



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Revisión de puntos necesarios para solicitar estudios
de fase I para nuevos fármacos de acuerdo a las
diferentes entidades regulatorias.**

Trabajo Escrito vía cursos de educación continúa.

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

PRESENTA

SANDRA BERENICE ROBLES BALLEZA



MÉXICO, D.F.

2013



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: Profesora Inés Fuentes Noriega.

VOCAL: Profesor Eduardo Morales Villacencio.

SECRETARIO: Profesor Roberto Carlos Cañas Alonso.

1er. SUPLENTE: Profesora Kenneth Rubio Carrasco.

2° SUPLENTE: Profesor Jorge Rafael Martínez Peniche.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
Laboratorio 112 Edificio E Facultad de Química UNAM

ASESOR DE TEMA:

M. en C. Roberto Carlos Cañas Alonso

SUSTENTANTE:

Sandra Berenice Robles Balleza



INDICE

1. Introducción.....	4
2. Antecedentes.....	5
2.1. Desarrollo de nuevos medicamentos.....	5
2.1.1. Estudios Preclínicos.....	8
2.1.2. Estudios Clínicos.....	9
2.2. Regulación de nuevos medicamentos.....	13
2.2.1. FDA.....	14
2.2.2. EMA.....	14
2.2.3. COFEPRIS.....	15
2.3. El consentimiento informado.....	17
3. Planteamiento del Problema.....	18
4. Objetivos del Proyecto.....	19
5. Investigación bibliográfica y análisis de las diferentes entidades regulatorias.....	20
5.1. Regulación General de nuevos Medicamentos.....	20
5.2. Regulación de productos biotecnológicos.....	31
5.3. Regulación de productos biocomparables.....	36
6. Conclusiones.....	46
7. Abreviaturas y anexos.....	47
8. Bibliografía.....	53



1. Introducción.

Para que una molécula con probable actividad terapéutica pueda alcanzar la comercialización, las entidades regulatorias sanitarias deben de comprobar, a través de las fases preclínica y clínica, si el candidato a medicamento reúne los requisitos de eficacia terapéutica y seguridad antes de poder ser administradas en los seres humanos. Dicho proceso es largo y costoso.

El presente trabajo de investigación bibliográfica busca hacer una breve descripción de los requerimientos que debe cumplir todo nuevo medicamento frente a diferentes entidades regulatorias [la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA), la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y la Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios (COFEPRIS)] para las solicitudes y específicamente para los estudios clínicos de fase I. Se hará un especial hincapié con los requisitos solicitados por la entidad regulatoria mexicana (COFEPRIS) ya que en nuestro país los requerimientos para estudios clínicos, dado el avance científico y tecnológico, están cambiando y actualmente se están delimitando mediante la ley general de salud en materia de investigación para la salud; sin embargo, aún falta por terminar de realizarse y aprobarse aquellas normas que faciliten el entendimiento y la conducción de este tipo de estudios. Además se señalará dentro de los nuevos fármacos a los medicamentos biotecnológicos como nuevas formas terapéuticas contra el cáncer y cuya aprobación regulatoria es diferente dada su estructura química y biológica compleja con respecto a los fármacos sintéticos, es por ello que es necesario que su investigación clínica sea diferente con nuevos requerimientos y un especial cuidado en su uso. Finalmente se hará una breve descripción del marco regulatorio de los fármacos biocomparables, con quienes todavía se debe tener más cuidado en cuanto a su producción, manejo y uso terapéutico.



2. Antecedentes.

2.1. Desarrollo de nuevos medicamentos.

El término de «nuevo fármaco» se utiliza en las siguientes situaciones: a) cuando se trata de un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades, b) combinaciones de fármacos ya aprobados, c) fármacos ya aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad y por último d) para una nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente.¹

Los medicamentos nuevos generan una serie de beneficios para la sociedad que se traducen en mayor expectativa de vida, menor discapacidad y menor utilización de otros servicios e intervenciones médicas. Dados estos beneficios, el gasto en medicamentos nuevos es una inversión rentable tanto desde la perspectiva social al mejorar la salud de la población, como desde la perspectiva económica al reducir los costos de la atención médica.¹

Por otro lado, hablando específicamente del desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer, éste se centra en los siguientes elementos: reducción de la toxicidad mediante la búsqueda de fármacos más específicos dirigidos a blancos en las células, una vía óptima de administración, un mejor control de los efectos colaterales y un mayor efecto antitumoral, en términos de aumento de la duración de la respuesta objetiva, supervivencia y posibilidad de curación, sin dejar de incluir el incremento de la calidad de vida con la disminución de los síntomas de la enfermedad y el aumento del bienestar del paciente.²

En general, el proceso de investigación y desarrollo de un nuevo fármaco es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito; en promedio dura entre 12 y 15 años.

Ahora bien, se entiende como medicamento a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Para obtener los efectos benéficos de la sustancia activa (fármaco) es necesario presentarla en una forma que sea fácil de transportar, almacenar, comercializar y principalmente administrar al paciente. Además, dicho fármaco se debe incluir en una forma



farmacéutica con características adecuadas para el tipo de enfermedad, paciente y velocidad requerida para alcanzar los efectos terapéuticos.³

Los medicamentos sintéticos son aquellos obtenidos por técnicas simples de síntesis química que dan como resultado moléculas de bajo peso molecular y que pueden ser caracterizados y descritos en términos de su estructura molecular con cierta facilidad. Se pueden analizar por diversos métodos y corroborar que se trata de la misma molécula y, posteriormente realizar diversos tipos de estudios de intercambiabilidad para asegurarse que esa molécula llegará en la concentración y con la velocidad adecuada a su sitio de acción.⁴

Por el contrario, un medicamento biotecnológico es aquel obtenido mediante procesos biológicos, generalmente son proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular y de estructura tridimensional compleja (desde la más “simple” como la insulina, anticuerpos poli y monoclonales y otros como proteínas expresadas y producidas mediante métodos de ingeniería genética y tecnología de ADN recombinante) que pueden mimetizar a compuestos propios del organismo. A diferencia de los fármacos de moléculas pequeñas, la estructura compleja de los fármacos biológicos puede resultar en una agregación, un incorrecto plegamiento y anomalías estructurales que pueden desencadenar efectos inesperados en eficacia y seguridad.⁵

La mayoría de los medicamentos biotecnológicos abre nuevas expectativas para el tratamiento de enfermedades graves o crónicas ante las cuales, y hasta ahora, los recursos terapéuticos eran limitados y bien puede decirse que los fármacos biotecnológicos constituyen la punta de lanza en la innovación de la terapéutica farmacológica. Su caracterización es difícil por métodos físico-químicos o bioensayos, su actividad biológica puede estar condicionada por el proceso de producción y pueden conllevar a un riesgo de inmunogenicidad (la estimulación de la producción de anticuerpos en pacientes, algunas veces con el peligro de neutralizar el medicamento y las proteínas propias del cuerpo). Adicionalmente, desde el punto de vista farmacocinético, dado su elevado peso molecular, los fármacos biotecnológicos encuentran grandes dificultades para atravesar las barreras biológicas (Tabla 1). El volumen de distribución de las moléculas proteicas es, en términos generales, pequeño y se limita al espacio extracelular. La captación específica de las proteínas por los receptores del órgano diana es lo que hace que la concentración tisular, aunque pequeña, sea altamente eficaz.⁶



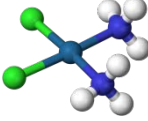
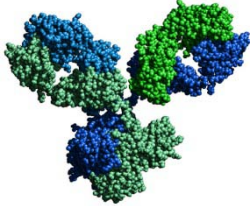
Medicamentos químicos	Medicamentos biotecnológicos
Fabricados a través de síntesis química	Fabricados a través de células vivas (líneas celulares únicas).
Estructura definida y fácil de caracterizar	Estructura heterogénea, compleja de caracterizar.
Proceso de fabricación estable y controlado	Al ser generados por organismos vivos, el medicamento resultante dependerá de los diferentes efectos que pueda provocar algún parámetro de cultivo, cepa o biotecnología utilizada en su elaboración.
Usualmente se ingieren por vía oral	Generalmente son de aplicación intravenosa, subcutánea o intramuscular
 Cisplatino	 Anticuerpo monoclonal

Tabla 1. Diferencias en la complejidad de la producción y estructura de medicamentos biotecnológicos. ^a

Los medicamentos biotecnológicos innovadores deben ser una referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables; los cuáles serán manejados como nuevos medicamentos que requerirán cumplir con los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia de cualquier innovador.⁷ La forma de identificación de estos productos está determinada en las disposiciones reglamentarias.⁸

Por otro lado, los medicamentos para el tratamiento del cáncer (terapia antineoplásica) abarcan una gran variedad de medicamentos tanto sintéticos (citotóxicos o citostáticos) como biotecnológicos (terapias biológicas, modificadores de la respuesta biológica o inmunoterapias).

^a Fuente: Elaboración propia basado en la información del artículo: Honorato, J. *Informe: Equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos*. Instituto de estudios médico científicos. Madrid, 2009.



Los medicamentos citostáticos son sustancias capaces de inhibir o impedir la evolución de una neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre la replicación de ADN o sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división. Este mecanismo hace que, a su vez, sean por sí mismas carcinógenas, mutágenas y/o teratógenas. Es por ello que no son selectivos para las células tumorales, sino que afectan a todas las células del organismo, resultando efectos tóxicos adversos.⁹ Ejemplos de este tipo de medicamentos son agentes alquilantes, antibióticos citotóxicos, antimetabolitos, alcaloides de la vinca y etopósidos, entre otros).¹⁰

Por su parte, las terapias biológicas son aquellas que pretenden modificar o potenciar las defensas naturales y respuesta inmune del paciente frente al tumor. Han surgido como otra modalidad terapéutica del cáncer (además de la cirugía, radioterapia y quimioterapia), impulsada gracias al conocimiento de la biología tumoral y de las diferencias en el control de proliferación y diferenciación de las células neoplásicas y las células normales. El desarrollo de la biotecnología y de la terapia génica, que han originado moléculas o mecanismos activos en procesos biológicos, ha contribuido al avance de esta nueva estrategia terapéutica. Ejemplos: citoquinas, anticuerpos monoclonales, inmunoconjugados, terapia angiogénica, oncogenes y terapia génica).¹¹

2.1.1. Estudios Preclínicos.

Los objetivos de los estudios preclínicos son definir los efectos farmacológicos y toxicológicos no solo previos a la iniciación de estudios en humanos, sino a través del desarrollo clínico. Tanto los estudios in vitro como in vivo pueden contribuir a esta caracterización. Con ello se busca determinar si el nuevo fármaco es razonablemente seguro para su uso inicial en humanos, y si éste exhibe la actividad farmacológica que justifique el desarrollo comercial.

Los estudios preclínicos completos deben incluir características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requerirán estudios de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis. Los estudios de toxicología preclínica requeridos para cada fármaco estarán en función del mismo



fármaco en particular (por su acción farmacológica), de la toxicología potencial conocida de otros con estructura química similar y de la vía y tiempo de administración que se pretenda utilizar en el ser humano.¹²

2.1.2. Estudios Clínicos

Una vez sintetizado el nuevo fármaco y realizadas las pruebas de toxicidad en animales, comienzan las distintas fases de los ensayos clínicos (Figura 1) para su investigación clínica en humanos.

