

Comentarios al Proyecto PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013

César Vallarta [cesarvallartaparedes@yahoo.com.mx]

Enviado el: viernes, 05 de julio de 2013 04:07 p.m.

Para: rfs@cofepris.gob.mx; Cofemer Cofemer

Datos adjuntos: Comentarios NOM-177.pdf (2 MB)

B001302639

CC. Integrantes del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario Presente

JCLR - FIAR

Con fundamento en los artículos 8 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, así como 33 fracciones I, II y III del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; estando dentro del término concedido para tal efecto, por este conducto me permito realizar diversos comentarios respecto del *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas*; publicado el seis de mayo de dos mil trece en el Diario Oficial de la Federación, en los términos indicados en el proemio de dicha publicación.

Sin otro particular, reitero a Ustedes la seguridad de mi distinguida consideración.

Atentamente,

Lic. César Manuel Vallarta Paredes
Catedrático Facultad de Derecho UNAM

P.D. Favor de acusar de recibido. Gracias



México, Distrito Federal a 5 de julio de 2013

**CC. Integrantes del Comité Consultivo Nacional
de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario
Presente**

Con fundamento en los artículos 8 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, así como 33 fracciones I, II y III del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; estando dentro del término concedido para tal efecto, a continuación me permito realizar diversos comentarios respecto del *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas*; publicado el seis de mayo de dos mil trece en el Diario Oficial de la Federación, en los términos indicados en el proemio de dicha publicación:

I. Introducción

Recientemente, se han realizado esfuerzos considerables para regular a los medicamentos biotecnológicos, iniciando con la adición en la Ley General de Salud (LGS) en esta materia, incorporando el texto del artículo 222 bis de dicho ordenamiento legal, dentro del cual el legislador marcó las siguientes directrices:

- A. La definición de medicamento biotecnológico y, por ende, el establecimiento de su diferenciación de los medicamentos de síntesis química.
- B. Una clasificación de medicamentos biotecnológicos, en innovadores y biocomparables.
- C. La obligación de que para el desarrollo de un medicamento biocomparable se realice tomando como referencia a un medicamento biotecnológico innovador así reconocido por la Secretaría.
- D. Una diferenciación para la identificación de los mismos que deberá prever la norma secundaria.
- E. La necesidad de satisfacer a plenitud aquellos requisitos y pruebas que demuestren calidad, seguridad y eficacia del medicamento biotecnológico para la obtención del registro sanitario.

- F. La obligación de realizar un programa de farmacovigilancia post comercialización.
- G. La obligación de que un medicamento biocomparable para ser autorizado como tal, debe presentar estudios clínicos, y en su caso in-vitro, que sean necesarios para demostrar seguridad, eficacia y calidad.
- H. Una definición caso por caso sobre los estudios necesarios para la autorización de los medicamentos biotecnológicos por el Comité de Moléculas Nuevas (CMN), previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPB).
- I. La obligación de incluir en las etiquetas de los medicamentos biotecnológicos el nombre del 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.

II. Reflexión

Toda vez que el Proyecto de NOM-177 que nos ocupa, persigue establecer las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y un medicamento biotecnológico es biocomparable. Asimismo, fijar los requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas; dicha normatividad, siguiendo las directrices establecidas en el artículo 222 bis de la Ley General de Salud, debe cubrir todas las lagunas y áreas de oportunidad que derivan de la normatividad vigente y, las que se vinculan a la naturaleza de los medicamentos que siendo técnica y científicamente biotecnológicos por definición, dicho status no les haya sido reconocidos por la autoridad sanitaria.

El Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) define, en general, los requisitos para obtener un registro de medicamento biotecnológico (tanto para innovadores como para biocomparables); sin embargo con la redacción actual se propicia una amplia ventana de discrecionalidad para la autoridad sanitaria para determinar, no sólo en qué casos es necesario demostrar seguridad, eficacia y calidad tratándose de un biocomparable, sino además para que caso por caso determine qué tipo de estudios clínicos y, en su caso, in-vitro deben correrse por el solicitante; es decir, no se establecen los criterios objetivos bajo los cuales el particular debe acreditar la biocomparabilidad en aras de generar certeza y seguridad jurídica, tanto al solicitante, como a los pacientes en general. Inclusive, aborda el tema de la extrapolación de indicaciones terapéuticas sin mayor justificación que la posibilidad de realización de pruebas que ordene el Comité de Moléculas Nuevas con intervención del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

