto para Consulta Pública. Una vez terminado el periodo de consulta y derivado de los comentarios realizados por los interesados, se conformó y convocó a un grupo de trabajo para elaborar la respuesta a comentarios y elaborar la versión final denominada NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos. (Comunicado, 11 de diciembre de 2014). Es decir, la NOM 257 se acotó a los biotecnológicos, y no a la solicitud de registro de cualquier medicamento de uso humano, como en la primera versión.

Aunado a lo anterior, el 20 de septiembre de 2013 se publicó la 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. En esta NOM nuevamente se vuelve a describir la definición de medicamento biotecnológico, además indica, como ya se ha mencionado anteriormente que los medicamentos biotecnológicos biocomparables deben cumplir con pruebas de biocomparabilidad. Los puntos relevantes para el área de biotecnológicos incluidos en esta NOM son, por ejemplo el numeral 9.1.9.5.9 en el que se establecen los criterios de aceptación para métodos inmunológicos, que son los utilizados para la cuantificación de fármacos de origen biotecnológico en fluidos biológicos.

Finalmente la NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos, integró todos los cambios aceptados por la

Secretaría de Salud. Esta Norma contiene las directrices generales para el proceso de solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos, los criterios para el proceso de regularización de medicamentos biotecnológicos, las especificaciones para el control de la fabricación de estos medicamentos, y se deberá someter tanto para un medicamento biotecnológico innovador como para un medicamento biotecnológico biocomparable, el programa de aseguramiento de calidad del producto, el cual incluye el Programa de validaciones y/o revalidaciones de los procesos y la información de los parámetros críticos de validación obtenidos, además del programa de auditorías internas del producto y del proceso, con acciones correctivas y preventivas, las cuales deberán ser reportadas anualmente, todo esto además de la necesidad de contar con la autorización por la COFEPRIS de protocolos para ensayos clínicos y las especificaciones que deben cumplir los medicamentos biotecnológicos para ser reconocidos como medicamentos de referencia. La NOM establece que para obtener y mantener el reconocimiento como medicamento biotecnológico de referencia, se deberá:

- ✓ Contar con un registro sanitario vigente emitido por la COFEPRIS;
- ✓ Estar disponible comercialmente en territorio nacional;

En caso de que ya no exista un medicamento local de referencia, un medicamento biotecnológico biocomparable podrá ser considerado como tal, siempre y cuando se haya demostrado la biocomparabilidad respecto al medicamento de referencia vigente al momento de la realización del estudio.

Es importante destacar que esta NOM establece que el Comité de Moléculas Nuevas, a través del Subcomité de Evaluación de Medicamentos Biotecnológicos,

será el encargado de evaluar cualquier información técnica y científica y emitirá una opinión relacionada con nuevos medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables durante su etapa de investigación y/o desarrollo, o bien con estudios concluidos. Además evaluará medicamentos biotecnológicos que ya cuentan con un registro sanitario y que se encuentren en proceso de prórroga,

Finalmente, establece que los estudios de biocomparabilidad de medicamentos biotecnológicos, deberán cumplir con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.

La tabla 2 muestra los cambios regulatorios realizados con la introducción de los medicamentos biotecnológicos así como para los medicamentos biocomparables:

Tabla 2. Línea de tiempo de los cambios en la normatividad mexicana en materia de biotecnológicos



7. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Considerando la importancia de los medicamentos biocomparables, se llevó a cabo una revisión de los principales estudios requeridos por la FDA y la Comunidad Europea para su aprobación, los cuales se presentan en la tabla 3. Los documentos revisados para este análisis fueron:

- EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues
- European Medicines Agency; European Commission: Biosimilars in the EU: Information Guide for Healthcare Professionals, 2017.
- FDA Guidance. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (2019)
- FDA Guidance. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product (2014)

Tabla 3. Requisitos comparativos para el registro de medicamentos biosimilares por diferentes agencias regulatorias.