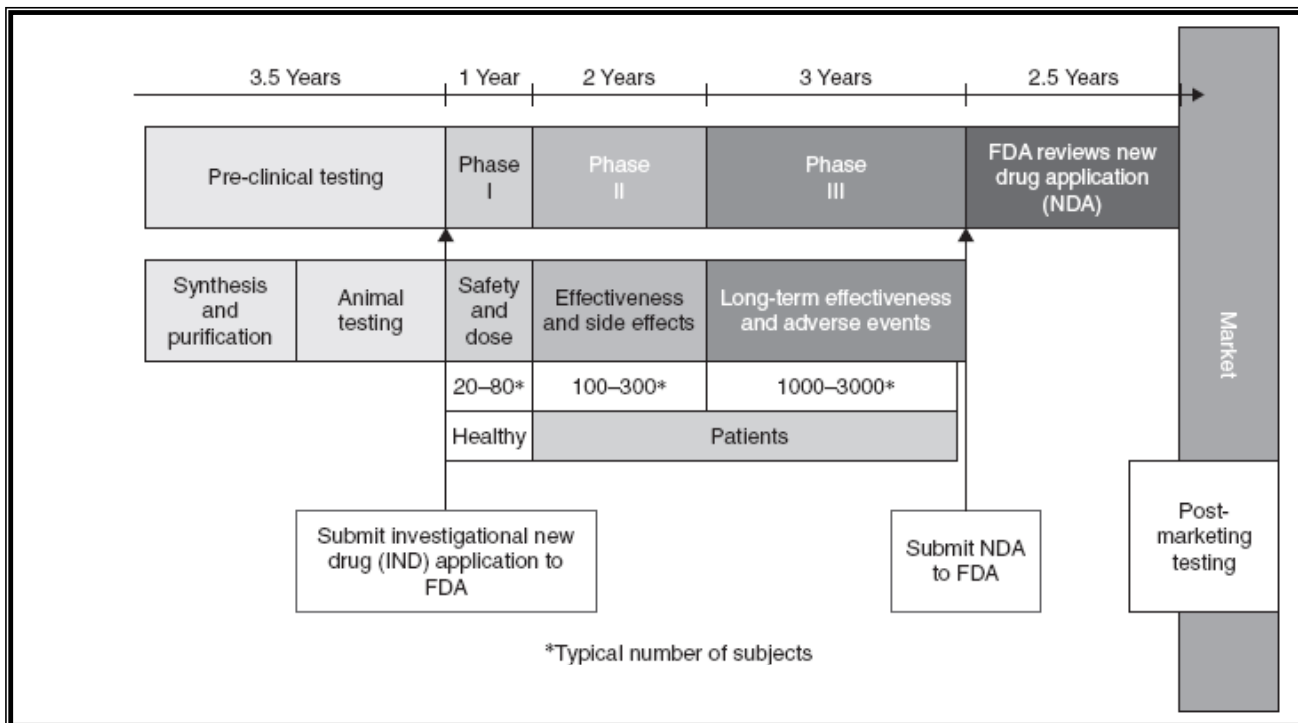


Figura 1. Visión general de la línea de tiempo del desarrollo de fármacos.^b

Los estudios de **Fase I** constituyen el primer paso en la investigación de un nuevo medicamento en el hombre, van encaminados a verificar su seguridad y corresponden a estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Abarcan los primeros exámenes en humanos, normalmente en voluntarios sanos (alrededor de 100 sujetos/ensayo), para evaluación preliminar de tolerancia, evidencia de acciones farmacológicas, intervalos y regímenes seguros de dosificación, absorción, distribución, metabolismo y excreción.¹³ Generalmente, los sujetos que son voluntarios no consiguen ningún beneficio terapéutico de los nuevos fármacos; así que el riesgo de dañar a los sujetos debe ser mínimo. Todos

^b Fuente: www.fda.gov/



los aspectos del nuevo fármaco, como su clase, especificidad en especies, modo de acción, potencia, dosis y relación entre respuesta-concentración para la eficacia y toxicidad, y ruta de administración, deben ser tomados en cuenta para una posible evaluación de riesgo. Alrededor de un 70 % de los fármacos en experimentación aprueban esta fase de evaluación. Además, proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (como en el caso de los citostáticos o productos biotecnológicos), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.¹³

Además, las vías de administración a utilizarse serán las mismas que se empleen más tarde en el uso clínico, y nunca podrá experimentarse otra vía que no haya sido previamente ensayada en animales.¹⁴

Los estudios conducidos en fase I típicamente involucran uno la combinación de los siguientes aspectos:

- a) Estimación de la seguridad inicial y tolerabilidad: se determina la tolerabilidad del rango de dosis esperado a ser utilizado para estudios clínicos posteriores y para determinar la naturaleza de las reacciones adversas que puedan ser esperadas. Se incluye la administración tanto de dosis simples como de dosis múltiples.
- b) Farmacocinética: los estudios farmacocinéticos son particularmente importantes para evaluar la eliminación del fármaco y para anticipar posible acumulación del fármaco original o metabolitos e interacciones potenciales fármaco-fármaco.
- c) Evaluación de farmacodinamia: los estudios de farmacodinamia pueden ser conducidos en voluntarios sanos o en pacientes con una enfermedad específica. En pacientes, si existe una apropiada medición, los datos de farmacodinamia pueden proveer estimaciones tempranas de la actividad y eficacia potencial y puede guiar la dosis y el régimen de dosis en estudios posteriores.¹⁵

Por otra parte, las consideraciones especiales en medicamentos anticancerígenos incluyen:

- El principal objetivo es definir la dosis máxima tolerada (MTD) y la dosis a usar en estudios posteriores. Cuando no existe experiencia previa en humanos, la dosis inicial es aquella carente



- de toxicidad grave de los estudios con animales, a partir de esa dosis se maneja el escalamiento de dosis.
- Los principales parámetros farmacocinéticos deben ser determinados.
 - Los frecuentes eventos adversos y órganos blanco por toxicidad deben ser caracterizados en relación a la dosis y al horario.
 - La medición del tumor y evaluación de la respuesta deben llevarse a cabo siempre que sea posible.
 - Los pacientes que usualmente se someten a estos estudios no deben tener alternativas terapéuticas establecidas.
 - En la mayoría de los casos se manejan administraciones de medicamento por vía intravenosa.

Por otro lado, el reciente desarrollo de fármacos contra el cáncer es un proceso ineficiente que en promedio para las nuevas moléculas toma alrededor de 10-15 años; es también un proceso que genera altos costos y un bajo índice de aprobación. Se sabe que un 10% de las nuevas entidades moleculares entran a evaluación en fase I más allá del programa investigacional y llegan al mercado; esta probabilidad es aun más baja para los agentes anticancerígenos.¹⁶

Es por ello que se han establecido los estudios de **Fase 0**, los cuáles se desarrollaron en respuesta a las guías emitidas por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) para nuevos fármacos en investigación exploratoria (IND exploratorios) en enero de 2006 (Una guía para la industria, investigadores, y revisores para estudios IND exploratorios).¹⁷ Su desarrollo para fármacos contra el cáncer permite una temprana evaluación en humanos de los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos con una reducida evaluación preclínica y sin un fin terapéutico. Son conducidos antes de la fase I tradicional y difieren de los estudios estándar de fase I-II-III en el sentido de que éstos buscan primero conocer si un fármaco, dado a una dosis subterapéutica/microdosis, por un corto tiempo (7 días o menos) a un número bajo de humanos (usualmente de 10-15 pacientes), puede alcanzar el blanco (tumor) y con ello analizar la reacción del cuerpo al fármaco y cómo actúa éste en el organismo. También se han analizado tres maneras de llevar a cabo este tipo de estudios de acuerdo a los objetivos buscados: 1) la primera, que usando dosis farmacológicamente activas busque demostrar que la respuesta del tumor por el fármaco ya sea en el tumor humano y/o tejido sustituto o el mecanismo de acción observado en modelos animales puede también ser observado en humanos; 2) la segunda, que identifique el mejor candidato para fomentar su desarrollo clínico entre dos o más análogos estructuralmente similares



que actúen en el mismo blanco mediante la evaluación de su farmacodinamia y farmacocinética; y 3) la tercera, que evaluando la correlación de farmacocinética-farmacodinamia en humanos determine el intervalo de dosis y secuencia de administración para un agente que se pretende usar en combinación con otros agentes en los estudios clínicos de fase I. Adicional a esto, su especial diseño podría ayudar a determinar en los estudios de fase I la dosis biológica óptima (OBD) que demuestre la modulación óptima del blanco y la cual puede ser significativamente más baja que la dosis máxima tolerada (MTD); y por lo tanto, clínicamente más segura.¹⁷ Simplemente estos estudios buscan ayudar a hacer una temprana selección de candidatos prometedores a futuras evaluaciones en fases clínicas de I-III, proporcionando un instrumento potencialmente útil para el descubrimiento de fármacos y acelerar su desarrollo, especialmente en el campo de la oncología.¹⁸ Los estudios en fase 0 aún no se están utilizando ampliamente, y existen algunos medicamentos para los cuales estos estudios no serían útiles.

Existen consideraciones éticas sobre la realización los estudios de fase 0 y los pacientes deben estar enterados de la naturaleza de éstos por la falta de un fin terapéutico, de la necesidad de un sometimiento a biopsias, estudios por imágenes y análisis de sangre adicionales; y de los datos de toxicología limitados para una evaluación de su seguridad. Además, debe existir una responsabilidad por parte del investigador para abogar por el paciente para que sea tratado después de su experiencia en la fase 0, tanto con su tratamiento convencional o en algún otro estudio clínico tan pronto le sea posible.¹⁹

Los estudios de **Fase II** comprenden la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. Se realiza con un número limitado de pacientes o sujetos que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés (alrededor de los 200) para estudiar una actividad biológica específica, el control o la profilaxis de una enfermedad. La fase II “temprana” refleja los estudios iniciales (estudios piloto) para recabar la primera evidencia de la eficacia. En la fase II “tardía” se diseñan los estudios para dar respuestas definitivas a preguntas cruciales sobre la seguridad del fármaco y su utilidad terapéutica, exigiendo una monitorización rigurosa de cada paciente.¹³ Para el caso de medicamentos contra el cáncer, estos estudios intentan evaluar la efectividad antitumoral y el perfil de toxicidad del fármaco con más exactitud en un grupo de pacientes que tienen un tipo específico de neoplasia. Los pacientes que participan en estos estudios pueden o no haber sido tratados previamente con una terapia estándar para su tipo de cáncer, si es el caso, la elegibilidad de



participar puede depender del tipo y la cantidad del tratamiento previo recibido.^{20, 21} Habitualmente el ensayo en fase II es no comparativo.

Los estudios de **Fase III** se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (desde varios cientos hasta miles) y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. En estos estudios la actividad terapéutica y la toxicidad del fármaco en investigación se comparará con los tratamientos estándares preestablecidos, si los hubiera, bien sea placebo o terapias reconocidas, a fin de confirmar evidencia de eficacia relativa. Estos estudios constituyen el soporte para la autorización del registro y comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada.¹³ Los pacientes son estratificados según factores pronósticos conocidos en grupos comparables, y posteriormente aleatorizados para recibir uno de los tratamientos (experimental o control). Para el caso de medicamentos contra el cáncer, estos estudios buscan analizar el impacto del fármaco sobre la supervivencia (supervivencia global, supervivencia libre de progresión), tasas de respuesta, duración de la respuesta, toxicidad y calidad de vida.²¹

Finalmente, los estudios de **Fase IV** corresponden a los estudios post-marketing, es decir, aquellos que se realizan con fármacos comercializados. Se llevan a cabo para efectuar la farmacovigilancia del producto incluyendo la detección de efectos secundarios a largo plazo, así como posibles efectos del fármaco sobre la patología en sí misma o estudios de morbilidad y mortalidad.¹³

La duración del proceso completo es variable pero se pueden considerar 10 años como el tiempo medio que se tarda en comercializar una nueva molécula.

2.2. Regulación de nuevos medicamentos

La industria farmacéutica que se encuentra en el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento o molécula tiene la obligación de preparar un amplio informe con todos los datos preclínicos disponibles y el plan de desarrollo clínico, éste se debe presentar a las diferentes agencias regulatorias del medicamento o molécula en conjunto con el protocolo del primer ensayo clínico para que éstas den su aprobación para iniciar el proceso de investigación clínica fase I.

Los asuntos regulatorios que atañen a la industria farmacéutica, agrupan normas y requisitos que son fijados por las agencias regulatorias del país donde se pretenden comercializar los productos de



una compañía. *Las agencias regulatorias* son entidades encargadas de controlar y acreditar el cumplimiento de las exigencias que los productos farmacéuticos deben demostrar para garantizar que son seguros, eficaces y de calidad.

Una variable para establecer el éxito de la investigación es el número de autorizaciones concedidas para el mercadeo de productos medicinales. Para ello, las autoridades regulatorias generalmente juzgan la conveniencia de nuevos tratamientos en términos del balance riesgo-beneficio y regulan la comercialización y condiciones de uso basadas en la calidad, la seguridad, y la eficacia.