La máxima directriz que el legislador estableció en la Ley General de Salud para la autorización de registro sanitario de un medicamento biotecnológico es la necesidad de cubrir requisitos y pruebas que demuestren calidad, seguridad y eficacia del medicamento sometido a aprobación, pues el fin último es dar cabal cumplimiento a lo prescrito por el artículo 4 Constitucional de brindar y proteger el acceso de los mexicanos a la Salud. Dada esta circunstancia, la NOM-177 debe ser puntual al respecto y, debe cubrir este supuesto tanto para medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables al evaluar las respectivas solicitudes de registro.

Como se sabe, los Productos Biotecnológicos son predominantemente grandes proteínas recombinantes hechas o aisladas a partir de sistemas vivos. Científicamente se ha señalado que el término genérico no debe ser utilizado como sinónimo de biocomparable, por ende, para esta clase de medicamentos no pueden ser aplicadas las reglas de intercambiabilidad que se adoptan para los medicamentos de síntesis química y sus genéricos. De donde, cobra un gran realce la necesidad de que mediante pruebas y estudios de biocomparabilidad se establezca de manera muy certera la adecuada caracterización físico química de la molécula que pretende ser aprobada como medicamento biotecnológico biocomparable.

En esta tesitura, los medicamentos biotecnológicos son diferentes de los medicamentos de síntesis química en tres aspectos fundamentales: 1) Tienen un proceso de manufactura más complejo, 2) Tienen sustancias activas con mayor complejidad estructural y mayor tamaño molecular, y 3) Los biotecnológicos son más propensos a crear inmunogenicidad que los tradicionales.

En tales circunstancias, acorde a las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares, en relación con el manejo de las autorizaciones de medicamentos biotecnológicos biocomparables, formuladas en 2009 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para aprobar el registro sanitario de una molécula de medicamento biocomparable, se debe acreditar ante la autoridad la debida caracterización fisicoquímica, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad, así como farmacovigilancia; pues dada la naturaleza de la complejidad molecular de un medicamento biotecnológico, por seguridad del paciente, la autoridad sanitaria se encuentra obligada a agotar los mecanismos a su alcance para determinar si un medicamento que pretende el status de biocomparable haya acreditado fehacientemente estos elementos de biocomparabilidad.

Por otro lado, es dable reconocer que previa la entrada en vigor de la legislación vigente, medicamentos con las características técnico-científicas de un biotecnológico, fueron autorizados por la autoridad con base en los criterios y las hipótesis normativas vigentes en ese momento, lo que implica que si bien, en dicha época se trató de registros sanitarios acordes a la legislación positiva; hoy en día, ya con una legislación específica sobre el particular que se adecua a la realidad de esta clase de medicamentos, aquellos registros otorgados no

corresponden al status quo de las moléculas aprobadas bajo ese esquema. De tal manera, que así como toda nueva legislación reconoce una realidad, la regula y adapta para hacer prevalecer el estado de derecho; de manera natural, aquello que se encuentra desfasado debe regularizarse para no quedar al margen de la ley en beneficio de los bienes superiores que protege y tutela la novel legislación. Al respecto, se ha observado que si bien se han fijado ciertos parámetros de comparabilidad que serían aplicables a medicamentos biotecnológicos biocomparables cuando se sustenten en un innovador, debe haber una remisión expresa en la NOM-177 en donde se establezca de manera muy puntual que además de las pruebas de biocomparabilidad que se establezcan para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables; se requiera a los medicamentos que sean sometidos a un procedimiento de regularización y migren a su status real de medicamento biotecnológico biocomparable, que presenten los resultados de los estudios y el seguimiento a los programas de farmacovigilancia que han implementado post-comercialización, desde su entrada al mercado hasta el momento de su regularización, pues de esta manera se podrá definir de manera efectiva si se han resuelto los riesgos a la salud que se hubiesen notificado.

Sobre el particular, en 2012 la OMS emitió recomendaciones sobre la regularización de medicamentos no comparables que actualmente se encuentran en el mercado (*“Proposed WHO Risk Management Plan for dealing with copy biologicals inappropriately licensed as “Biogenerics”*), estableciendo lineamientos para afrontar esta situación atípica bajo la premisa de una clara necesidad de implementar un plan de gestión de riesgo para su regularización, proponiendo alternativas y recomendando proceder a la regularización progresiva de estos productos.

