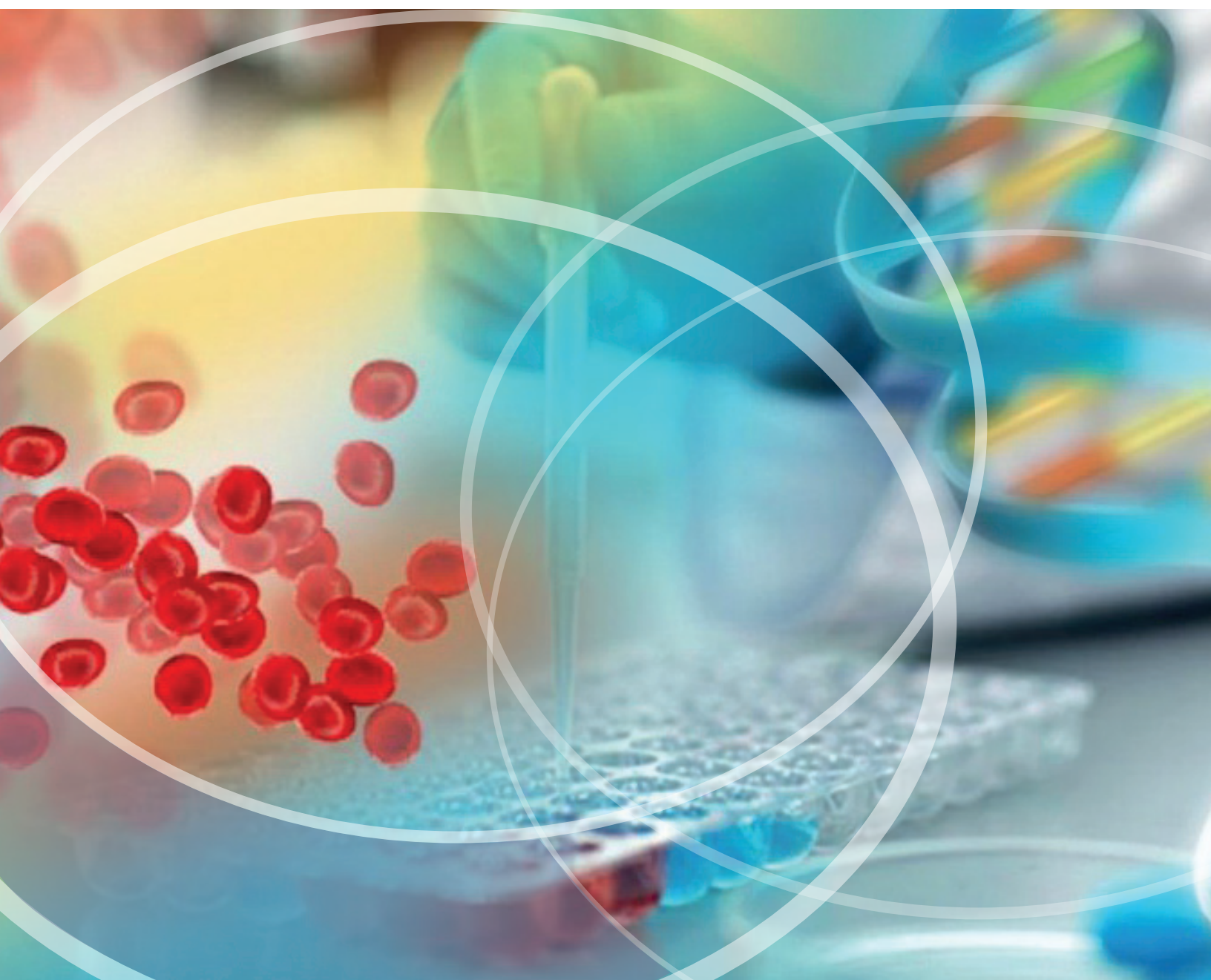


Biotechnológicos y hemoderivados



Durante el curso organizado por la Asociación Mexicana de Profesionales en Regulación Sanitaria de la Industria de Insumos para la Salud (AMEPRES) sobre *Biotechnológicos y hemoderivados* se trató el marco teórico de estos productos, el panorama internacional de su regulación, la experiencia de la industria para su registro ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y algunos ejercicios de comparabilidad integrales.