2.2.1. FDA

La FDA (Food and Drug Administration) es una agencia dentro del Departamento de Salud y Servicios Humanos encargada de autorizar la comercialización de nuevos medicamentos en Estados Unidos mediante el aseguramiento de su seguridad y eficacia, y es la más antigua de las tres agencias. La FDA recién se involucra en el proceso una vez terminados los ensayos pre-clínicos en animales y cuando el fármaco está listo para ser ensayado en seres humanos.²² Este organismo se basa en leyes promulgadas por el gobierno federal y regulaciones que publica en la parte 21 del código de regulaciones federales (Code of Federal Regulations; CFR, Part 21). Estas reglas de implementación de estudios clínicos son las mismas tanto para los medicamentos nuevos como los genéricos.²³ En 1999, la FDA aprobó 83 productos farmacéuticos de los cuales, 35 eran nuevas entidades moleculares (NEM), en un tiempo promedio de 12 meses. Veinticinco de estos fármacos fueron considerados de prioridad y recibieron un tratamiento acelerado de revisión de sólo 6 meses por ser calificados como un avance terapéutico significativo.²⁴

2.2.2. EMA

La agencia regulatoria para la evaluación de productos medicinales en la Unión Europea es la EMEA (European Medicines Agency), actualmente EMA (Agencia Europea de Medicamentos), fue establecida en 1995, con sede en Londres, para coordinar el procesamiento de las solicitudes de licencia de la Unión Europea (UE) para productos medicinales de uso humano y veterinario. El objetivo era agilizar el proceso de otorgamiento de licencias y garantizar una política normativa homogénea en toda la UE. Para su funcionamiento, depende de la cooperación entre las diferentes autoridades nacionales de los estados miembros, actuando como interfase entre éstos. Este sistema europeo ofrece dos vías para aprobar el uso de productos medicinales: el *procedimiento*



centralizado en que las solicitudes de registro de productos nuevos son dirigidas directamente a la EMA, la que genera una sola autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea dentro de un plazo máximo de 210 días. Este procedimiento es obligatorio para los productos derivados de la biotecnología. La otra alternativa es *el procedimiento descentralizado*, en que las solicitudes son presentadas a los estados miembros seleccionados por el postulante y el procedimiento opera con un reconocimiento mutuo de autorización de las autoridades nacionales, sin tener que repetir todo el proceso de evaluación. Donde esto no es posible, la EMA asume el rol de árbitro. En 1999, la EMA aprobó 41 solicitudes para nuevos productos medicinales.²⁵ El procedimiento centralizado de autorización está reglamentado por la Regulación (EC) No. 726/2004. Este procedimiento es obligatorio para los medicamentos que se describen a continuación:

- Obtenidos a partir de tecnología del ADN recombinante, o de la expresión controlada de genes que codifican proteínas biológicamente activas en procariontes o eucariontes, incluyendo las células de mamífero transformadas, u obtenidos a partir de hibridomas o que emplean anticuerpos monoclonales durante su producción
- Veterinarios empleados como potenciadores para aumentar el crecimiento o rendimiento de los animales tratados
- Humanos para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, diabetes y enfermedades neurodegenerativas. A partir de 2008 también es aplicable a enfermedades autoinmunes u otras alteraciones inmunitarias y para enfermedades virales.
- Medicamentos huérfanos.^{26, 27}

A nivel mundial, las agencias más relevantes que aprueban el uso de fármacos en humanos son la FDA, la EMEA y Ministerio de Salud, Trabajo y Asistencia Social de Japón (MHLW).

2.2.3. COFEPRIS

La autoridad regulatoria de México es la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios) es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa (Artículo 17 bis 1) y al frente de ésta se encuentra un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud; siendo la Secretaría de Salud



quien supervisa a la COFEPRIS (Artículo 17 bis 2). Tiene la misión de establecer e implementar políticas, programas y proyectos al nivel de la mejor práctica internacional, en coordinación efectiva con los diferentes sectores del ámbito público, privado y social, para prevenir y atender los riesgos sanitarios, contribuyendo así a la salud de la población.

De acuerdo a la COFEPRIS, una molécula nueva es aquel fármaco o medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en México; que aun existiendo en otros países, con experiencia clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México y pretenda registrarse en nuestro país; pretenda hacer una combinación que no exista en el mercado nacional de dos o más fármacos; o que existente en el mercado, pretenda comercializarse con otra indicación terapéutica. Es por ello, que dicha molécula requiere tener una autorización sanitaria, lo cual es un acto administrativo mediante el cual ésta autoridad sanitaria competente, permite a una persona pública o privada, la realización de actividades relacionadas con la salud humana, en los casos y con los requisitos y modalidades que determine la Ley General de Salud y demás disposiciones generales aplicables

Para el caso de moléculas nuevas, la COFEPRIS requiere presentar estudios clínicos y pre-clínicos así como una reunión previa al sometimiento del expediente de registro sanitario con el Comité de Moléculas Nuevas (CMN).²⁸

El CMN está integrado por el Comisionado de Autorización Sanitaria, el Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos, el Director del Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Cofepris y representantes de las asociaciones académicas del país, estos últimos son profesionales de la salud que representan a diversas áreas académicas del país con amplia experiencia en la especialidad médica a la cual va dirigida la "molécula nueva".

Entre los miembros permanentes del CMN podemos citar al Consejo de Salubridad General, a la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos de COFEPRIS (CEMAR), a la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura de COFEPRIS (CCAYAC), al Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), al Cuadro Básico y Catalogo de Medicamentos, Institutos de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la Academia Nacional de Medicina, entre otros.²⁹



2.3. El consentimiento informado.

Sabiendo que los ensayos clínicos son la herramienta fundamental para valorar la eficacia y la seguridad de los medicamentos, es de suma importancia no dejar de lado los derechos fundamentales de los pacientes. Es por ello que antes de que un nuevo fármaco sea investigado en humanos, la ley señala que se requiere de un documento conocido como consentimiento informado, donde el sujeto o sus representantes autorizan su participación. Los elementos básicos del consentimiento informado incluyen: a) una clara explicación de los propósitos del estudio; b) los procedimientos a seguir, incluyendo los experimentales; c) la descripción de los riesgos y los beneficios anticipados; d) la revelación de procedimientos alternativos apropiados que pudieran ser una ventaja para el sujeto durante el estudio. Por ley se debe ofrecer al participante una clara respuesta a todas sus preguntas, en particular a las que conciernen con los procedimientos empleados, y comunicarle que tiene la libertad para consentir los estudios o abandonar su participación en cualquier momento del proyecto. Éstas y otras normas que actualmente rigen la investigación clínica, aparecen como resultado de las atrocidades cometidas en pro de la ciencia antes, durante y después de la Segunda Guerra Mundial. El Código de Núremberg, la declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional de Armonización son documentos internacionales que puntualizan los principios generales, en esencia de carácter ético, que toda persona relacionada con la investigación clínica debe conocer.¹



3. Planteamiento del Problema

Durante las últimas décadas, se han desarrollado cientos de nuevas moléculas con efectos terapéuticos contra varias enfermedades. Estas moléculas son a menudo estructuralmente relacionadas, pero pueden diferir en importantes maneras. Es por ello que la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo y complejo que sucede en varios países y que debe ir encaminado a la obtención de fármacos con un valor añadido a los ya existentes como, entre otros, una mayor eficacia, menor toxicidad y mayor seguridad. Y para que dichos fármacos lleguen al mercado y continúen, es necesario que el plan de investigación primero sea presentado ante las autoridades regulatorias de los países donde se llevarán a cabo los estudios y autorizado por ellos.

Es por ello que cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, el patrocinador del estudio del nuevo fármaco, presenta ante las agencias regulatorias como la Secretaría de Salud en México, a través de COFEPRIS, la FDA en Estados Unidos y la EMA en la Comunidad Europea, un expediente (dossier en inglés) que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios preclínicos. Dicho documento tiene como propósito obtener la aprobación gubernamental para realizar los ensayos clínicos con el nuevo fármaco; comenzando así con la fase I.

Por lo antes mencionado, y dado los avances en legislación y tecnología científica, es necesario realizar una acertada revisión bibliográfica que permita conocer el panorama de los diferentes puntos que indican las diferentes agencias regulatorias para poder comenzar a registrar una molécula a la etapa clínica (fase I) y con ello determinar si todas contemplan los mismos parámetros.



4. Objetivos del Proyecto.

Objetivo general: Describir los lineamientos necesarios para la solicitud de estudios clínicos de fase I para nuevos fármacos de acuerdo a las diferentes entidades regulatorias; así como las especificaciones para el sometimiento de medicamentos biotecnológicos y biocomparables.

Objetivos particulares:

- Comparar los requisitos y/o lineamientos de las diferentes entidades regulatorias para nuevos fármacos.
- Conocer el sometimiento y especificaciones de medicamentos biotecnológicos y biocomparables; así como su uso en nuevos medicamentos oncológicos.
- Conocer el panorama actual de la regulación de nuevos medicamentos en México con respecto a la existente en otros países como Estados Unidos y la Unión Europea.



5. Investigación bibliográfica y análisis de las diferentes entidades regulatorias.

5.1. Regulación General de nuevos Medicamentos

Con la finalidad de llevar a cabo el objetivo planteado por el presente trabajo bibliográfico, se consultaron 21 artículos diferentes y, principalmente, las páginas electrónicas de las tres diferentes entidades regulatorias^{26, 29, 30}, encontrando lo siguiente:

La FDA estableció que los nuevos fármacos antes de cualquier evaluación en humanos por no ser previamente autorizados para su venta en Estados Unidos y debido a las diferencias de manufactura y toxicología entre productos bien caracterizados, terapéuticos, derivados biotecnológicos y otros productos biológicos, primero se requiere el sometimiento de un IND (Investigational New Drug) a la FDA para estudios de fase I. El propósito primario del sometimiento IND es asegurar que los sujetos no se expongan a un riesgo innecesario. Sin embargo con el fin de someter exitosamente un IND, se necesita incluir información específica relevante. A este punto, se encuentran disponibles varias guías:

- S1A Guía sobre la necesidad de estudios de carcinogenicidad de productos farmacéuticos.
- S2 (R1) Guía de evaluación de evaluación de genotoxicidad e interpretación de datos sobre productos farmacéuticos para su uso en humanos.
- S3A Nota para la guía en toxicocinética: la evaluación de la exposición sistémica en estudios de toxicidad.
- S4A: Duración de la evaluación de toxicidad crónica en animales (evaluación de toxicidad en roedores y no roedores)
- S5 (R2) Detección de toxicidad en reproducción para productos medicinales.
- S7A: Estudios de seguridad farmacológica para productos farmacéuticos en humanos.
- S8: Estudios de inmunotoxicología para productos farmacéuticos en humanos.
- S9: Evaluación no clínica para productos farmacéuticos contra el cáncer y biológicos.
- M3 (R2): Guía sobre la seguridad de estudios no-clínicos para la conducción de estudios clínicos en humanos y autorización de mercadeo.³¹

La mayor información que se debe someter incluye: ³²

- A. Carta de presentación (Cover sheet) ((FDA Form-1571) [21 CFR 312.23(a)(1)]....(Anexo1)



- B. Tabla de contenidos [21 CFR 312.23(a)(2)]:
- C. Exposición introductoria y plan general de investigación [21 CFR 312.23(a)(3)]: que describa de manera concreta el propósito del estudio clínico y discuta el resultado potencial de la investigación clínica.
- D. Manual del investigador (Investigator's Brochure, IB) [21 CFR 312.23(a)(5)]:
- E. Protocolo [21 CFR 312.23(a)(6)]: Se requiere el sometimiento de una copia del protocolo para conducción de cada estudio clínico propuesto. Las regulaciones establecen que los protocolos de fase I deben ser ante todo dirigidos a proveer una idea general de la investigación como una estimación del número de sujetos a ser incluidos; una descripción de las exclusiones de seguridad; y una descripción del plan de dosificación, incluyendo duración dosis, o método a ser usado en la determinación de la dosis. Además, como todo protocolo, debe especificar en detalle solo aquellos elementos del estudio que son críticos a la seguridad del sujeto como 1) monitoreo necesario de los signos vitales y químicas sanguíneas y 2) toxicidad basada en la detención o ajuste de reglas de dosis. También, las regulaciones establecen que modificaciones del diseño experimental de estudios de fase 1 que no afecten evaluaciones de seguridad críticas son requeridas a ser reportadas solo en el reporte anual IND.
- F. Información química, de manufactura y controles [21 CFR 312.23(a)(7)]:

En cuanto a la sustancia farmacéutica se debe incluir: información general del producto que incluyan características físicas, químicas y/o biológicas, así como su origen y clase terapéutica. Forma de dosificación. Descripción de la formulación o rutas de administración que se pretenden usar. El grado y calidad de excipientes usados en la fabricación. Nombre y dirección del fabricante (si es diferente del patrocinador). El método general de preparación. Composición cuantitativa del producto. Una breve explicación de los métodos de evaluación adecuados para asegurar la identidad, intensidad, calidad, pureza y potencia acompañada de resultados o un certificado de análisis del producto. Esta información es evaluada para asegurarse que la compañía puede producir y suministrar adecuadamente lotes consistentes del fármaco.

