

Contacto CONAMER

JCRL-ICF-AMMDE-AMB-B000211417

De: GABRIELA MELLADO SANCHEZ <responsable.sanitario@udibi.com.mx>
Enviado el: viernes, 7 de mayo de 2021 08:57 p. m.
Para: Contacto CONAMER
Asunto: Envío de postura a modificaciones al RIS
Datos adjuntos: Postura de UDIBI a Modificaciones del RIS.pdf

Estimados miembros de la CONAMER,

Adjunto encontrarán la postura de nuestra unidad con respecto a esta propuesta de cambios al Reglamento de Insumos para la Salud.

Quedo de ustedes.

Atte.

Dra. Gabriela Mellado Sánchez

Responsable Sanitario UDIBI ENCB IPN

--

Inline image

Dra. Gabriela Mellado Sánchez
Directora Regulatoria/
Responsable Sanitario
Dirección regulatoria
T: 5557296000 ext 62543 y 62584
E: direccion.regulatoria@udibi.com.mx;
responsable.sanitario@udibi.com.mx
Somos parte del Instituto Politécnico Nacional



REFLEXIONES DE LA UDIBI ANTE LA PROPUESTA DE MODIFICACIONES AL REGLAMENTO DE INSUMOS DE LA SALUD EN LO QUE RESPECTA A EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y BIOCOMPARABLES

Ante la propuesta de modificación del Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en CONAMER el día 7 de abril de 2021, nos permitimos realizar las siguientes reflexiones:

Los medicamentos biotecnológicos tienen como principio moléculas producidas por organismos vivos mediante la tecnología del ADN recombinante. Estas moléculas tienen una estructura y composición química más compleja que los medicamentos obtenidos por síntesis química. En ese sentido, la evaluación de sus atributos críticos de calidad suele ser también más compleja, ya que se requiere contar con una plataforma analítica robusta que permita evaluar al producto desde su origen, mediante la caracterización y verificación de la calidad de los bancos de células productoras, así como para la caracterización de la secuencia primaria, estructura tridimensional, modificaciones post-traduccionales, pureza y actividad biológica.

Dentro de este grupo de medicamentos, los biosimilares son relevantes, ya que permiten contar con opciones terapéuticas más asequibles y con ello extender la cobertura de salud hacia los sectores menos favorecidos de la población. Un medicamento biosimilar o biocomparable (como se define en el marco regulatorio mexicano). Es aquel que ha demostrado ser comparable en sus atributos críticos de calidad en términos de calidad, seguridad y eficacia a un medicamento biotecnológico ya aprobado por alguna entidad regulatoria.

A nivel mundial, diferentes agencias regulatorias han establecido y homologado los criterios para la evaluación y obtención del registro de los medicamentos biotecnológicos con el fin de que los procesos de evaluación sean consistentes y garanticen que se cumplan los estándares de calidad, seguridad y eficacia, y es bajo estos estándares que los medicamentos biocomparables (biosimilares) son evaluados para su aprobación.

En México, el marco regulatorio enfocado en la evaluación medicamentos biotecnológicos se remonta a 2009, cuando se incluyó en la Ley General de Salud los términos de “innovador”, “producto de referencia” y “biocomparable”, para que posteriormente en 2021 entrara en vigor la primera norma emergente “NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos” y que fue sustituida por la “NOM-257-SSA1-2014, en Materia de productos biotecnológicos” la cual establece los lineamientos técnico regulatorios para la evaluación y aprobación de medicamentos biotecnológicos, incluidos los biocomparables. En el caso particular de los medicamentos biocomparables, en septiembre de 2013 entró en vigor la NOM-177-SSA1-2013, en la cual se establecen los procesos y pruebas para la demostración de biocomparabilidad, además de los requisitos que deben cumplir los Terceros Autorizados y Centros de Investigación e Instituciones Hospitalarias para realizar estas pruebas.

En ese sentido, la COFEPRIS desde hace aproximadamente una década dirigió sus esfuerzos a que sus procesos para la evaluación de medicamentos biotecnológicos tanto innovadores, como biocomparables, se homologaran con los estándares técnicos y regulatorios internacionales e incluyó expertos científicos de renombre para la conformación de un Subcomité para la Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPB), quienes revisaban de manera minuciosa la información técnico-científica que acompañaba los sometimientos para solicitud de registro de los medicamentos biotecnológicos, emitiendo una opinión que, aunque no vinculatoria sobre su producto, si apoyaba la decisión final de autorización o prórroga del registro sanitario.

Todo esto en conjunto permitió que el sistema regulatorio mexicano en materia de medicamentos biotecnológicos, fuera robusto y garantizara que estos cumplieran con los atributos de calidad, seguridad y eficacia en beneficio de la salud de los mexicanos. Sin duda, gran parte de que la evaluación cumpliera con estos estándares recayó en el Subcomité para la Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPB) integrado por expertos comprobados con experiencia en el ramo que establecieron los protocolos y requerimientos para la evaluación rigurosa y objetiva de estos productos.