**Dra. Sonia Mayra
Pérez Tapia.**

La Dra. Sonia Mayra Pérez Tapia, Directora Ejecutiva de la Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación Médica y Biotecnológica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), presentó como ejercicios de comparabilidad integrales la comparabilidad fisicoquímica y funcional, sustentos básicos en estos casos. Como comparabilidad clínica, habló de PK/PD y las estrategias para el abordaje de la extrapolación terapéutica. Y cerró su presentación con la farmacovigilancia y sus retos para los productos biocomparables.

Regulación nacional

La siguiente participación fue de la M. en C. Noemí Sirena Sánchez, Dictaminadora Especializada de la Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS, y estuvo acompañada por la M. en C. Esenbeckia Torres Guzmán, de la misma Comisión, y el IQ. Erik Sánchez Cárdenas, Dictaminador Sanitario.

Ellos abordaron la regulación internacional y nacional, el proceso de evaluación, los registros, las prórrogas, modificaciones, los procesos de importación y la liberación de lotes de los productos biotecnológicos y hemoderivados.

Sobre la calidad de los hemoderivados mencionaron que se debe poner atención a lo siguiente:

- Procesos críticos: compra de materiales, insumos de inicio, selección de donadores, colecta de sangre o plasma, almacenamiento, laboratorios de prueba, etcétera, todo debe ser en apego a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).
- Personal calificado, Buenas Prácticas de Distribución y equipamiento adecuado.
- Programa de validación y auditorías.



**M. en C. Noemí Sirena
Sánchez.**

Como requisitos documentales administrativos se encuentran:

- Formato de solicitud.
- Pago de derechos.
- Licencia sanitaria y aviso del responsable sanitario (titular, fabricante, acondicionador y distribuidor o convenio de distribuidor).
- Proyecto de etiqueta, instructivo, inserto o prospecto.
- Información para prescribir en su versión amplia y reducida.
- Certificado de BPF: fármaco o biofármaco, fabricante del medicamento y fabricante del diluyente, si aplica.
- Certificado de Libre Venta o de Producto Farmacéutico.

Si lo que se requiere tramitar es un cambio de fabricación, las modalidades de modificaciones son las siguientes:

- **Modalidad A:** cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos homeopáticos (COFEPRIS-04-014-A).
- **Modalidad B:** cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos alopáticos y vitamínicos (COFEPRIS-04-014-B).
- **Modalidad C:** cambio de fabricación nacional a extranjera de medicamentos (COFEPRIS-04-014-C).
- **Modalidad D:** cambio de fabricación nacional a extranjera de medicamentos herbolarios (COFEPRIS-04-014-D).

Si se modificaran las condiciones de registro, sin cambio en el proceso de fabricación, las modalidades son las siguientes:

- **Modalidad A:** de nombre o domicilio del titular del registro o del maquilador nacional (COFEPRIS-04-015-A).
- **Modalidad B:** del nombre comercial del medicamento (COFEPRIS-04-015-B).
- **Modalidad C:** del envase secundario (COFEPRIS-04-015-C).
- **Modalidad D:** a los textos de información para prescribir en su versión amplia y reducida (COFEPRIS-04-015-D).
- **Modalidad E:** a las condiciones de venta y suministro al público (COFEPRIS-04-015-E).
- **Modalidad F:** a la presentación y el contenido de envases (COFEPRIS-04-015-F).
- **Modalidad G:** por cambio de aditivos o excipientes sin cambios en la forma farmacéutica o principios activos (COFEPRIS-04-015-G).

- **Modalidad H:** por cambio de envase primario (COFEPRIS-04-015-H).
- **Modalidad I:** al plazo de caducidad (COFEPRIS-04-015-I).
- **Modalidad J:** por cambio de indicación terapéutica (COFEPRIS-04-015-J).
- **Modalidad K:** de medicamentos genéricos (COFEPRIS-04-015-K).

Si se modificaran las condiciones del registro sanitario de medicamentos con cambio en el proceso de fabricación (COFEPRIS-04-016) y cesión de derechos de registro (COFEPRIS-10-001), los requisitos documentales administrativos-legales son:

- Formato de solicitud.
- Acreditación de la personalidad jurídica de quien firma la solicitud.
- Pago de derechos.
- Registro sanitario vigente.
- Cumplimiento de notas al calce, si aplica.

Las etiquetas en uso o artes se deben elaborar conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y la NOM-072-SSA1-2012, presentar el instructivo (si aplica) y la información amplia y reducida para prescribir.