Para el producto farmacéutico se debe incluir: una lista de todos los componentes, la cual pueden incluir alternativas razonables para compuestos inactivos, usados en la fabricación del producto farmacéutico en investigación, incluyendo tanto aquellos componentes que tienden a aparecer en el producto y aquellos que pueden no aparecer, pero que son usados en el proceso de fabricación (una lista de usualmente no más de una o dos páginas de información escrita debe ser sometida). Si



aplica, la composición cuantitativa del nuevo producto farmacéutico en investigación, incluyendo cualquier variación que pueda ser esperada durante la fase de investigación. El nombre y dirección del fabricante del producto. Una breve descripción general del método de fabricación y procedimientos de empaque. Los límites aceptables y métodos analíticos usados para asegurar la identidad, potencia, calidad y pureza del producto. Información para sustentar la estabilidad del producto durante estudios toxicológicos y el estudio clínico propuesto.

Además, una breve descripción general de la composición, fabricación y control de cualquier placebo a ser usado en el estudio clínico propuesto. [21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(c)]:

* Una copia de todos los marbetes a ser proveídos a cada investigador. [21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(d)]:

* Una petición para exclusión categórica del o sumisión de una evaluación ambiental [21 CFR 312.23(a)(7)(IV)(e)]:

Para productos biotecnológicos producidos en células de mamíferos o animales, este incluirá evaluaciones y estudios que aseguren la eliminación y/o inactivación de contaminantes virales potenciales. Información que demuestre la estabilidad del producto durante estudios toxicológicos y una explicación de cómo será evaluada la estabilidad durante los estudios clínicos.

Para oftalmológicos, inhalaciones (base acuosa), o formas de dosificación parenterales, se requieren resultados de pruebas de esterilidad y pirogenicidad.

* Caracterización analítica del producto.

G. Información farmacológica y toxicológica [21 CFR 312.23(a)(8)]:

1. Farmacología y distribución del fármaco [21 CFR 312.23(a)(8)(i)]: Se incluye: 1) una descripción de los efectos farmacológicos y los mecanismos de acción del fármaco en animales, y 2) la información de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco.
2. Toxicología es la derivada de las pruebas preclínicas en animales e in vitro. Es necesario el sometimiento de reportes de estudios de toxicología individual, refiriéndose solo a una recopilación integrada de los hallazgos toxicológicos; el requerimiento 21 CFR



312.23(a)(8)(ii)(b) para una tabulación de dato completa de cada estudio apropiada para una revisión detallada ha llevado a los patrocinadores a proveer reportes detallados de cada estudio. Los reportes deben estar disponibles, a petición, dentro de los primeros 120 días del comienzo del estudio en humanos

H. Experiencia previa en humanos con el candidato a ser investigado o compuestos relacionados, si existe alguna.

Por otro lado, la aplicación IND también requiere de información de los protocolos clínicos e información del investigador (Forma FDA 1572). Protocolos detallados para los estudios clínicos propuestos para evaluar si los ensayos en la fase inicial expondrán a los sujetos a riesgos innecesarios. Además, la información sobre las calificaciones de los investigadores clínicos profesionales (por lo general médicos) que supervisen la administración del compuesto experimental para evaluar si están capacitados para cumplir con sus responsabilidades en los ensayos clínicos. Por último, los compromisos para obtener el consentimiento informado de los sujetos en investigación, para obtener la revisión del estudio por un comité de revisión institucional (IRB), y adherirse a las regulaciones nuevo fármaco en investigación.

La FDA también establece debido a que en los estudios de fase I inicialmente se introduce un fármaco nuevo de investigación (IND) dentro de sujetos humanos, las apropiadas buenas prácticas de manufactura (CGMP) ayudarían a asegurar la seguridad de los sujetos ya que su seguimiento busca facilitar la manufactura del producto IND equivalente o comparable para los futuros ensayos clínicos necesarios.

En concreto, la presentación de una aplicación IND requiere el cumplimiento de tres formas:

- 1- Detallar el estudio (Formato FDA 1571)
- 2- Proveer información acerca del investigador y el sitio de estudio (Formato FDA 1572)
- 3- Certificar que el estudio sea registrado en la base de datos de ensayos clínicos (Formato FDA 3674)

Una vez que el IND es sometido, el patrocinador debe esperar 30 días calendario antes de comenzar cualquier estudio clínico. Durante este tiempo, la FDA tiene la oportunidad de revisar el IND por seguridad para asegurarse que los sujetos en investigación no serán sometidos a algún



riesgo irrazonable.³⁰ La respuesta incluye una lista de deficiencias o preocupaciones que necesitan ser resueltas antes de comenzar un estudio clínico. Si el patrocinador falla en dar respuesta a dichas peticiones, el IND es puesto en espera.

Ya que, en sí, la FDA revisa el IND sometido para determinar si el fármaco en investigación en fase I a ser usado en el ensayo clínico es lo suficientemente seguro para permitir que el ensayo proceda. Esta determinación está basada en parte en si el producto en investigación tiene la identidad, potencia, calidad y pureza, y efecto implicado descrito en la aplicación IND. En ciertas circunstancias, la FDA puede escoger conducir una inspección (si es que existe suficiente información para evaluar los riesgos a los sujetos o si los sujetos podrían ser expuestos a un riesgo irrazonable y significativo. Finalmente la FDA podría decidir poner una propuesta o poner en marcha un ensayo clínico en espera o terminar el IND. La FDA puede también tomar cualquiera de estas acciones si existe evidencia de procedimientos de control de calidad que comprometerían la seguridad de un producto en investigación.

Por su parte, la **EMA** establece que antes de que los estudios en humanos puedan comenzar en la Unión Europea, una aplicación de ensayo clínico (Clinical Trial Application, CTA por sus siglas en inglés) debe ser sometido a la Autoridad Competente conteniendo, entre otras cosas, la información de cualquier riesgo anticipado basado en los resultados de los datos farmacológicos y toxicológicos durante estudios del fármaco en animales (ICH M3 – Guía de estudios de seguridad no-clínicos para la conducción de ensayos clínicos en humanos y autorización de comercialización para farmacéuticos). Estas evaluaciones de seguridad están diseñadas para permitir la selección de la dosis inicial segura para humanos, para adquirir un entendimiento de cuales órganos pueden ser el blanco de toxicidad, para estimar el margen de seguridad entre una dosis clínica y una dosis tóxica, y para predecir los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los objetivos de estos estudios clínicos difieren del enfoque clásico de fase I, en que se investigan dosis bajas y no serán diseñados para investigar tolerabilidad. Ante todo, se busca que la seguridad del ser humano no sea comprometida.³³

El formato y contenido de aplicaciones y notificaciones contiene:

1. Petición para una autorización de ensayo clínico. Se debe proveer lo concerniente a la opinión del comité de ética, eventos inesperados o información adicional que pueda requerir



el patrocinador para liberar una petición para la autorización antes de que la autoridad competente haya liberado su decisión acerca de la autorización.

2. Carta de presentación (covering letter). El texto debe llamar la atención en cualquier punto relacionado a la aplicación como estudios en poblaciones especiales, primera administración de una nueva sustancia activa a humanos, medicamentos de investigación (IMPs) inusuales, diseños de ensayo inusuales, etc.
3. La asignación del número EudraCT. El cual debe ser obtenido de la base de datos EudraCT.
4. Forma de aplicación. Puede ser ingresada vía internet y debe únicamente identificar el ensayo clínico y las organizaciones y personas clave responsables de la conducción del estudio.
5. Protocolo. El cual debe incluir una evaluación de los beneficios y riesgos anticipados, una justificación para la inclusión de sujetos que pueden no ser capaces de dar su consentimiento informado (si aplica), y una descripción del plan para proveer cuidado adicional una vez que los pacientes dejan el estudio, si es diferente de la atención médica normal.
6. Manual del investigador (Investigator's brochure – IB). El cual debe ser preparado de toda la información disponible y evidencia que soporte la razón del estudio clínico propuesto y uso seguro del producto en investigación.
7. Datos relacionados al medicamento de investigación (IMP). Son requeridos para sustentar la calidad del IMP y se presentan mediante los siguientes documentos: IB, expediente (dossier) del medicamento de investigación (IMPD), recopilación de las características de producto,
8. Datos de calidad. Se debe someter un resumen de datos químicos, biológicos farmacéuticos y biológicos de cualquier IMP. Se debe proveer una copia de la autorización de fabricación indicando el alcance de la autorización.
9. Datos de toxicología y farmacología no clínica.
10. Datos de experiencia del IMP en humanos. Se establece que todo estudio debe ser conducido de acuerdo a las buenas prácticas clínicas (GCPs, Good Clinical Practices)
11. Riesgo general y evaluación de beneficio.

Para estudios de fase I, este formato de aplicación contiene un apartado especial de solicitud de primera administración a humanos, estudios de bioequivalencia y cualquier otro asunto que se requiera especificar. (Anexo 2)



Además, la EMEA establece la guía detallada para asesorar en el formato de aplicación y contiene una solicitud a la autoridad competente en cualquier estado miembro de la UE para la autorización de un ensayo clínico en un producto medicinal para su uso en humanos; así como también es una guía para las notificaciones de enmiendas sustanciales y una declaración del término del ensayo clínico. En sí, comprende los detalles de documentación requerida en una aplicación CTA.³⁴

Después del sometimiento del CTA a la EMA, el patrocinador del estudio recibirá una carta de reconocimiento. Si el CTA es juzgado como válido (como ejemplo de que toda la Información requerida fue provista), entonces el periodo de evaluación de 30 días comienza. Si el CTA no es válido, el patrocinador será informado de las deficiencias y le será dada una oportunidad para actualizar el archivo. Los estudios que involucran la participación de voluntarios sanos tienen un periodo de evaluación de 14 días.

En cuanto a la **COFEPRIS**, ésta establece los requisitos solicitados para obtener un registro sanitario de medicamentos dentro del capítulo “Características que debe cumplir un medicamento para obtener su registro sanitario en la FEUM 8ª ed.”, en el cual se indica la información del fármaco y sus fabricante que se deberá anexar a la solicitud de registro para cada uno de los fabricantes alternos solicitados. Adicionalmente deberán presentar estudios de estabilidad del medicamento (conforme a la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y medicamentos).

Previo al sometimiento del expediente de registro sanitario, esta entidad regulatoria así como lo señala el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) debe ingresar la solicitud técnica de reunión técnica con el CMN a través del Centro Integral de Servicios (CIS) mediante formato de Escrito Libre (EL), el cual deberá incluir al menos la siguiente información:

1. Motivo de la solicitud
2. Razón social y domicilio del solicitante;
3. Nombre genérico de la molécula;
4. Nombre comercial de la molécula (si aplica);
5. Forma farmacéutica, concentración, dosis, vía de administración;
6. Indicación terapéutica;
7. Resumen del mecanismo de acción de la molécula;



8. Si cuentan con estudios clínicos en población mexicana, indicando el número y título de protocolo y el estatus del mismo (activo o concluido);
9. Clasificación de acuerdo a lo siguiente: a) Nueva Entidad Molecular sin registro a nivel mundial; b) Nueva Entidad Molecular con información controvertida o experiencia clínica limitada, registrada en otro (s) país (es), indicando los países en los cuáles está registrada, así como su respectivo número de autorización de comercialización; c) Nueva combinación; d) Nueva indicación terapéutica, indicando las indicaciones autorizadas previas con su respectivo número de registro.
10. Propuesta de fecha probable de reunión, asumiendo que a partir de esa fecha el solicitante está en posibilidades de presentarse ante el CMN en cualquier momento.

Durante la reunión técnica los miembros del CMN deben firmar una "carta de no conflicto de interés", una "carta de confidencialidad" de la información que se presenta y completar la "cédula de evaluación de la molécula" (respecto a la seguridad, eficacia y calidad), cabe aclarar que ninguno de los asistentes obtendrá remuneración económica por su participación. Esta información es un requisito indispensable ya que para el ingreso de la "solicitud de Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados. Modalidad A.- Registro Sanitario de Medicamentos Alopáticos, Vacunas y Hemoderivados de Fabricación Nacional (Molécula Nueva), homoclave COFEPRIS-04-004-A" deberá contar con las conclusiones correspondientes derivadas de la reunión con el CMN de la COFEPRIS.²⁹ (Anexo 3).