En este sentido, es imperiosa la necesidad de regularizar a la brevedad dichos medicamentos a fin de que bajo los principios de debido acceso a la salud y seguridad del paciente, la autoridad sanitaria pueda realizar sus funciones de regulación, verificación y protección contra riesgos sanitarios de una manera conteste con el mandato constitucional y legal.

Puede servir de apoyo la experiencia adquirida en el proceso seguido para el tránsito de medicamentos similares a genéricos, desde luego adaptándolo a la normatividad de biotecnológicos y a sus necesidades específicas de demostrar calidad, seguridad y eficacia además de la debida caracterización de la molécula.

III. Propuestas.

Como se ha establecido, el Proyecto de Norma-177 que nos ocupa, pretende colmar dichos vacíos legales en cuanto a aquellas ventanas de oportunidad que deja el RIS y el resto de las NOM's vigentes; sin embargo, a continuación se describen algunas cuestiones de especial relevancia que requieren ser resueltas

en esta propuesta de complejo normativo en abono a una mayor seguridad y certezas jurídicas:

1. Separación de la NOM en dos, una para medicamentos de síntesis química y otra para medicamentos biotecnológicos.

Dada la importancia de la Norma, al regular de manera específica las pruebas y procedimientos para demostrar intercambiabilidad y biocomparabilidad de medicamentos, se propone que exista una Norma específica para medicamentos de síntesis química y sus genéricos y, una segunda para biotecnológicos y sus biocomparables, lo cual sería factible pues el catálogo de trámites de la misma COFEPRIS tiene debidamente diferenciados los mismos para cada uno de estos diferentes tipos de medicamento.

En el mismo sentido, debe quedar clara la diferencia entre los términos Bioequivalencia y Biocomparabilidad, ya que no pueden usarse indistintamente, debido a sus significados. Siendo que el primero de ellos es correlativo a medicamentos de síntesis química y el segundo aplica para medicamentos biotecnológicos.

2. Consideraciones generales.

El término de *medicamento biotecnológico de prueba*, no tiene sustento ni en la LGS ni en el RIS, por lo que habría que definirlo adecuadamente, pues se hace un uso indiscriminado del mismo en el proyecto de NOM-177; máxime que los ordenamientos en cita, en relación con medicamentos biotecnológicos, hablan de pruebas de biocomparabilidad que se realizan al evaluar una solicitud de registro de medicamento biotecnológico biocomparable, haciendo la clasificación únicamente entre innovadores y biocomparables. Si bien durante el proceso de evaluación de un biocomparable, éste se encuentra a prueba, no debe establecerse la categoría de "*medicamento biotecnológico de prueba*", pues no menos cierto es que si no demuestra la debida caracterización y biocomparabilidad con el de referencia, simplemente no tendrá la categoría de biocomparable, pero jurídicamente no existirá más que en su etapa experimental; por el contrario, si demuestra calidad, seguridad y eficacia, asumirá su categoría de biocomparable con todos los efectos jurídicos que eso conlleva.

A la par de los conceptos de seguridad, eficacia y calidad, debe incluirse el de la caracterización de la molécula biocomparable dentro del apartado de definiciones. Debido a su tamaño y complejidad, los medicamentos biotecnológicos regularmente no pueden ser científicamente caracterizados en el mismo grado que un medicamento de molécula pequeña; por lo tanto, cualquier regulación encaminada al proceso de aprobación de un medicamento biocomparable debe atender a la seguridad del paciente y reconocer las diferencias señaladas. Por lo que la evidencia clínica debe ser una de las directrices en la NOM, quedando

necesariamente, la obligación del productor que desarrolle un medicamento biocomparable de garantizar calidad, seguridad y eficacia.

La protección al paciente se traduce en requerir al solicitante de registro de medicamento biocomparable un paquete completo y riguroso de estudios analíticos, clínicos y no clínicos, ya que el otorgamiento de un registro para un medicamento biocomparable debe garantizar al paciente que dicho medicamento fue sometido al mismo standard de seguridad, pureza y potencia que ha comprobado el biotecnológico de referencia.