	MÉXICO	USA	EU
DENOMINACIÓN	Biocomparable	Biosimilar	Biosimilar
DEFINICIÓN	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, el RIS y demás disposiciones aplicables	Un biosimilar es un producto biológico que es muy similar a un producto biológico de referencia con licencia de USA y que no tiene diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia respecto al medicamento de referencia En los medicamentos biosimilares solo están permitidas diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos	Un medicamento biosimilar es un medicamento similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado (el "medicamento biológico de referencia"). El principio activo de un medicamento biosimilar es similar al del medicamento biológico de referencia El nombre, el aspecto y el envase de un medicamento biosimilar pueden diferir de los del medicamento biológico de referencia. También puede

			contener diferentes ingredientes inactivos
PRODUCTO DE REFERENCIA	<p>Contar con un registro sanitario vigente emitido por la COFEPRIS;</p> <p>Estar disponible comercialmente en territorio nacional</p>	El primero en obtener la licencia sanitaria y fabricado en el país	Autorizado para su uso en la Comunidad Europea, con el expediente completo de eficacia, seguridad y calidad y fabricado en un país de la Comunidad Económica Europea
FORMA FARMACÉUTICA Y DOSIS	La misma que la del medicamento de referencia	La misma que la del medicamento de referencia	La misma que la del medicamento de referencia
ESTUDIOS FISIQUÍMICOS	<p>Conforme a lo establecido en la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, se realizarán pruebas de caracterización fisicoquímica y biológica, previa consulta al Comité de Moléculas Nuevas, quien determinará las pruebas de biocomparabilidad caso por caso</p>	<p>La caracterización fisicoquímica del producto de prueba y el producto de referencia deberá considerar todas las características relevantes del producto (ej. caracterización primaria secundaria, terciaria, y en algunos caso la estructura cuaternaria)</p> <p>Las técnicas deberán seleccionarse de manera que permitan maximizar el potencial de detectar diferencias en los atributos de calidad entre el producto de prueba y el producto de referencia</p> <p>Se considera importante entender la heterogeneidad del producto de prueba y el producto de referencia (ej. naturaleza, localización y niveles de glicosilación) y los rangos de variabilidad de las diferentes isoformas incluyendo aquellas que resultan de modificaciones protraduccionales</p> <p>Se recomienda utilizar métodos ortogonales para determinar la agregación.</p> <p>Las técnicas complementarias para el mapeo de péptidos o electroforesis capilar combinada con espectrometría de masas deberán ser lo suficientemente sensibles para comparar los producto</p> <p>Se deben comparar las impurezas de producto de prueba con el producto de referencia y demostrar que presentan niveles similares. Si las impurezas relacionadas son diferentes, se requerirán estudios toxicológicos para establecer su seguridad</p>	<p>Caracterización fisicoquímica</p> <p>Usar el estado del arte de métodos analíticos para caracterizar el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia</p> <p>La caracterización comparativa incluye: composición, propiedades físicas, estructura primaria, secundaria y terciaria, pureza, isoformas relacionadas con el producto e impurezas</p> <p>La comparabilidad se hará a nivel de la sustancia activa y del producto medicinal</p> <p>Se deberá documentar que las técnicas analíticas utilizadas son sensibles para detectar pequeñas diferencias con relevancia clínica entre el biosimilar y su medicamento de referencia</p> <p>De ser posible, establecer un rango cuantitativo para el ejercicio de comparabilidad del biosimilar</p> <p>La variabilidad obtenida con los lotes del biosimilar deberá ser mayor que la variabilidad obtenida al evaluar los lotes del producto de referencia. El perfil de purezas e impurezas del biosimilar deberán compararse cualitativa y cuantitativamente empleando una combinación de técnicas analíticas</p> <p>Utilizar métodos ortogonales para identificar y comparar las sustancias relacionadas y las</p>