Por otro lado, también establece que todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requerirán estudios mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.¹²

Los estudios de toxicología preclínica requeridos para cada fármaco estarán en función de éste particular, de la toxicología potencial conocida de otros con estructura química similar y de la vía y tiempo de administración que se pretenda utilizar en el ser humano.³⁵



El empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica, se hará con la autorización de la Secretaría de Salud.³⁵

Al efecto, las instituciones deberán presentar la siguiente documentación: ³⁶

I.- Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos, involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto.

II.- Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuaría la investigación.

III.- Dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y, en su caso, de bioseguridad.

IV.- Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorios y gabinetes.

V.- Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas.

VI.- Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta.

VII.- Preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participaran en las actividades de la investigación.

VIII.- La información farmacológica básica y preclínica del medicamento y la información previamente obtenida sobre farmacología clínica.

IX.- Las demás que señalen las normas técnicas que al efecto emita la Secretaría.

En cuanto a los estudios de farmacología clínica fase I, de medicamentos nuevos antineoplásicos y de otros con índices terapéuticos muy reducido, éstos serán permitidos, cuando: ^{34 37}



1) Estén fundamentados en estudios preclínicos que demuestren la actividad farmacológica del medicamento e indiquen con claridad las características de su toxicidad

2) Se realicen solamente en sujetos voluntarios con la enfermedad específica avanzada confirmada por medios de diagnóstico adicionales, que no hayan presentado respuesta terapéutica a ningún otro tratamiento disponible y en quienes el medicamento nuevo pudiera ofrecer un beneficio terapéutico.

3) No ocasionen gastos al paciente. (Artículo 70).

Actualmente se encuentra bajo evaluación de la Comisión de Mejora Regulatoria el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-012-SSA3-2007 (Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos), que tiene como objetivo establecer los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud, son obligatorios para la autorización, ejecución y seguimiento de protocolos o proyectos de investigación de medicamentos, materiales, aparatos, técnicas, métodos y procedimientos médicos experimentales en seres humanos, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o de rehabilitación.

En resumen, antes de que pueda iniciarse un estudio clínico, la investigación sobre el mismo debe ser aprobada. Por ello, cuando se requiere estudiar un medicamento en los humanos, se deberán presentar los documentos requeridos por cada entidad regulatoria:



FDA	EMA	COFEPRIS
<ul style="list-style-type: none">- Carta de presentación- Solicitud o investigación de un nuevo medicamento (IND):- Tabla de contenidos.- Exposición introductoria y plan general de investigación.- Manual del investigador (IB)- Protocolo- Información química, de manufactura y controles.- Información farmacológica y toxicológica.- Experiencia previa en humano (si existe).- Información del investigador	<ul style="list-style-type: none">- Petición para una autorización de ensayo clínico.- Carta de presentación.- La asignación del número EudraCT.- Formato de aplicación (CTA)- Protocolo- Manual del investigador (IB)- Datos relacionados al medicamento de investigación (IMP): expediente (dossier) del medicamento de investigación (IMPD), recopilación de las características de producto- Datos de calidad.- Datos de toxicología y farmacología no clínica.- Datos de experiencia del IMP en humanos- Riesgo general y evaluación de beneficio.	<ul style="list-style-type: none">- Protocolo de investigación.- Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuaría la investigación.- Dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética.- Descripción de los recursos disponibles.- Historial profesional del investigador principal.- Preparación académica y experiencia del personal médico.- La información farmacológica básica y preclínica del medicamento.- Las demás que señalen las normas técnicas que al efecto emita la Secretaría.

Tabla 2. Requisitos requeridos por cada entidad regulatoria para el sometimiento de nuevos fármacos.^c

Como se observó, cada entidad regulatoria identifica de diferente manera a un nuevo fármaco en la investigación de su fase inicial; para la FDA es un IND, para la EMA es un CTA y la COFEPRIS

^c Fuente: Elaboración propia basada en la información recopilada sobre cada entidad regulatoria.



sólo maneja el término de nuevo medicamento y/o molécula. Además, haciendo la descripción de todos los lineamientos encontrados, fue posible identificar que son más las similitudes que las diferencias entre los procedimientos de la FDA y EMEA ya que ambas cuentan con formatos específicos y guías que definen detalladamente todos los requisitos exigidos por dichas agencias para nuevos fármacos y cuya finalidad en ambas es la de recopilar la suficiente información acerca de la actividad farmacológica del nuevo medicamento, investigadores, y datos de farmacología preclínica y toxicología que pudieran permitir la identificación de una dosis inicial segura, protocolo y plan de monitoreo. Por el contrario, la COFEPRIS aun carece de un formato específico y los requisitos no están claramente identificados en una norma oficial (anteproyecto de norma en proceso) o cualquier otro documento que permita delimitar o ayudar a identificar los puntos requeridos por dicho entidad; por lo que llegar a la recopilación de la información necesaria y el periodo de evaluación del nuevo fármaco podría llevar más tiempo del ya establecido por la EMEA y FDA (un mes). Por otro lado, del cumplimiento de un registro, las diferentes listas de requisitos van encaminadas a someter un estudio clínico en fase I cuyo reto será el de lograr un trabajo en conjunto, tanto de la agencia como de la farmacéutica solicitante, para garantizar la seguridad de los voluntarios y/o pacientes que están siendo sometidos por vez primera a un nuevo medicamento.

5.2 Regulación de productos biotecnológicos

En cuanto los medicamentos biotecnológicos, dada su complejidad para desarrollarlos y sus peculiaridades técnicas de producción, es necesario el desarrollo de un marco regulatorio integral que no sea basado en procedimientos utilizados en medicamentos de síntesis química.

Esta gran diferencia ha llevado a organismos reguladores en materia sanitaria en países de la Comunidad Europea y en los Estados Unidos, a estudiar cada caso en particular y a solicitar estudios clínicos para autorizar su venta.

Hasta el 2008 Estados Unidos reportó más de 630 terapias biológicas en fase de investigación y estudios clínicos para el tratamiento de más de 100 enfermedades; más de 200 terapias están indicadas para cáncer.³⁸

Por otro lado, en diferentes países se ha dado ya la discusión sobre las reglas y requisitos que deben cumplir los biotecnológicos para poder utilizarse en seres humanos. Sin embargo, conforme



se aproximan los tiempos de vencimiento de patente de varios de estos medicamentos, también ha ido tomando forma el debate sobre los mecanismos de regulación de los biotecnológicos no innovadores.

La **FDA** cuenta con una guía (Contenido y formato de INDs para estudios de fase I de fármacos incluyendo bien caracterizados, terapéuticos y productos derivados de biotecnología), con los requerimientos necesarios que debe tener en cuenta el patrocinador para someter este tipo de fármacos y se basan en la evaluación de riesgo y son prácticamente los mismos a los requeridos para el sometimiento de un IND.³⁰ Sin embargo, se debe hacer énfasis en las siguientes secciones:

- **Farmacología.** Dado que en muchas circunstancias, el exacto mecanismo de acción para nuevas entidades moleculares es desconocido, se espera que el patrocinador muestre efectos antitumorales in vivo en modelos preclínicos. Se debe, en principio, mostrar que a las dosis que son toleradas en especies preclínicas, existe algún efecto en el crecimiento del tumor, sugiriendo que existe un razonable índice terapéutico. Idealmente, los estudios de farmacocinética y farmacodinamia deben ser hechos para tomar mejores decisiones acerca de los esquemas de dosis y esquemas de escalación de dosis, ya sea como monoterapia y/o en combinación con otros compuestos establecidos.
- **Farmacocinética.** Aunque los estudios farmacocinéticos no son requeridos para el sometimiento de un IND, se ha encontrado que algunos resultados farmacocinéticos están asociados con el efecto antitumoral y/o estudios farmacodinámicos en estudios preclínicos in vivo.
- **Farmacología general y estudios de toxicología:** es necesario tener un especial cuidado en las dosis iniciales a administrar, la mayoría de los patrocinadores inicialmente determinan las dosis que son de amenaza a la vida y las que no. Además es necesario incluir exámenes patológicos y clínicos que ayuden a determinar eventos adversos por dosis-respuesta, cuáles órganos están en riesgo de toxicidad, cuáles pacientes pueden estar en riesgo de toxicidad, qué se necesita ser monitoreado en el estudio clínico, y que dosis inicial segura debe ser propuesta.
- **Otras evaluaciones de toxicidad preclínicas:** Los estudios de genotoxicidad, toxicidad reproductiva y carcinogenicidad especialmente no son requeridos si la indicación para que se pretende usar es en neoplasmas avanzados y/o metastásicos.
- **Datos específicos de fabricación apropiados para investigación en fase I.**



Por otro lado, también existen requerimientos específicos en el protocolo para el sometimiento del IND, el cual contiene dentro de las secciones que requieren más atención son: la dosis inicial, escalamiento de dosis, población a ser estudiada (criterios de inclusión y exclusión), definición de toxicidad limitante de dosis (toxicidad relevante no atribuible a la enfermedad o proceso relacionado a la enfermedad bajo investigación), y el monitoreo de eventos adversos. Con respecto a la población estudiada, en contraste a otras áreas terapéuticas, los voluntarios sanos raramente participan en estudios de fase I oncológicos en humanos; en dichos estudios, las dosis son escalonadas hasta que la dosis máxima tolerada sea obtenida. De esta manera, la población típica más estudiada en nuevos fármacos oncológicos es pacientes con tumores sólidos avanzados y/o metastásicos quienes tienen tumores que son refractarios a dosis estándar o para los cuales no existen dichas terapias.³¹

También se ha establecido que en fármacos o productos biotecnológicos para el tratamiento del cáncer, la FDA aconseja tener una reunión pre-IND con la División de Productos Farmacológicos en Oncología (DDPO, Division of Drug Oncology Products), cuyo fin es conseguir una retroalimentación acerca de la conveniencia del plan de desarrollo inicial y ofrecer vías alternativas para iniciar el estudio clínico fase I. El sometimiento de un pre-IND es particularmente para productos específicos o preguntas específicas que son importantes antes de que todos los datos de IND sean obtenidos; así que este documento solo contiene una sinopsis del estudio e información no clínica preliminar.³¹

En cuanto a la regulación por parte de la **EMA**, se ha establecido que la evaluación de los medicamentos obtenidos mediante tecnología del ADN recombinante se realiza por requerimiento legal mediante el procedimiento centralizado. Es decir, efectuado en todos los países de la Unión Europea a la vez y coordinado por la EMA.

Además, desde 1995, la EMA creó un grupo especializado llamado Biologics Working Party (BWO), que es un grupo que está trabajando en guías específicas de productos sobre requerimientos de estudios clínicos para fármacos biotecnológicos³⁹; y también es responsable de proporcionar asistencia técnica al comité de medicamentos en humanos (CHMP) sobre aspectos relacionados con la fabricación y control de medicamentos biotecnológicos y de origen biológico incluyendo aquellos derivados de sangre o plasma y productos inmunológicos.

Entre las guías específicas que se han elaborado se encuentran:



- ICH Tema Q 6 B Especificaciones: Procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos.
- Guía sobre la evaluación de inmunogenicidad de proteínas terapéuticas derivadas de biotecnología.
- Q 11. Desarrollo y producción de sustancias farmacológicas (entidades químicas y entidades biotecnológicas/biológicas).
- Producción y control de calidad de anticuerpos monoclonales y sustancias relacionadas.
- Calidad de productos biotecnológicos: pruebas de estabilidad de productos biotecnológicos/biológicos.
- Evaluaciones de muestras de origen biológico.

Por otro lado, existen algunas especificaciones a considerar para la transición desde pre-clínica a la primera fase en humanos para moléculas biológicas con nuevos mecanismos de acción, nuevos agentes con acción altamente específica y nuevos fármacos dirigidos a blancos del sistema inmune. Esto a partir de las severas reacciones adversas que ocurrieron en ensayo clínico fase I del anticuerpo monoclonal **TGN1412** que estaba siendo desarrollado para tratar la leucemia y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide en Marzo de 2006.⁴¹ Después de la primera infusión recibida de una dosis 500 veces más pequeña que la dosis segura encontrada en estudios en animales, llevó a los seis voluntarios a enfrentar condiciones de poner su vida en peligro involucrando una falla multiorgánica por lo que fueron puestos en la unidad de terapia intensiva. Después de este incidente en particular, el gobierno del Reino Unido creó un grupo científico de expertos (ESG) para considerar la transición de estudios preclínicos a los estudios de fase I en humanos, la forma en que éstos son conducidos, y el diseño de estos estudios hace especial referencia a 1) los productos medicinales en investigación (IMP) biológicos con un nuevo mecanismo de acción; 2) IMPs con actividad muy específica a determinadas especies; 3) IMPs que actúan en el sistema inmune; 4) la posible interacción del IMP con los medicamentos del mercado; 5) la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de IMPs radiomarcados; 6) la biodisponibilidad o bioequivalencia del IMP; y 7) el efecto del IMP en intervalo QT del electrocardiograma.¹⁵ Dichos puntos están contemplados la actual guía sobre las estrategias para identificar y mitigar riesgos para estudios clínicos de primer uso en el hombre con medicamentos en investigación (EMA 2007c).⁴¹



En **México**, el 11 de junio de 2010 el Congreso de la Unión aprobó la adición del artículo 222 Bis a la Ley General de Salud (LGS), para reglamentar integralmente el control sanitario de los medicamentos biotecnológicos. De acuerdo a dicha ley, 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.