Dentro de la especificidad de los estudios clínicos de biocomparabilidad, se debe tomar en cuenta que los medicamentos biotecnológicos son diferentes de los medicamentos de síntesis química en tres aspectos fundamentales: 1) Tienen un proceso de manufactura más complejo, 2) Tienen sustancias activas con mayor complejidad estructural y mayor tamaño molecular, y 3) Los biotecnológicos son más propensos a crear inmunogenicidad que los tradicionales.

Para el desarrollo de un medicamento biocomparable, la elección de la muestra y la evaluación del biotecnológico de referencia es una parte crítica dentro del proceso; de esta manera, la Secretaría de salud, a través de la COFEPRIS deben dar la certeza y seguridad jurídicas sobre cuáles son aquellos medicamentos biotecnológicos innovadores que pueden ser utilizados como referencia para un medicamento biocomparable, mediante la elaboración y publicación de una relación que contenga el nombre de los medicamentos con tales características.

En concordancia con lo anterior, se propone que la Secretaría a través de la Comisión publiquen periódicamente una relación de aquellos medicamentos biotecnológicos innovadores que pueden ser de referencia en México.

De la misma importancia reviste, la necesidad de que se establezca de manera puntual en la NOM-257 en concordancia con el proyecto de NOM-177, que para que proceda el registro de un medicamento biotecnológico biocomparable, en todos los casos, deba tomarse como referencia un medicamento biotecnológico innovador con registro vigente en México y que se encuentre dentro de la relación o listado público que la autoridad sanitaria determine en la que se incluya el nombre y número de registro de los medicamentos innovadores que pueden ser utilizados como referencia para un biocomparable.

No pasa inadvertido, que el RIS prevé que un medicamento biotecnológico biocomparable con registro vigente en México pueda ser de referencia para el registro de un medicamento biocomparable si no se encuentra registrado el innovador en el país; sin embargo en la NOM-177 debe quedar establecido puntualmente que sólo será posible este supuesto si aquel biotecnológico biocomparable que se pretende utilizar como referencia ha acreditado calidad, seguridad y eficacia con sus propios estudios clínicos y sin apoyarse en los diversos presentados por un innovador con registro en el extranjero.

Como conclusión, se recomienda que se adapte la NOM para que el medicamento biotecnológico de referencia sea innovador porque solamente los innovadores han realizado estudios completos preclínicos y clínicos para garantizar calidad, seguridad y eficacia, no importando que pudieran existir varios innovadores para una misma molécula, siempre que cumplan con estos requisitos.

En el apartado del **Objeto** de la NOM debe establecerse que las pruebas para demostrar la biocomparabilidad son aplicables a los medicamentos biotecnológicos biocomparables y no a la generalidad de biotecnológicos, pues el que es innovador no necesita acreditar biocomparabilidad, sino otros supuestos normativos que le den ese carácter.

Es delicado excluir a los solicitantes de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos del apartado de **campo de aplicación** de la NOM al ceñirlo a Terceros Autorizados, Instituciones y Hospitales, siendo que esta NOM tiene impacto directo también para los particulares solicitantes.

En el numeral 4. de **definiciones**, deben respetarse aquellas que se encuentran establecidas en la Ley General de Salud y en el Reglamento de Insumos para la Salud, no crear nuevas, ni modificar significados, so pena de ser tildados de inconstitucionales, debiendo respetar el orden alfabético (4.1)

Por lo que respecta al numeral 4.26., es necesario incorporar la protección de datos clínicos en TLCAN y TRIPS (OMC) como elemento adicional a la protección de la confidencialidad y contra el uso desleal de los estudios clínicos que un solicitante presenta para obtener un registro sanitario; contemplando como un periodo mínimo de protección de 12años.

El término referido en el numeral 4.38 no se encuentra en la ley, se recomienda excluir su uso.

En el numeral 4.41., existe contradicción, ya que por una parte se indica que un estudio de biocomparabilidad está relacionado con las características que tienen que demostrar los medicamentos biotecnológicos biocomparables y no de prueba como lo indica.