		<p>Para la determinación de los atributos de calidad del producto de prueba con el de referencia, se recomienda utilizar un algoritmo como "fingerprint-like analysis"</p> <p>Se recomienda utilizar diferentes lotes del producto de prueba y de referencia con el fin de establecer el rango de variabilidad del producto de prueba con la variabilidad obtenida con el producto de referencia</p> <p>Estudios funcionales. La actividad farmacológica de las proteínas deberá ser evaluada in vitro e in vivo empleando ensayos funcionales. Los ensayos deberán estar relacionados con el mecanismo de acción del producto de referencia</p>	<p>impurezas del producto biosimilar con las obtenidas con el producto de referencia.</p> <p>Caracterización biológica Se requiere proporcionar la evaluación farmacodinámica in vitro como unión o activación (o inhibición) del sitio de unión. Estudios farmacodinámicos in vivo (modelos animales) solo se llevarán a cabo si no existe un modelo in vitro adecuado</p>
ESTUDIOS PRECLÍNICOS	Los datos clínicos y preclínicos necesarios para autorizar un biosimilar son diferentes a los necesarios para autorizar un medicamento biológico con un nuevo principio activo	A menos que la FDA determine que no es necesario, incluir evaluaciones de toxicidad animal, medidas de farmacocinética y farmacodinamia animal, inmunogenicidad animal	Los estudios de toxicología solo se requerirán en casos especiales, ejemplo si el biosimilar se produce un nuevo tipo de línea celular o cuando la formulación incluye excipientes que no han sido previamente utilizados
ESTUDIOS DE FARMACOCINÉTICA	Conforme a lo establecido en la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.	Estudio o estudios de farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) para demostrar biosimilitud El estudio PK/PD generalmente se considera el ensayo clínico más sensible para evaluar las diferencias, en caso de que existan	Comparabilidad demostrada en un proceso paso a paso utilizando farmacocinética (y farmacodinamia si es factible), Comparabilidad demostrada en un proceso paso a paso utilizando farmacocinética (y farmacodinamia si es factible)
ESTUDIOS CLÍNICOS	Los estudios de investigación clínica para medicamentos biotecnológicos innovadores y medicamentos biotecnológicos biocomparables seguirán el mismo procedimiento de autorización de cualquier protocolo de investigación clínica En caso de que el estudio tenga fines de registro, el particular podrá notificarlo por escrito junto con la documentación sometida para autorización del protocolo	El patrocinador deberá sustentar en su caso, si la comparabilidad sustentado con la caracterización fisicoquímica, los ensayos funcionales y el estudio PK/PD es suficiente para demostrar la comparabilidad clínica En caso contrario se debe diseñar un estudio clínico comparativo para determinar que si existen diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia. Considere la idoneidad de la población, el tamaño de la muestra y la duración del estudio para detectar diferencias, en caso de que existan. El objetivo del estudio es respaldar la demostración de que no existen diferencias clínicamente significativas	En ciertos casos, los estudios comparativos de farmacocinética / farmacodinamia pueden ser suficientes para demostrar la comparabilidad clínica, pero generalmente se requieren ensayos de eficacia comparativa Se debe realizar un ensayo de equivalencia de fase III para demostrar una eficacia y seguridad similares en comparación con el producto de referencia. Se debe utilizar la población más sensible.

INMUNOGENICIDAD	De acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013., se realizará de acuerdo al tipo de producto biotecnológico biocomparable del que se trate	Se requiere una evaluación de inmunogenicidad debe incluir, pero no necesariamente limitarse a, una evaluación de la incidencia de anticuerpos anti-fármaco	Se requiere documentar el perfil de inmunogenicidad
FARMACOVIGILANCIA/ PLAN DE MANEJO DE RIESGOS	Farmacovigilancia requerida conforme a la NOM correspondiente. En cuanto al plan de manejo de riesgos, este es a consideración del evaluador	Farmacovigilancia requerida. Se requiere plan de manejo de riesgos Uso de marcas para distinguir entre los productos	Farmacovigilancia requerida Se requiere Plan de manejo de riesgos Uso de marca para distinguir entre productos

Como se puede observar la comparabilidad entre el producto de prueba y el de referencia requiere de una serie de pasos secuenciales. El ejercicio profundo de comparabilidad fisicoquímica es el paso inicial, siendo un paso crucial, debido a que estos atributos pueden modificar su seguridad y eficacia. De hecho entre mejor caracterizado a nivel fisicoquímico y biológico se encuentre el producto de prueba, menores serán los requerimientos preclínicos y clínicos.