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 CMN, 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.

En Abril del 2011, la COFEPRIS anunció la autorización de tres medicamentos biotecnológicos a la empresa Amgen de México y uno a la farmacéutica Takeda Pharmaceutical Company Limited. Se trata de tres medicamentos biotecnológicos para enfermedades graves, con pocas alternativas efectivas disponibles en el mercado, y de un medicamento farmoquímico.

Para el caso de los medicamentos biotecnológicos, se encontró que las entidades regulatorias buscan ser más cuidadosos con el efecto de estos medicamentos en el cuerpo humano, por lo que suman a los requisitos ya establecidos para medicamentos sintéticos otros más específicos sobre su forma de acción, toxicidad y fabricación; ya que cualquier dato que involucre algún riesgo debe ser valorado.

Se observó que la EMEA cuenta con una amplia lista de diferentes guías específicas para los diferentes tipos de medicamentos biotecnológicos; esto con el fin de tener un mayor control en la



calidad, producción, evaluación, toxicidad y disminuir lo más posible el riesgo de experimentar reacciones adversas severas. Esto principalmente a partir del severo incidente con el anticuerpo monoclonal TGN1412.

Por su parte, la COFEPRIS, únicamente hace referencia a la consulta de la adición del artículo 222 Bis a la ley general de salud para poder delimitar los requisitos pedidos para el sometimiento de protocolos que involucren medicamentos biotecnológicos; sin embargo dicho artículo no es específico para los diferentes tipos de biotecnológicos. Es por ello que a la fecha no se cuenta con un marco regulatorio particular y eficiente que contemple la relevancia que puede presentar esta actividad especialmente para México.

5.3 Regulación de productos biocomparables.

Internacionalmente se ha establecido que la demostración de intercambiabilidad de medicamentos de síntesis química puede ser válida y suficiente para determinar la equivalencia terapéutica en el medicamento genérico; lo cual no es así al tratarse de medicamentos biotecnológicos puesto que, como bien se ha mencionado, se trata de moléculas más complejas, difíciles de caracterizar, y la existencia de ligeras variaciones en la molécula puede variar en importantes consecuencias para la eficacia y seguridad del medicamento.

EMA.

La UE lleva la cabeza sobre Estados Unidos en el desarrollo de biocomparables. Ha sido la primera agencia regulatoria que ha establecido todo un proceso de autorización para estos fármacos.⁴² En febrero de 2006, la EMA y su comité para productos medicinales de uso en humanos (CHMP) liberó la guía final que provee una rigurosa evaluación de la calidad, seguridad y requerimientos de eficacia para productos biocomparables. Dicha guía indica que además de la evaluación in vitro y los estudios de farmacocinética, los estudios clínicos deberán ser requeridos para comparar el potencial biocomparable al producto de referencia. También se ha sugerido que los estudios no-clínicos son inadecuados para demostrar la semejanza y que los estudios clínicos que comparen el biocomparable al bioterapéutico son necesarios. Sin embargo, la guía también establece que los estudios clínicos no son requeridos si la caracterización in vitro de la proteína puede demostrar semejanza al fármaco original de referencia.



Asimismo, se han emitido guías específicas para algunas clases de productos biocomparables (hablando específicamente para oncológicos: anticuerpos monoclonales, interferon beta y hormona foliculo estimulante recombinante). (Figura 2)

Es por ello que, en laboratorio farmacéutico puede elegir desarrollar un nuevo producto biológico como “similar” (EMA, 2005) a un medicamento de referencia con autorización de comercialización en la UE en base a un dossier de registro completo según lo previsto en la Directiva 2001/83/CE y enmiendas posteriores.⁴³

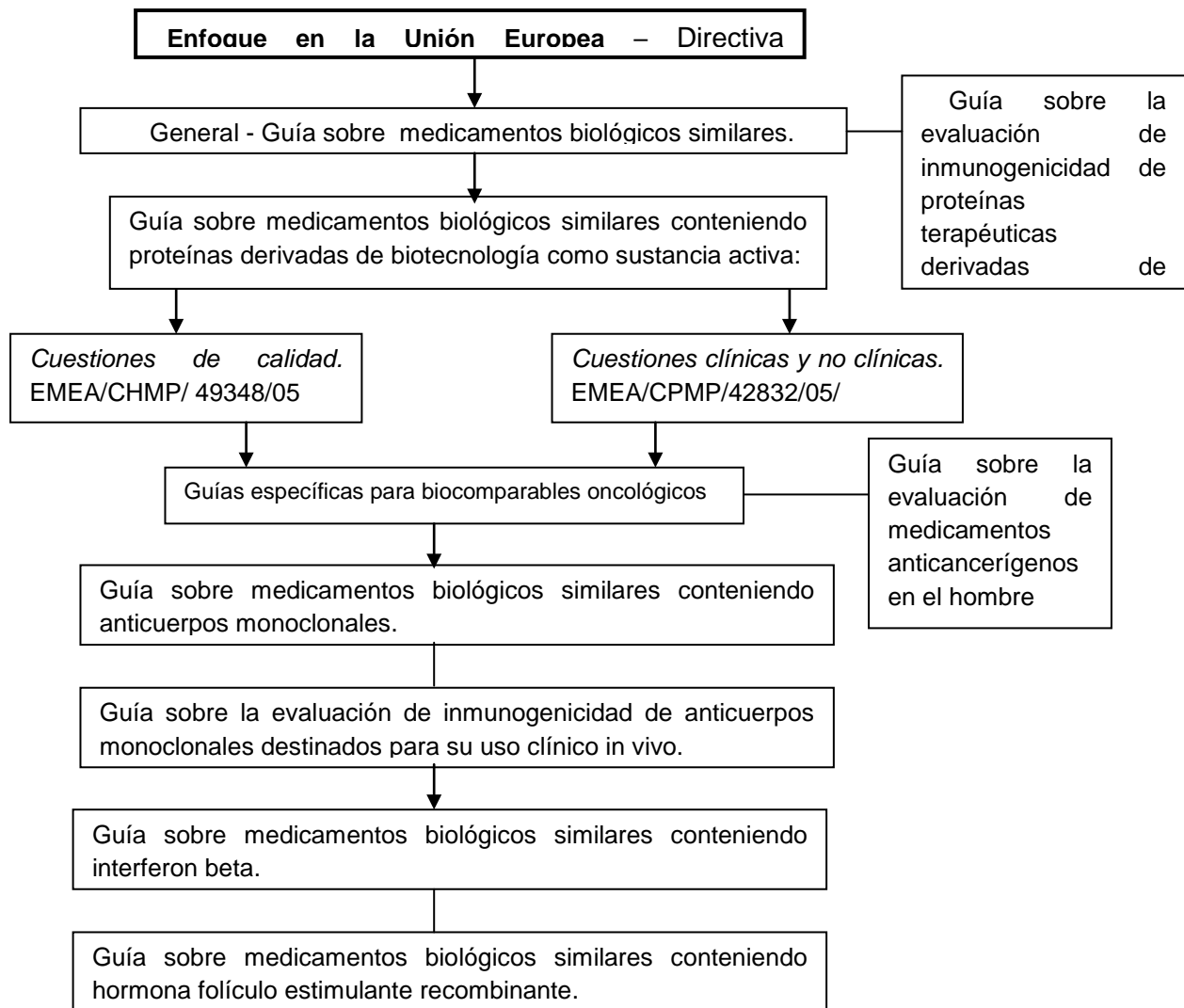


Figura 2. Esquema de guías a consultar para sometimiento de biocomparables de acuerdo a la EMA.^d

^d Fuente: Elaboración propia de recopilación de las diferentes guías para medicamentos biocomparables de la EMA.



El sistema de la unión europea ofrece un periodo de 10 años para exclusividad del innovador, con la oportunidad de un año adicional para nuevas indicaciones. Sin embargo, es poco probable que las aprobaciones de biocomparables sean fácilmente obtenidas de la EMEA.⁴⁴

FDA

Establece que una aplicación para biocomparables (follow-on biologics) debe incluir las siguientes certificaciones:

1. Que el producto biológico sea biocomparable al producto de referencia, basado en los datos de estudios analíticos; y los datos de estudios en animales (incluyendo estudios de toxicidad); y datos de un estudio clínico o estudios suficientes que demuestren seguridad, pureza, y potencia en una o más condiciones apropiadas de uso para las cuales el producto de referencia está autorizado.
2. Que el producto biológico y el de referencia utilice el mismo mecanismo o mecanismos de acción para el uso prescrito, recomendado o sugerido en el etiquetado propuesto (pero solo si el mecanismo es realmente conocido para el producto de referencia).
3. Que las condiciones de uso en el etiquetado para el producto biológico hayan sido previamente aprobadas para el producto de referencia.
4. Que la ruta de administración, forma farmacéutica y potencia del producto biológico sean los mismos que los del producto de referencia.
5. Que la producción del producto biológico cumpla con los estándares diseñados para asegurar que el producto biológico continua siendo seguro, puro y potente.⁴⁵

También establece que los biocomparables son intercambiables si los datos producidos muestran que éstos producen el mismo resultado clínico a cualquier paciente dado como el producto de referencia. Mas aun, si el producto biológico es administrado más de una vez a un individuo, éste solo será considerado intercambiable si el riesgo (en términos de seguridad o eficacia disminuida) de alternarlo o cambiarlo entre el producto biológico y el de referencia no es mayor que el riesgo de usar el producto de referencia sin tal alternación o cambio.^{46-47.}

Es por lo anterior que en Marzo de 2010 se firmó una ley en enmienda al Acta de Servicio a la Salud Pública (PHS Act) para crear una vía abreviada de otorgación de licencia para productos biológicos



que se han demostrado ser biocomparables o intercambiables. Esta vía está estipulada en la parte de la ley conocida como el Acta de la competencia de precios e innovación de los biológicos (BPCI Act). A su vez, la FDA cuenta ya con diferentes borradores de guías para en apoyo al sometimiento de biocomparables, entre ellas:

- *Consideraciones científicas en la demostración de biocomparabilidad a un producto de referencia:* intenta asistir a las compañías a demostrar que una proteína terapéutica propuesta es biocomparable a un producto de referencia para el propósito de someter una aplicación. Esta guía describe el enfoque que la FDA intenta usar para evaluar los datos y la información sometida en apoyo a la determinación de biocomparabilidad del producto propuesto al producto de referencia. En sí, la FDA recomienda un enfoque paso a paso en el desarrollo de los productos biocomparables.
- *Consideraciones de calidad en la demostración de biosimilitud a una proteína de referencia:* busca proveer una visión general de los factores analíticos a considerar cuando se evalúa la biosimilitud entre una proteína terapéutica propuesta y un producto de referencia con el propósito de someter una aplicación. Esta incluye la importancia de una extensiva caracterización analítica, físico-química y biológica en demostrar que el producto biocomparable propuesto es altamente comparable al producto de referencia a pesar de pequeñas diferencia en componentes clínicamente inactivos.
- *Preguntas y respuestas respecto a la implementación del Acta de la competencia de precios e innovación de los biológicos:* Maneja un formato de pregunta y respuesta que se dirige a preguntas que pueden surgir en las primeras etapas del desarrollo de un producto.⁴⁸

COFEPRIS

Por su parte, la COFEPRIS hace hincapié en seguir el "Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del reglamento de insumos para la salud" en materia de medicamentos biotecnológicos, publicado el 19 de octubre de 2011 en el diario oficial de la federación; los puntos importantes sobre biocomparables señalan que:



Artículo 177 Bis 2. Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos biocomparables se requiere presentar solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publique en el Diario Oficial de la Federación, a la que se anexará la documentación contenida en las fracciones I a IX del artículo 177 y los estudios preclínicos y clínicos 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 Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, los cuales se harán del conocimiento de los interesados mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación.