3. Comentarios sobre temas en particular.

3.1. Extrapolación.

Según la OMS podría ser posible la extrapolación de datos clínicos a otras indicaciones del Biotecnológico de referencia (no estudiadas en estudios clínicos independientes del Biocomparable) si se cumplen todas las condiciones siguientes:

- Se ha utilizado un modelo de análisis clínico sensible, capaz de detectar posibles diferencias entre el Biocomparable y el de referencia con el objetivo de establecer la similitud en calidad eficacia y seguridad. Estudios clínicos *head to head* en un tamaño de población que refleje un poder estadístico significativo.
- El mecanismo de acción clínicamente pertinente o el receptor o los receptores involucrados son los mismos, demostrado a través de estudios *in vitro* e *in vivo*, sobre la actividad farmacodinámica. Si el mecanismo de acción es diferente o desconocido, se requerirán una justificación y datos adicionales que sean científicamente sólidos.
- La seguridad y la inmunogenicidad del Biocomparable se han caracterizado suficientemente y no se prevé la aparición de ningún problema de seguridad exclusivo o adicional con relación a la indicación o las indicaciones extrapoladas sin que se hayan proporcionado datos clínicos referentes al Biocomparable. En este caso el biocomparable deberá garantizar que la inmunogenicidad haya sido investigada, tanto en subpoblaciones especiales, como en la población de pacientes con el mayor riesgo de desarrollar respuestas inmunes o eventos adversos relacionados con inmunogenicidad.
- Si el estudio de eficacia ha empleado un diseño de no inferioridad y ha demostrado que el Biocomparable posee características de seguridad y eficacia aceptables en comparación con el de referencia, el solicitante debe justificar convincentemente que estos hallazgos pueden aplicarse a las indicaciones extrapoladas, de acuerdo a los criterios antes descritos.

Si no se cumplen estos requisitos previos para la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad del biocomparable a una o más indicaciones distintas del biotecnológico de referencia, el fabricante tendrá que aportar datos clínicos propios para brindar apoyo a la indicación o las indicaciones propuestas.

El proyecto de NOM no es claro en señalar las circunstancias en las cuales podrá permitirse la extrapolación para otras indicaciones, ni siquiera establece como obligación del solicitante de registro del medicamento biocomparable, la de justificar dicha extrapolación o qué información debe proporcionar para tales efectos. Se recomienda tomar en consideración los lineamientos emitidos por la OMS sobre este tema.

3.2. Biocomparabilidad y estudios clínicos y no-clínicos.

Deben establecerse criterios claros para el desarrollo de estudios clínicos robustos que garanticen seguridad y eficacia en los medicamentos biotecnológicos tanto innovadores como biocomparables.

Con el objetivo de evitar riesgos sanitarios y garantizar la seguridad del paciente, es necesario garantizar que los medicamentos biotecnológicos biocomparables demuestren haber realizado estudios analíticos y clínicos robustos que aseguren la calidad, seguridad y eficacia que previamente demostró el producto biotecnológico de referencia, de acuerdo los lineamientos que la OMS ha emitido al respecto.

Es necesario permitir la participación de los particulares en el Comité de Moléculas Nuevas y en el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, con el objetivo de fortalecer su operación y contribuir al esfuerzo para dar mayor claridad en la toma de decisiones.

El grado de similitud del Biocomparable se basa en una caracterización analítica desarrollada en paralelo con actividades reiteradas de producción. El análisis caso por caso es necesario para cada clase de biotecnológico. Si cualquier atributo del biocomparable diverge de los atributos del biotecnológico de referencia, entonces se requiere justificación científica del probable impacto en eficacia/seguridad que puedan tener estas diferencias, o se deben realizar estudios pre-clínicos y clínicos adicionales para demostrar similitud.

La evaluación de la calidad es esencial para determinar si un producto puede o no denominarse biocomparable. Para llevar a cabo la Intercambiabilidad entre productos biotecnológicos innovadores y biocomparables se debe considerar la complejidad del producto y su formulación, el grado de similitud entre los medicamentos, el mecanismo de acción, las indicaciones terapéuticas, el perfil de inmunogenicidad, la eficacia y seguridad del producto post comercialización, la vía de administración, entre otros.

Las consideraciones y dificultades de la caracterización físico-química, las mediciones que deben realizar y la relevancia de los datos obtenidos, deben ser determinados por los productores y la COFEPRIS, para permitir la generación de datos claros para hacer correlaciones adecuadas entre la evaluación de calidad y la respuesta clínica.