Para la farmacovigilancia, se necesita acuse de recibo del Centro Nacional de Farmacovigilancia de reportes periódicos de seguridad y si aplican en estudios clínicos, así como el de la Unidad de Farmacovigilancia, si no se tiene planta en México.



**M. en C. Esenbeckia
Yureri Torres Guzmán.**

Panorama internacional

La M. en C. Torres Guzmán aclaró que la primera regulación en materia de biosimilares fue emitida por la European Medicines Agency y en ésta se define a los biosimilares como aquella versión de un medicamento biológico ya autorizado (el producto de referencia) con una similitud demostrada en las características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basándose en un ejercicio de comparabilidad global.

La COFEPRIS es la única entidad regulatoria que los denomina biocomparables y determina que es aquel medicamento biotecnológico no innovador que de-

muestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la ley, el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) y demás disposiciones aplicables.

En general, dijo, la complejidad de estos productos radica en que se trata de organismos vivos con un elevado peso molecular, una estructura compleja, sus vías de administración son intravenosa y subcutánea, además de que son inmunogénicos.

Al comparar la regulación de estos medicamentos en Canadá, la Unión Europea, Estados Unidos y México, aseveró que todos coinciden en tres pasos:

1. Estudios comparativos de calidad y caracterización.
2. Estudios comparativos no clínicos.
3. Estudios comparativos clínicos.

A nivel de América Latina, Brasil, Chile y México son los países más avanzados en materia regulatoria para estos productos.

El camino mexicano

En nuestro país su legislación inició el 11 de junio de 2009 con el Art. 222 BIS de la Ley General de Salud, donde se aclaró la clasificación como innovadores, de referencia o biocomparables, los requisitos generales para su registro, la participación del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPB) y el Comité de Moléculas Nuevas (CMN), su etiquetado y denominación común.

Dos años más tarde, se les incluyó en el RIS y aquí se anexaron las opiniones del SEPB y CMN, los requisitos para los innovadores y biocomparables.

Al siguiente año, surgió la Norma Oficial Emergente NOM-EM-001-SSA1-2012, misma que se retiró al publicarse la NOM-177-SSA1-2013 y en el siguiente año la NOM-257-SSA1-2014.



IQ. Erik Sánchez Cárdenas.

El IQ. Sánchez Cárdenas ahondó en que el SEPBB está integrado por un grupo de especialistas multidisciplinarios expertos en biotecnología, quienes son responsables de la evaluación técnica de las solicitudes de registro sanitario, así como de algunas modificaciones o prórrogas cuando aplique y son también quienes clasifican los medicamentos biotecnológicos.

Detalló el proceso de atención de solicitudes para reunión técnica con el subcomité y los tres tipos de trámites que pueden realizarse:

1. **Prórroga:** medicamento de fabricación nacional con la homoclave 423A y extranjero con la homoclave 423B.

En este caso, se debe presentar formato de solicitud, oficio de registro, medicamento de referencia/biocomparabilidad, marbetes, instructivo e IPP's, farmacovigilancia, BPF, acreditación del representante legal, licencia sanitaria y aviso de responsable sanitario.

2. **Modificación:** administrativa y técnica.

Aquí deberá llenarse el formato de solicitud, oficio de registro, marbetes, instructivo e IPP's, licencia sanitaria, aviso de responsable sanitario y acreditación del representante legal.

3. **Registro sanitario:** homoclaves 404E, 404F, 404G, 404H y 404J.

Contemplar entre la documentación administrativa-legal el certificado de BPF, la licencia sanitaria y proyectos de marbete; en lo que respecta a la información de calidad del biofármaco y del medicamento, información preclínica y clínica.

Apuntó que en la actualidad se cuenta con un listado de medicamentos de referencia y biocomparables disponible en la página de la COFEPRIS, se han emitido 19 nuevos registros de medicamentos biotecnológicos innovadores y una vacuna de origen recombinante, se habilitaron cuatro centros como terceros autorizados para realizar estudios de biocomparabilidad y se han autorizado cuatro unidades clínicas para el mismo fin.

De este modo, el plan de trabajo en marcha contempla la participación de la dependencia en foros internacionales, definir los lineamientos para la extrapolación de indicación terapéutica, los requisitos para modificaciones de alto impacto en materia de biotecnológicos y la armonización con estándares internacionales.



Dr. Emilio Medina Rivero.