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.

Por consiguiente, la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, determinará las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

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

ARTÍCULO 177 Bis 3. El alcance de las pruebas clínicas de biocomparabilidad deberá estar sustentado en las pruebas de caracterización del biofármaco y del medicamento biotecnológico biocomparable, y mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia clínica se requerirá.



La posología, la dosis y la ruta de administración del medicamento biotecnológico biocomparable deben ser las mismas que las del medicamento biotecnológico de referencia.

ARTÍCULO 177 Bis 4. 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. Para tal efecto deberá presentar la siguiente información documental:

I. Los estudios in vitro. No se requerirán de éstos cuando la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, 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. Dichos estudios preclínicos deberán realizarse en especies animales relevantes para el modelo de estudio y deben incluir, de conformidad con la opinión que al efecto emita el Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, 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 Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, para demostrar biocomparabilidad farmacocinética entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia en relación a los parámetros claves.

IV. Los reportes de estudios de farmacodinamia con las siguientes características.

a. Los marcadores para farmacodinamia deben seleccionarse de acuerdo a 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 entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia. Dichos estudios 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 Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

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

Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, deberán realizarse en México, cuando así lo determine la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

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 presente Reglamento.



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.⁴⁹

Finalmente, se destaca que esta reforma al Reglamento de Insumos para la Salud, obedece a la necesidad de reglamentar lo establecido en el artículo 222 bis de la Ley General de Salud.

La información anterior indica que dada la complejidad de los productos biotecnológicos, es imposible que los medicamentos biocomparables se puedan tratar como los genéricos obtenidos por síntesis química ya que se debe garantizar que solo aquellos que cumplan con una estricta evaluación de seguridad, incluyendo pruebas preclínicas y clínicas lleguen a la población.

Sin embargo, dado que los biocomparables se obtienen mediante procesos de fabricación cuya calidad se controla de forma similar a la de los productos biotecnológicos innovadores, es posible garantizar su eficacia y seguridad en ambos tipos de productos, las cuales se basan tanto en los estudios preclínicos y clínicos exigidos. Además, debe ser necesario el implemento de un plan de farmacovigilancia.

Es así que, por su parte, la EMEA ha podido reflejar dentro de sus diferentes guías específicas los diferentes puntos que se deben tomar en cuenta para hacer más riguroso y cuidadoso el análisis de estos medicamentos. Es por ello que, como se observa en la figura 2, las diferentes guías se pueden dividir en dos partes: la primera, que hace referencia a exigencias de tipo general, aplicables a todos los biocomparables y que engloban aspectos de calidad en los procesos de obtención/fabricación del biocomparable, así como aspectos clínicos y no clínicos referentes a su obtención; y la segunda, que recoge requisitos más específicos, de aplicación a cada biocomparable concreto en desarrollo (como es el caso de los biocomparables oncológicos). También existen guías específicas sobre desarrollo, fabricación y autorización de biocomparables de insulina recombinante, de hormona de



crecimiento recombinante y de factores de crecimiento de colonias de granuloso. De esta manera, son herramientas fundamentales que permiten ayudar a poder analizar cada biocomparable de manera distinta.

Para el caso de la FDA, se encontró que para esta entidad regulatoria, lo importante de los biocomparables en general es poder demostrar la intercambiabilidad de estos mediante los resultados de los estudios clínicos. Para ello ha establecido principalmente tres guías; lo importante entre dos de ellas es que una se avoca a demostrar la biosimilitud a un producto de referencia y la otra habla sobre requerimientos un poco más específicos a una proteína de referencia.

En el caso de la COFPRIS, los términos a seguir para el sometimiento de biocomparables son todavía más generales y se restringe el análisis de poder estudiar por separado a algún tipo de biocomparable en específico; por lo que muchos puntos importantes como lo son los estudios analíticos, los de calidad, los de seguridad e inmunogenicidad quedan con muy poca información a seguir ya que únicamente son mencionados.

También es importante recalcar que la mayoría de la información encontrada para conocer el marco regulatorio en México fue encontrada en diferentes páginas web, como la del diario oficial de la federación, ya que la página de internet de la COFEPRIS necesita de un mejor manejo y distribución de toda la información que es de suma importancia para un buen desarrollo de estudios clínicos; además de que carece de un orden y seguimiento a lo que uno desea conocer. A comparación de las páginas web de las otras entidades regulatorias donde la información que se va encontrando va llevando de la mano a otra más específica, dependiendo del tipo de medicamento que se desee estudiar; además de que toda la información requerida se encuentra dentro de sus páginas web.

Finalmente, con todo lo observado se encontró que la EMEA es un poco más organizada, estricta y detallada con la información que necesita para el sometimiento de estudios clínicos; sin embargo la FDA aunque maneja menos información que la anterior puede también dar un buen seguimiento de la aprobación de estudios casi en el mismo tiempo que la EMEA. Y dada la falta de este tipo de estructura en la COFEPRIS, los trámites para el sometimiento de estudios clínicos pueden tardar en ser aceptados.



6. Conclusiones

Se logró describir los lineamientos requeridos por las diferentes entidades regulatorias para nuevos fármacos que se requieran someter para estudios de fase I, haciendo hincapié en los medicamentos biotecnológicos y biocomparables debido al crecimiento en el desarrollo y uso de este tipo de medicamentos en la actualidad dada su importancia médica en enfermedades crónicas como el cáncer.

A grandes rasgos se delimitó que el marco regulatorio actual en México tanto para nuevos fármacos en general como para los biotecnológicos y biocomparables requiere del apego a guías y normas específicas que permitan la conducción de estudios eficientes y en un menor tiempo.



7. Abreviaturas y anexos

Abreviaturas

- CFR - Code of Federal Regulations (Código de Regulaciones Federales)
- CGMP - Current Good Manufacturing Practices (Buenas prácticas de manufactura actuales)
- CMN - Comité de Moléculas Nuevas
- COFEPRIS - Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios
- CTA - Clinical Trial Application (Aplicación de ensayo clínico)
- EMEA- European Medicines Agency, actualmente EMA (Agencia Europea de Medicamentos)
- FDA - Food and Drug Administration (Administradora de Medicamentos y Alimentos)
- GCPs - Good Clinical Practices (Buenas prácticas clínicas)
- IB - Investigator's Brochure (Manual del investigador)
- IMP - Investigational Medicinal Product (Medicamento de investigación)
- IMPD - Investigational Medicinal Product Dossier (expediente/dossier del medicamento de investigación.
- IND - Investigational New Drugs (Nuevos fármacos en investigación)
- MTD - Maximum tolerated dose (Dosis máxima tolerada)
- OBD - Optimal biological dose (Dosis biológica óptima)
- RIS - Reglamento de Insumos para la Salud
- UE – Unión Europea



Anexos

Anexo 1 – Formato IND⁵⁰

12. CONTENTS OF APPLICATION This application contains the following items: <i>(Check all that apply)</i>	
<input type="checkbox"/> 1. Form FDA 1571 [21 CFR 312.23(a)(1)]	
<input type="checkbox"/> 2. Table of Contents [21 CFR 312.23(a)(2)]	
<input type="checkbox"/> 3. Introductory statement [21 CFR 312.23(a)(3)]	
<input type="checkbox"/> 4. General Investigational plan [21 CFR 312.23(a)(3)]	
<input type="checkbox"/> 5. Investigator's brochure [21 CFR 312.23(a)(5)]	
<input type="checkbox"/> 6. Protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)]	
<input type="checkbox"/> a. Study protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)]	
<input type="checkbox"/> b. Investigator data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572	
<input type="checkbox"/> c. Facilities data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572	
<input type="checkbox"/> d. Institutional Review Board data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572	
<input type="checkbox"/> 7. Chemistry, manufacturing, and control data [21 CFR 312.23(a)(7)]	
<input type="checkbox"/> Environmental assessment or claim for exclusion [21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)]	
<input type="checkbox"/> 8. Pharmacology and toxicology data [21 CFR 312.23(a)(8)]	
<input type="checkbox"/> 9. Previous human experience [21 CFR 312.23(a)(9)]	
<input type="checkbox"/> 10. Additional information [21 CFR 312.23(a)(10)]	
13. IS ANY PART OF THE CLINICAL STUDY TO BE CONDUCTED BY A CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
IF YES, WILL ANY SPONSOR OBLIGATIONS BE TRANSFERRED TO THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
IF YES, ATTACH A STATEMENT CONTAINING THE NAME AND ADDRESS OF THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION, IDENTIFICATION OF THE CLINICAL STUDY, AND A LISTING OF THE OBLIGATIONS TRANSFERRED.	
14. NAME AND TITLE OF THE PERSON RESPONSIBLE FOR MONITORING THE CONDUCT AND PROGRESS OF THE CLINICAL INVESTIGATIONS	
<input type="text"/>	
<input type="text"/>	
15. NAME(S) AND TITLE(S) OF THE PERSON(S) RESPONSIBLE FOR REVIEW AND EVALUATION OF INFORMATION RELEVANT TO THE SAFETY OF THE DRUG	
<input type="text"/>	
I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set fourth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.	
16. NAME OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE	17. SIGNATURE OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE <input type="text" value="Sign"/>
<input type="text"/>	



Anexo 2 - Formato CTA⁵¹

Annex 1: Clinical trial Application Form

REQUEST FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE COMMUNITY

For official use:

Date of receiving the request:	Date of request for additional information:	Grounds for non acceptance/ negative opinion: <input type="checkbox"/> Give date:
Date of request for information to make it valid:		
Date of valid application:	Date of receipt of additional / amended information:	Authorisation/ positive opinion: <input type="checkbox"/> Give date:
Date of start of procedure:		
Competent authority registration number: Ethics Committee registration number:		Withdrawal of application <input type="checkbox"/> Give date:

To be filled in by the applicant:

The questions in this form for the request for authorisation from the Competent Authority are also relevant for the opinion from an Ethics Committee (it represents module 1 of the form for applying to an ethics committee) and can be used as part of that application. Please indicate the relevant purpose in a box below.

REQUEST FOR AUTHORISATION TO THE COMPETENT AUTHORITY:

REQUEST FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEE:

A TRIAL IDENTIFICATION

A.1	Member State in which the submission is being made:	
A.2	EudraCT number	
A.3	Full title of the trial:	
A.3.1	Title of the trial for lay people, in easily understood, i.e. non-technical, language:	
A.3.2	Name or abbreviated title of the trial where available:	
A.4	Sponsor's protocol code number, version, and date ¹ :	
A.5	Additional international study identifiers (e.g. WHO, ISRCTN ² , US NCT Number ³) if available	
A.6	Is this a resubmission? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
	If yes, indicate the resubmission letter ⁴	
A.7	Is the trial part of a Paediatric Investigation Plan? yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
A.8	EMA Decision number of Paediatric Investigation Plan	



E.7 TRIAL TYPE²⁷	
E.7.1 Human pharmacology (Phase I) Is it:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.1.1 First administration to humans	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.1.2 Bioequivalence study	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.1.3 Other:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.1.3.1 If other, please specify	
E.7.2 Therapeutic exploratory (Phase II)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.3 Therapeutic confirmatory (Phase III)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.4 Therapeutic use (Phase IV)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

H COMPETENT AUTHORITY / ETHICS COMMITTEE IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST

H.1 TYPE OF APPLICATION

If this application is addressed to the Competent Authority, please tick the Ethics Committee box and give information on the Ethics committee concerned. If this application is addressed to the Ethics Committee, please tick the Competent Authority box and give the information on the Competent Authority concerned.

H.1.1 Competent Authority	<input type="checkbox"/>
H.1.2 Ethics Committee	<input type="checkbox"/>

H.2 INFORMATION ON COMPETENT AUTHORITY/ETHICS COMMITTEE

H.2.1 Name :	
H.2.2 Address	
H.2.2.1 Street address	
H.2.2.2 Town/city	
H.2.2.3 Post code	
H.2.2.4 Country	
H.2.3 Date of submission:	

H.3 AUTHORISATION/OPINION:

H.3.1 To be requested	<input type="checkbox"/>
H.3.2 Pending	<input type="checkbox"/>
H.3.3 Given	<input type="checkbox"/>
If 'Given', specify:	
H.3.3.1 Date of authorisation / opinion:	
H.3.3.2 Authorisation accepted / opinion favourable	<input type="checkbox"/>
H.3.3.3 Not accepted / not favourable	<input type="checkbox"/>
If not accepted / not favourable, give:	
H.3.3.3.1 The reasons	
H.3.3.3.2 The eventual anticipated date of resubmission:	

I SIGNATURE OF THE APPLICANT IN THE MEMBER STATE

I.1 I hereby confirm that /confirm on behalf of the sponsor (delete which is not applicable) that:
<ul style="list-style-type: none">• the information provided is complete;• the attached documents contain an accurate account of the information available;• the clinical trial will be conducted in accordance with the protocol; and• the clinical trial will be conducted, and SUSARs and result-related information will be reported, in accordance with the applicable legislation.