En el caso de un biotecnológico con múltiples actividades biológicas, el productor de biocomparables debe desarrollar un set de ensayos funcionales como parte de la caracterización para evaluar el rango de actividad del producto biotecnológico. Lo anterior, toda vez que el ejercicio de comparabilidad se refiere a una comparación head to head de un biotecnológico de referencia y el biocomparable, con el objetivo de establecer la similitud en calidad, eficacia y seguridad. Los productos deben compararse en el mismo estudio usando los mismos procedimientos. En el caso de los biocomparables, la estructura primaria y la estructura de orden superior de la proteína deben ser muy similares.

Los estudios de biocomparabilidad utilizados por el medicamento biocomparable, no deberán utilizar los estudios empleados para el registro del medicamento biotecnológico de referencia. En cumplimiento de los tratados internacionales que

México ha firmado, deberá evaluarse los atributos propios del biotecnológico biocomparable de manera independiente y sólo como referencia.

Aunque la norma es robusta e incluye los parámetros, en la parte de ensayos clínicos encontramos algunas áreas de oportunidad que deben desarrollarse por los científicos expertos.

Asimismo, los términos Tercero autorizado (4.97) y Centro de Investigación (4.17) se encuentran definidos por la Norma, sin embargo Institución hospitalaria no lo está, lo que origina incertidumbre jurídica al no contar con un criterio o referencia objetiva de lo que debe entenderse por este concepto.

De igual forma, se mantiene la facultad discrecional de la Secretaría de Salud para determinar en qué casos excepcionales los estudios y pruebas de biocomparabilidad, preclínicas, clínicas y analíticas pueden realizarse en el extranjero; aun cuando tome como base, la opinión del Comité de Moléculas Nuevas y la correspondiente consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

En el numeral 11.1.2, la NOM no es clara en cuanto a quién debe suscribir los convenios correspondientes ni tampoco se refiere al contenido de ellos, qué se perseguirá con ellos y si deben hacerse del conocimiento de la autoridad sanitaria. Al propio tiempo, la NOM es omisa sobre las consecuencias legales que se pueden generar ante un incumplimiento en esta obligación específica.

Se hace indispensable que la NOM defina los términos "calidad", "pureza", "identidad", "potencia", por lo que habría de apoyarse en reglas de la hermenéutica para interpretar adecuadamente el alcance de la Norma.

Debilidades Apéndice normativo H: Formato de protocolo clínico para estudios de biocomparabilidad:

- H.9. No se especifica el tipo de estudio, la OMS recomienda demostrar eficacia, seguridad ensayos clínicos controlados, aleatorizados preferente doble ciego o al menos cegamiento del observador y ensayos de no inferioridad, comparativos cabeza a cabeza.
- H.10 Poder 80% y significancia estadística
- H.12 Seguimiento de los sujetos al terminar el estudio (si aplica)
- No se explican las medidas o criterios para evaluar eficacia.

3.3. Inmunogenicidad

Dado que los medicamentos biotecnológicos son moléculas biológicamente activas, pueden propiciar respuestas inmunes. Por lo tanto, la **inmunogenicidad**

debe analizarse clínicamente de manera seria y responsable para la aprobación de un biocomparable.

La inmunogenicidad es una de las mayores preocupaciones en fármacos biosimilares, dado que especies alteradas conformacionalmente o pequeñas impurezas del proceso pueden conducir a una respuesta inmune que puede producir un efecto inhibitorio en la acción del medicamento o una respuesta alérgica.

Lamentablemente, hoy en día no existe un modelo animal validado para evaluar la inmunogenicidad de proteínas, motivo por el cual, la seguridad inmunológica debe ser probada en estudios clínicos y vigilancia postmercado. Un caso particular lo constituyen los anticuerpos monoclonales, en los que su variabilidad puede estar dada por sus niveles de glucosilación, formación de puentes disulfuros alternativos, desamidaciones y formación de residuos isoaspartilos, oxidaciones de metionina, ciclación de residuos de glutamina amino-terminales e hidrólisis parcial de residuos de lisina en el carboxilo-terminal.

Por ello, es importante resaltar que aun cuando pueda calificarse un biosimilar como seguro y eficaz, hay riesgos adicionales que pudieran ocurrirle al paciente al momento de cambiarlo durante el tratamiento de un producto biológico innovador a un biosimilar.