Estructura del Documento Técnico Común

El Dr. Emilio Medina Rivero, Director Técnico de la Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI) de la ENCB del IPN, expuso los controles de calidad, la importancia de la caracterización fisicoquímica y biológica, así como algunos aspectos críticos en la fabricación de los biotecnológicos y hemoderivados.

El objetivo de la NOM-257-SSA1-2014 fue establecer cuatro puntos:

1. **Directrices:** evaluación de la información técnica y científica para el registro de medicamentos biotecnológicos.
2. **Criterios:** regularización de los medicamentos biotecnológicos.
3. **Especialización:** control de la fabricación de los medicamentos biotecnológicos.
4. **Procedimientos:** autorización de protocolos de ensayos clínicos de medicamentos biotecnológicos.

Las referencias para lo anterior fueron las NOM 012, 059, 072, 073, 164, 177 y 220.

Sobre la integración del Documento Técnico Común (DTC) expresó que más que hablar de un protocolo regulatorio debería pensarse como una estrategia regulatoria de lo que debe llevar el *dossier* a ser presentado ante las autoridades regulatorias de Japón, la Unión Europea y Estados Unidos.

Se deben considerar seis puntos para el armado del DTC:

1. **Conocimiento previo del medicamento a registrar:** coleccionar documentos no es lo mismo que involucrarse con el producto.
2. **Situación/problemática:** obtener el registro de una forma rápida y sencilla.
3. **Construcción:** selección de información.

4. **Organización:** orden que permite comprender, relacionar y analizar.
5. **Aplicación del conocimiento:** facilitar el cumplimiento de los regulados.
6. **Conclusión.**

De dicho modo, los módulos quedan organizados como sigue:

1. Información administrativa legal.

- Formato de solicitud.
- Pago de derechos.
- Licencia sanitaria.
- Aviso de responsable sanitario.
- Proyectos de etiqueta e instructivo.
- Información amplia y reducida para prescribir.
- Certificados de BPF del fármaco y medicamento.
- Certificados de BPF del diluyente, en caso de contenerlo.
- Para medicamentos de fabricación extranjera, certificado de libre venta y carta de representación.
- Denominación distintiva.
- Información de la modalidad de eliminación de requisito de planta en territorio nacional.

2. Resúmenes.

- Información administrativa.
- Calidad del biofármaco y fármaco.
- Calidad del producto terminado.
- Global preclínico.
- Resumen clínico.
- Resumen preclínico escrito y tabulado.

3. Calidad.

- Biofármaco: información de fabricación, información general, control del fármaco (especificaciones, métodos analíticos, validaciones y certificados analíticos).
- Producto terminado: desarrollo farmacéutico, fórmula cuali-cuantitativa, información de fabricación, controles de producto terminado, estabilidad y sistema contenedor-cierre.

- Aditivos (especificaciones, métodos analíticos, validaciones y certificados analíticos).

- Biocomparabilidad.

4. Preclínica.

- Estudios de farmacodinamia.

- Estudios farmacocinética.

- Toxicología.

5. Clínico.

- Estudios fase I.

- Estudios fase II.

- Estudios fase III.

- Estudios fase IV, si procede.

- Para combinaciones estudios de riesgo-beneficio.



**Dr. Carlos López
Morales.**

Por último, el Dr. Carlos López Morales, de Proyectos Especiales de la UDIBI de la ENCB del IPN, complementó lo dicho por el Dr. Medina Rivero al compartir la estructura del *dossier*, las estrategias de comunicación técnico-científica-regulatoria efectivas y evaluaciones ante los comités correspondientes, así como una guía de requisitos mínimos de ingreso:

- Tipo de papel.

- Tipografía legible.

- Idioma español y su traducción en caso de estar en un idioma distinto.

- Armado de legajos de hasta 200 hojas.

- Color asignado de acuerdo al tipo de molécula, en este caso rojo.

- Foliado.

- Apegarse a la estructura.

- Deseable tener acceso a documentos originales.

- Documentos escaneados de buena calidad.

- Seguir recomendaciones de la autoridad como son guías y consultas puntuales.

- Anexos y otra información de soporte trazables. 



APE Editorial, S.A. de C.V. Patricio Sanz 1582, Col. Del Valle, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 5634 • 9472

Directora general: Acacia Tejedo; Coordinación Editorial: Carolina Tovar; Redacción: Marisol Toriz; Diseño: Rocío Becerra;

Fotografía: Jonathan Beltrán.