Una vez documentada la comparabilidad fisicoquímica y biológica, los estudios preclínicos y clínicos en los que se apoya la concesión de autorización de un biosimilar descartarán las diferencias residuales que pudieran afectar a la seguridad y la eficacia del medicamento.

La primera diferencia está en la definición del producto de referencia, ya que para la FDA, el primero en obtener el registro, es el que se le denominará producto de referencia, mientras que para la EMA y la COFEPRIS debe de tener registro vigente y para esta última, que además se encuentre disponible en territorio nacional.

Al comparar las guías se encontró que en cuanto a criterios de forma farmacéutica, dosis, estudios de farmacocinética, estudios de inmunogenicidad y farmacovigilancia, las tres guías, FDA, EMA y COFEPRIS muestran similitudes en

los requisitos de dichos rubros, sin embargo, COFEPRIS solicita 3 lotes del producto de prueba y 3 lotes del producto de referencia. Las otras guías establecen que el número de lotes deberá ser suficiente para establecer que la diferencia en los criterios fisicoquímicos de los lotes del producto de prueba no es mayor que la diferencia en los lotes del producto de referencia. Convergen en que son criterios requeridos para la autorización y por ende la comercialización de un medicamento biotecnológico. El contraste se observa en los criterios de los estudios fisicoquímicos requeridos por la EMA y la FDA, siendo para la EMA muy importantes dado que se compara la estructura de la proteína y la función biológica; por su parte COFEPRIS centraliza la consulta y previa evaluación del Comité de Moléculas Nuevas, dando a entender que será evaluado caso por caso. Desde el punto de vista particular de la sustentante del presente documento, podría simplificarse este punto si se mostrara como requisito obligatorio para la autorización del registro. Por otro lado, en cuanto a los estudios preclínicos la NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos, los establece como necesarios, al igual que la FDA y por su parte la EMA establece que es requerido sólo si no existe un modelo *in vitro* adecuado o si existen diferencias en el patrón de impurezas entre el producto de prueba y de referencia.

Para los estudios clínicos COFEPRIS establece que son requeridos y que seguirán el mismo procedimiento de un protocolo de investigación clínica establecido en la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. La FDA establece que se debe diseñar un estudio clínico comparativo para un programa de desarrollo de biosimilares para investigar si existen diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia, lo cuál sugiere una particularización

de dichos protocolos y diseños de estudios de acuerdo al producto. La EMA por su parte, pide la realización de estudios fase III para demostrar la eficacia y seguridad de similares en comparación con el producto de referencia.

Los medicamentos biotecnológicos deberán incluir en sus etiquetas el fabricante del biofármaco y su origen, el lugar del envasado y en su caso el importador, debiendo asignarse la misma Denominación Común Internacional que al medicamento de referencia correspondiente sin que esto implique una separación en las claves del Cuadro Básico y de los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud asignadas para estos. (Diario Oficial de la Federación, 2009).

Por último, en cuanto al Plan de Manejo de Riesgos tanto la EMA como la FDA lo establecen como un requisito, mientras que COFEPRIS vuelve a dejarlo a consideración del evaluador, es decir, es un requisito que se tendría que trabajar posterior al sometimiento y durante el periodo de evaluación, lo cual puede resultar complicado para el solicitante.

Valdría la pena revisar en la página de la COFEPRIS los registros de medicamentos biotecnológicos e identificar los innovadores o de referencia y los medicamentos biocomparables.