Podría ocurrir un riesgo de inmunogenicidad adicional, más alto del que pudiera existir estando en tratamiento con uno de los dos productos solamente. Por ejemplo, podrían necesitar ajustes en la dosis del medicamento. Por ello, no es solamente cuestión de demostrar que los productos tendrán el mismo efecto en un paciente determinado, pero también que cambiar al paciente de un producto a otro no lo expondrá a riesgos a los que no estaría expuesto de estar en uno solo de estos productos (o el innovador o el biosimilar).

3.4. Farmacovigilancia

En el numeral 11.9.1.3 La farmacovigilancia, debe cubrir los requisitos establecidos en Ley General de Salud, el artículo 81 bis del Reglamento de Insumos para la Salud en forma enunciativa más no limitativa, así como la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.10 del capítulo de referencias).

H.15.1 Deben describirse los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad de acuerdo a la Norma de Farmacovigilancia NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.10 de referencias).

Cabe señalar que el apartado 7. "Farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos" de la NOM de EMERGENCIA en su apartado 7.1 (VIGENTE), dispone que para el caso de medicamentos biotecnológicos, las notificaciones de

las sospechas de RAM deben realizarse con el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, incluyendo: entre otros, la denominación genérica y distintiva, así como el nombre del fabricante y el número de lote del medicamento. De tal manera, que la autoridad ha reconocido que el único mecanismo de lograr una efectiva farmacovigilancia y evitar riesgos sanitarios para los pacientes es mediante una clara diferenciación de los productos biotecnológicos, innovadores o biocomparables, de ahí que sea factible insistir en la prescripción por marca tratándose de biotecnológicos (innovadores y biocomparables). Por lo que, para realizar una debida farmacovigilancia debe prescribirse por marca. Es necesario establecer los mecanismos que permitan la identificación del innovador y de su biocomparable para efectos de riesgos sanitarios.

Se debe exigir al medicamento biocomparable que realice el mismo perfil de seguridad del innovador, por lo menos en el período de Farmacovigilancia intensiva (2 primeros años).

En virtud de que la farmacovigilancia del innovador más robusta se realiza en el período de post-comercialización, se debe solicitar que el biocomparable acredite procesos de farmacovigilancia para todas las indicaciones aprobadas al innovador.

Los datos obtenidos en el período de pre-autorización generados por estudios clínicos son limitados para identificar todos los efectos adversos potenciales del biocomparable.

Los productores deben garantizar que al momento de la comercialización del biocomparable, el Plan de Farmacovigilancia específico ya se encuentre diseñado en detalle.

3.5 No sustitución

Las recomendaciones de la OMS prevén que el medicamento Biocomparable debe ser claramente identificable mediante un nombre comercial único, lo cual permitirá realizar una farmacovigilancia diferenciada e identificar claramente los eventos adversos que produzca un biocomparable frente a los que genere un innovador.

Los Productos biocomparables deben ser debidamente identificados en su etiquetado para informar a los pacientes y profesionales de la salud, con la advertencia de los riesgos de sustituir o modificar la prescripción de un innovador frente a un biocomparable, pues entre ellos no puede haber intercambiabilidad.

La sustitución de medicamentos biológicos durante el uso, es muy delicado y debe ser analizado caso por caso, por el médico responsable en acuerdo con el paciente, y en base a un análisis individualizado del tratamiento al que ese

paciente está sujeto. Existen ciertos riesgos para el paciente al realizar una sustitución inadecuada de medicamentos, aun cuando los análisis técnicos y científicos demostraran que el riesgo es bajo, ya que cada individuo tiene una reacción diferente a los medicamentos biológicos.

Al día de hoy, no hay ningún país que haya hecho una determinación afirmativa en bases científicas o clínicas sobre la intercambiabilidad o sustitución de productos biocomparables por el producto biotecnológico innovador. Asimismo, biocomparable no son considerados "intercambiables" en Europa, ni "sustituibles" automáticamente cuando el medico receta el producto biológico de referencia al paciente. Hay gran preocupación sobre el potencial impacto que podría acarrear el cambiar al paciente de un medicamento biotecnológico innovador a un biocomparable.

Esperando que la presente aportación abone al esfuerzo que decididamente afrontan las autoridades sanitarias del país, en aras de consolidar una legislación que permita un efectivo, pero sobre todo seguro y libre de riesgos sanitarios, acceso a la salud como prerrogativa de las personas.

Atentamente,



Lic. César Manuel Vallarta Paredes

Catedrático de la Facultad de Derecho de la UNAM