I.2 APPLICANT OF THE REQUEST FOR THE COMPETENT AUTHORITY(as stated in section C.1):

I.2.1 Date:	
I.2.2 Signature ³¹ :	
I.2.3 Print name:	

15 páginas en total.



Anexo 3 - Formato⁵³



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
AUTORIZACIONES, CERTIFICADOS Y VISITAS



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)	NO. RUPA
---	----------

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA.

1 SOLICITUD DE:		ALTA O NUEVO	MODIFICACIÓN	PRORROGA	OTROS
LICENCIA	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
PERMISO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
PERMISO DE IMPORTACIÓN O EXPORTACIÓN	<input type="checkbox"/>	1a VEZ <input type="radio"/>	SUBSECUENTE <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
REGISTRO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	REVOCACIÓN <input type="radio"/>
AUTORIZACIÓN	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	SÓLO PARA PROTOCOLOS <input type="radio"/>	SÓLO PARA TERCERO AUTORIZADO <input type="radio"/>	
CERTIFICADO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
VISITA DE VERIFICACIÓN	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>			
HOMOCLAVE DEL TRAMITE:		NOMBRE DEL TRAMITE:			
MODALIDAD DEL TRAMITE:					

2 MODIFICACIÓN DE: (sólo en caso de haber seleccionado este campo en la sección 1)	
NUMERO DE DOCUMENTO A MODIFICAR:	
DICE / CONDICIÓN AUTORIZADA	DEBE DECIR / CONDICIÓN SOLICITADA

SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE PODRA AMPLIAR EL CAMPO.

3 DATOS DEL PROPIETARIO :			
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FISICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)		R.F.C.	
		C.U.R.P. (DATO OPCIONAL)	
CALLE, NUMERO EXTERIOR Y NUMERO O LETRA INTERIOR		COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE	Y CALLE	TELEFONO	FAX

4 DATOS DEL ESTABLECIMIENTO:			
RAZÓN SOCIAL O DENOMINACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO		R.F.C.	
CALLE, NUMERO EXTERIOR Y NUMERO O LETRA INTERIOR		COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO
LOCALIDAD	CODIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE	Y CALLE	TELEFONO	FAX
No. DE LICENCIA SANITARIA O INDIQUE SI PRESENTÓ AVISO DE FUNCIONAMIENTO		R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO	
CLAVE (SCIAN)	DESCRIPCIÓN DEL SCIAN		



7 PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:
NUEVO <input type="checkbox"/> MODIFICACIÓN O EMBENDA <input type="checkbox"/>
TÍTULO DEL PROTOCOLO
VÍA DE ADMINISTRACIÓN (Medicamentos o Dispositivos Médicos)
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
NOMBRE(S) DE LA(S) INSTITUCIÓN(ES) DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN

10 AUTORIZACIÓN DE TERCEROS:	
NUEVO <input type="checkbox"/> PRORROGA <input type="checkbox"/>	
A) LABORATORIO DE PRUEBA	B) PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD PARA MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES
ANÁLISIS DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y PRODUCTOS DE PERFUMERIA Y BELLEZA <input type="checkbox"/>	UNIDAD CLÍNICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA <input type="checkbox"/>
ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS <input type="checkbox"/>	UNIDAD ANALÍTICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA <input type="checkbox"/>
ANÁLISIS DE PLAGUICIDAS, FERTILIZANTES Y NUTRIENTES VEGETALES <input type="checkbox"/>	UNIDAD ANALÍTICA PARA ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> OTRO (ESPECIFIQUE) _____	
C) UNIDADES DE VERIFICACIÓN:	
VERIFICACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/>	
MUESTREO <input type="checkbox"/> (ESPECIFIQUE) _____	

DECLARO BAJO PROTESTA DECIR VERDAD QUE CUMPLO CON LOS REQUISITOS Y NORMATIVIDAD APLICABLE, SIN QUE ME EXIMAN DE QUE LA AUTORIDAD SANITARIA VERIFIQUE SU CUMPLIMIENTO, ESTO SIN PERJUICIO DE LAS SANCIONES EN QUE PUEDO INCURRIR POR FALSEDAD DE DECLARACIONES DADAS A UNA AUTORIDAD, Y ACEPTO QUE LA NOTIFICACIÓN DE ESTE TRÁMITE SE REALICE A TRAVÉS DEL CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS U OFICINAS EN LOS ESTADOS CORRESPONDIENTES AL SISTEMA FEDERAL SANITARIO. (Artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL, ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS? SI NO

NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO, O REPRESENTANTE LEGAL
O RESPONSABLE SANITARIO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-112-0584 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2383, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.



8. Bibliografía

1. Magos-Guerrero GA y Lorenzana-Jiménez M. *Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos*. Rev Fac Med UNAM 52 (2009) pp. 260-264.
2. Pérez, M., Méndez R., Rodríguez M. *Los ensayos clínicos fase 0 como estrategia para acelerar el descubrimiento de nuevas dianas contra el cáncer*. Acta Médica del Centro Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara. 2011; 5.
3. Ley General de Salud, Título Decimosegundo. Control Sanitario De Productos Y Servicios Y De Su Importación Y Exportación. Capítulo IV. Artículo 221 Fracción I Y II. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm> Consulta: Septiembre-2011.
4. Honorato J. *Diferencias entre medicamentos de síntesis química y de origen biotecnológico*. Revista Española de Economía de la Salud. Vol. 6. Nº 6, 2007.
5. Federal Trade Commission, "Emerging Health Care Issues: Follow-on Biologic Drug Competition" (Washington, DC, June 2009).
6. Honorato, J. *Fármacos biotecnológicos y quimioterapia antiinfecciosa*. Rev Esp Quimioterap 2007; 20: 310-316.
7. Honorato, J. *Informe: Equivalencias terapéuticas de los medicamentos biotecnológicos*. Instituto de estudios médico científicos. Madrid, 2009. Disponible en <http://www.inesme.com/pdf/informeenero09.pdf>
8. Ley General de Salud, Título Decimosegundo. Control Sanitario De Productos Y Servicios Y De Su Importación Y Exportación. Capítulo IV. Artículo 221 Bis. Disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf> Consulta: Febrero-2012.
9. Comisión de salud pública. Agentes citostáticos. Ministerio de sanidad y consumo. Madrid, 2003.).
10. Lista de modelos esenciales de la OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5422s/2.html> Consulta: Enero-2012.
11. Carreras MJ., Bernal C., Monterde J. *Nuevas Estrategias Terapéuticas en el Tratamiento del Cáncer*. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital 1.4 Año 2001.



12. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud - Capitulo II De la Investigación Farmacológica. Artículos 67 y 68. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html> Consulta: Enero-2012
13. Idoate A, Idoipe A. *Investigación y ensayos clínicos. Farmacia Hospitalaria*. España; pp 325-362. En <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>
14. Overview of Clinical Trials en <http://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx>
15. General considerations for clinical trials – *ICH topic E8. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, 1998 en www.eudra.org/emea.html
16. Marchetti S, Schellens JH. *The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials*. British Journal of Cancer. 2007 3;97(5):577-81.
17. Gupta UC, Bhatia S, Garg A, Sharma A, Choudhary V. *Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. Perspectives in Clinical Research*. 2011; 2:13-22.
18. Rowan K. Oncology's first phase 0 trial. Jnci Oxford journals. 2009 Vol. 101: 978-979.
19. LoRusso PM. Phase 0 clinical trials: an answer to drug development stagnation? Journal of Clinical Oncology. 2009. 27:2586--2588.
20. <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/estudios-clinicos/estudios-clinicos> Consulta: Enero-2012.
21. Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J, Tamés MJ. Oncología. En: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. Libro de Farmacia Hospitalaria. Tomo II; 2002. p. 1171-226.
22. Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. Revista médica de Chile. 2001; 129:1-8.
23. Stahl, E. *Política de medicamentos en estados unidos de América*. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2009; 26(4): 537-43
24. <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/databases/ucm135680.htm> Consulta: Enero-2012.
25. Healy E., Kaitin K., *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product's Centralized Procedure for Product Approval: Current Status*, Drug Information Journal, 33, 1999, pp. 969-78.
26. www.ema.europa.eu Consulta: Octubre-2011.
27. Ruiz S. *Evaluación de medicamentos biotecnológicos en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), BWP (Grupo de Biológicos) y CHMP (Comité de*



Medicamentos de Uso Humano). Agencia Española de Medicamentos de Uso Humano (AEMPS). 9ª edición del curso de Biotecnología Aplicada a la Salud Humana, pp. 129-135.

28. <http://www.gobierno.com.mx/cofepris.html> Consulta: Octubre-2011.
29. <http://www.cofepris.gob.mx> Consulta: Octubre-2011.
30. www.fda.gov Consulta: Septiembre-2011.
31. Senderowicz AM. 2010. *Information needed to conduct first-in-human oncology trials in the United States: a view from a former FDA medical reviewer. Clinical Cancer Research.* 2010. 215;16(6):1719-25.
32. FDA. *Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies.* 2006:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf>
33. Concept Paper on the Development of a CHMP *Guideline on the Non-clinical Requirements to Support Early Phase I Clinical Trials with Pharmaceutical Compounds.* European Medicines Agency, London, 2006.
34. European Commission Enterprise Directorate-General. *Detailed guidance for the request of authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial.* 2005:
http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/10_05/ca_14-2005_en.pdf
35. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud - Capítulo II De la Investigación Farmacológica. Artículos 69.
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlqsmis.html> Consulta: Enero-2012.
36. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud - Título III. Capítulo I De la investigación de nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos y de Rehabilitación. Artículo 62.
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlqsmis.html> Consulta: Enero-2012.
37. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud - Capítulo II De la Investigación Farmacológica. Artículos 70.
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlqsmis.html> Consulta: Enero-2012.



38. Report on Biotechnology Medicines in Development: Biotechnology Research Continues to Bolster Arsenal Against Disease with 633 Medicines in Development.”. PhRMA. 2008.
39. Saavedra I, Quiñones L. *Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biocomparables (biogénicos) en Chile*. Rev Méd Chile 2006; 134:1583-1588
40. Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials (2006) *Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials—Final report* (TSO (The Stationary Office) [http://www.trialformsupport.com/business/doc/Final_Report_of_the_Expert_Scientific_Group_\(ESG\).pdf](http://www.trialformsupport.com/business/doc/Final_Report_of_the_Expert_Scientific_Group_(ESG).pdf)
41. Milton MN, Horvath CJ. *The EMEA guideline on first in human trials and its impact on pharmaceutical development*. Toxicol Pathol. 2009;37:363–361. 32
42. Dorantes B. *Controversias sobre medicamentos biocomparables y su intercambio terapéutico*. Farmacia Hospitalaria 2009; 33 (4): 181-182).
43. Calvo B, Zúñiga L. Medicamentos biotecnológicos: requisitos exigidos para el desarrollo y aprobación de biocomparables. Información Tecnológica. 2010; 21:125-32.
44. Biophoenix, Biosimilars, Biogenerics and Follow-on Biologics. Scrip Reports, UK, 2007 en www.scripreports.com
45. National Association of Boards of Pharmacy. *FDA’s ANDA Review Process Designed to Ensure Safety and Efficacy of New Generic Medications*, NABP Newsletter, June-July 2008; 37 (6): 100-101.
46. The Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. En <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm215031.htm> and info@mdiconsultants.com
47. National Association of Boards of Pharmacy. *FDA’s ANDA Paving Approval Pathway for Biosimilars Presents Unique Challenges for FDA*, April 2011; 40 (4): 69-70.
48. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm> Consulta: Marzo-2012.
49. Diario Oficial de la Federación. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. En:



http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5214882&fecha=19/10/2011 Consulta:
Octubre-2011.

50. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM083533.pdf> Consulta: Febrero-2012.

51. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/application-form2009_en.pdf Consulta:
Noviembre-2011.

52. <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Formatos.aspx> Consulta: Enero-2012.