8. CONCLUSIONES

Los criterios y requisitos para la autorización de un medicamento biocomparable en México son semejantes a los establecidos en otros países. Se requiere documentar la comparabilidad mediante estudios fisicoquímicos, estudios de unión *in vitro*, estudios preclínicos, farmacocinéticos y estudios clínicos que demuestren que el producto de prueba presenta la misma eficacia y seguridad que el producto innovador y por lo tanto la confianza de poder utilizar estos medicamentos biocomparables en la práctica clínica.

Considerando la importancia de los estudios fisicoquímicos, sería conveniente contar con una guía que establezca los criterios y requisitos para documentar la similitud estructural de los productos biocomparables.

En general, entre las principales diferencias, se encuentran que la FDA pide un desarrollo específico para cada producto en cuanto a su protocolo, y la COFEPRIS y la EMA generalizan más este punto. Además, existen varios puntos que se consideran con previa consulta al Comité de Moléculas Nuevas o bien, a consideración del evaluador. En estos últimos puntos, se podría simplificar el proceso y reducir incluso tiempos, si se establecieran como requisitos, sin centralizar a la consulta del Comité de Moléculas Nuevas, los estudios fisicoquímicos, el Plan de manejo de Riesgos.

9. BIBLIOGRAFÍA.

Agencia Europea de Medicamentos. (2019). Los Biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. Revisado por ultima vez 05 de abril del 2021. Disponible en URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf

Bampi, Sofía; Bitonte, Lucía. (Abril 2019). Péptidos sintéticos: actualización. Próximos desafíos desde el enfoque regulatorio. Revista ciencia reguladora de la anmat. Página 21-27. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/peptidos_sinteticos_actualizacion._proximos_desafios_desde_el_enfoque_regulatorio_articulo_4_no4.pdf

Bichara, Darío & Luca, David. (2018). Medicamentos Biotecnológicos. 10.13140/RG.2.2.28491.44329. Researchgate.net. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: https://www.researchgate.net/publication/329220754_medicamentos_biotecnologicos

COMUNICADO DE PRENSA No. 600. México refuerza el acceso a los medicamentos biotecnológicos más avanzados al publicar nuevas reglas en el DOF. 11 de diciembre de 2014. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2014-12-11_7326.html

De Diputados, C., Congreso De, D. H., Unión, L. A., & Ley, N. (2009). LEY FEDERAL SOBRE METROLOGÍA Y NORMALIZACIÓN. Disponible en URL: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/107522/LEYFEDERALSOBREMETROLOGIAYNORMALIZACION.pdf>

DOF - Diario Oficial de la Federación. (05 agosto de 2008). DECRETO que reforma los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5055332&fecha=05/08/2008

DOF - Diario Oficial de la Federación. (05 agosto de 2008). DECRETO que reforma los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5055332&fecha=05/08/2008

DOF – Diario Oficial de la Federación. (12 de junio de 2012). LINEAMIENTOS que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables. Consultado por última vez el 16 de septiembre de 2021. Disponible en URL: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5255257&fecha=19/06/2012

DOF - Diario Oficial de la Federación. (05 de Mayo 2021). MODIFICACIÓN de Emergencia a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Consultado por

última vez el 14 de septiembre de 2021. Disponible en URL: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5617397&fecha=03/05/2021

DOF → Diario Oficial de la Federación. (11 de abril de 2014). PROGRAMA Nacional de Normalización 2014. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5340495&fecha=11/04/2014

DOF - Diario Oficial de la Federación. (11 junio, 2009). DECRETO por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009

DOF - Diario Oficial de la Federación. (11 junio, 2009). DECRETO por el que se adiciona un artículo 222 Bis a la Ley General de Salud. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5094117&fecha=11/06/2009

DOF - Diario Oficial de la Federación. (19 de octubre 2011) DECRETO por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5214882&fecha=19/10/2011

DOF - Diario Oficial de la Federación. (23 de Febrero de 2012). REGLAMENTO Interior del Comité de Moléculas Nuevas. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5235010&fecha=23/02/2012

DOF - Diario Oficial de la Federación. (23 de Febrero de 2012). REGLAMENTO Interior del Comité de Moléculas Nuevas. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5235010&fecha=23/02/2012

DOF - Diario Oficial de la Federación. (31 de Mayo 2021). DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. Consultado por última vez el 14 de septiembre de 2021. Disponible en URL: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5619841&fecha=31/05/2021

Gallaga Solórzano, Juan Carlos. (Noviembre 16, 2015). Medicamentos biotecnológicos, REVISTA COFEPRIS | Protección y salud. URL: https://issuu.com/revistacofepris/docs/rcps_no._1

Gaytan Colin P. ADN Sintetico. Una de las nuevas medicinas genéticas Instituto de Biotecnología de la UNAM. Hypatia. Revisado por última vez 01 de agosto 2021. Disponible en URL: <https://revistahypatia.org/el-adn-sintetico.html>

Gaytan Colin, Rubén Paul. (Agosto, 2020). ADN Sintetico. HYPATIA, Revista de Divulgación Científico-Tecnológica del Gobierno del Estado de Morelos. Instituto de Biotecnología de la UNAM. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: <https://revistahypatia.org/el-adn-sintetico.html>

Global Medicines Use in 2020, NOVIEMBRE 2016. Revisado por ultima vez el 14 de Septiembre de 2021. Dispobnible en URL: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>

IQVIA Institute. (Enero, 2019). The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023, Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL:: <https://informatore.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>

IQVIA Institute. (Enero, 2019). The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: <https://informatore.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>

LEY GENERAL DE SALUD. DECRETO por el que se adicionan los artículos 224 Bis y 224 Bis 1 a la Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. 14 de Diciembre de 2011. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Recuperado de: http://www.dof.gob.mx/avisos/2120/SALUD_300112_01/SALUD_300112_01.htm

México se abre a medicina biotecnológica. (10 agosto 2009), Revista Expansion, URL: <https://expansion.mx/actualidad/2009/08/10/mexico-se-abre-a-medicina-biotecnologica>

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (19 de julio de 2017). URL: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287258/NOM-220-SSA1-2016.pdf>

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. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/201

Norma Oficial Mexicana. NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos. Revisado por última vez 10 de agosto de 2020. Disponible en URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones. (23 de abril de 2013).

Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5298031

Reglamento de Insumos para la Salud. Publicado en el DOF el 4 de febrero de 1998. Última reforma publicada en el DOF el 14 de marzo de 2014. Secretaria de Salud. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo88318.pdf>

Reglamento de Insumos para la Salud. Secretaria de Salud. Consultado por última vez el 14 de Septiembre de 2021. Disponible en URL: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>

Regulación de medicamentos biotecnológicos en México. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: https://www.redeami.net/docs/docs/encuentros/xi_encuentro/Ponencias/Mexico_Biosimilares_AHernandez.pdf

S. Ruiza, E., Sulleirob, G., Calvoc. (Septiembre 2011) Biotechnological medicinal products; from dream to reality. Vol. 9. Núm. 3. páginas 85-88. Revisado por última vez 09 de agosto de 2020. Disponible en URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmaceuticos-atencion-primaria-317-articulo-medicamentos-biotecnologicos-from-dream-reality-X2172376111012362>

Shane M Devlin. Overview of subsequent entry biologics for the management of inflammatory bowel disease and Canadian Association of Gastroenterology position statement on subsequent entry biologics, Octubre 2013. Researchgate.net. Consultado por última vez el 14 de septiembre de 2021. Disponible en URL: https://www.researchgate.net/publication/257536069_Overview_of_Subsequent_Entry_Biologics_for_the_Management_of_Inflammatory_Bowel_Disease_and_Canadian_Association_of_Gastroenterology_Position_Statement_on_Subsequent_Entry_Biologics

Silva, C. L. (2012). México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. Gaceta Medica de Mexico, 148(1), 83–90. Revisado por última vez el 14 de septiembre de 2021. Disponible en URL: https://www.anmm.org.mx/GMM/2012/n1/GMM_148_2012_1_083-090.pdf