Si bien, la regulación sanitaria es de evolución constante en concordancia con los avances científico-técnicos y todo cambio dirigido hacia la simplificación de trámites y procesos se espera que sea en beneficio de tener revisiones y aprobaciones más ágiles, se debe tener cuidado de que al simplificar este proceso no se omitan aspectos relevantes de la demostración de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, omisiones que en caso de presentarse pudieran poner en riesgo a la población.

Por lo anterior, la Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) considera necesaria exponer algunas reflexiones sobre la propuesta de modificación al Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), en nuestro carácter de Laboratorio Tercero Autorizado por la COFEPRIS para pruebas de biocomparabilidad y dada la relevancia que tiene este reglamento en el accionar de establecimientos como el nuestro, pues muchos de los cambios que se proponen, afectarían directamente a los procesos de evaluación de los medicamentos biotecnológicos biocomparables que se pretendan autorizar y comercializar en nuestro país.

A continuación presentamos el análisis que realizamos acerca de las modificaciones propuestas relacionadas a medicamentos biocomparables que consideramos relevantes:

Artículo : 177Bis2

1. La desaparición del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPB), supondría un proceso más expedito para la obtención del registro de medicamentos biotecnológicos al no tener que esperar a que sesione primero el SEPB y posteriormente el CMN. Sin embargo, se debe garantizar que dentro del CMN existan expertos con un curriculum comprobado en materia de caracterización fisicoquímica, caracterización biológica, inmunología e inmunogenicidad, preclínica, desarrollo y control de bioprocesos además de por supuesto, experiencia en la clínica y en el diseño y ejecución de estudios de PK/PD y eficacia en medicamentos biotecnológicos. Resulta relevante contar con expertos en los ramos previamente descritos ya que, la inexperiencia en los temas podría comprometer la revisión de la información generando opiniones que pudieran ser laxas debido al desconocimiento técnico profundo de los atributos críticos de calidad de un biotecnológico, o de la caracterización extendidas de los mismos o por el contrario, que pueda ser excedida debido a un mal entendimiento del concepto de biocomparabilidad analítica técnico-regulatorio para este grupo de medicamentos (artículos 177 Bis 2, Bis 4 y Bis 5). En ese sentido, es necesario también que se revise de manera minuciosa el reglamento interno del CMN, y se defina de manera clara cómo se garantizará que, al ya no haber un subcomité especializado en productos biotecnológicos, las evaluaciones de estos productos se realicen en apego a lo establecido en las normas nacionales o a las internacionales vigentes relacionadas a biotecnológicos y biocomparables.
2. Se propone derogar un párrafo referente a cómo se definen las pruebas para demostrar biocomparabilidad (artículo 177 Bis 2). Dicho párrafo hace mención a que estas pruebas las establece la Secretaría previa consulta del SPEB y del CMN. De derogarse ese párrafo, quedará ambiguo quien determinará las pruebas para demostrar biocomparabilidad, con lo que se corre el riesgo de que estas no sean establecidas adecuadamente, o que incluso se omitan. Esto conllevaría el riesgo de que se pudieran aprobar productos que no cumplan con la biocomparabilidad en sus atributos de calidad, seguridad y eficacia, con el consiguiente impacto negativo en la salud de los pacientes.
3. En lo referente a los medicamentos biotecnológicos biocomparables (MBB), en la versión vigente del RIS se hace mención a que el listado de requisitos con base en los cuales se le otorgó el registro al primer MBB de una molécula en particular, se publicará en el Diario Oficial de la Federación y serán los mismos para la evaluación y el registro de los MBB subsecuentes (artículo 177 Bis 4). En el anteproyecto esto se omite (o al menos no es evidente) y únicamente se hace referencia a que cuando no se encuentren en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), guías o monografías nacionales, la Secretaría de Salud podrá evaluarlas de acuerdo con lo establecido en las guías internacionales. Lo anterior puede dar lugar a que dos candidatos a MBB de una misma molécula, se evalúen bajo criterios distintos, lo cual

resultaría ventajoso para el que fuera evaluado de manera más laxa y desventajoso para el que fuera evaluado de manera más rigurosa, faltando al criterio de equidad de las evaluaciones.

4. En este mismo artículo (177 Bis 4) en lo que corresponde a estudios in vitro para MBB. En la versión vigente del RIS, se menciona que estos no se requerirán con base en la opinión del CMN previa consulta del SEPB. En ese sentido, en la propuesta de modificación al ya no existir el SEPB que emita una opinión con base en el criterio de expertos en medicamentos biotecnológicos, la responsabilidad de esta decisión la asumirá totalmente el CMN. Sin embargo, la redacción del párrafo en la propuesta es ambigua y puede ser interpretada como que los estudios in vitro no deberán ser requeridos, con lo cual se corre el riesgo de omitir atributos importantes de calidad y eficacia, ya que si bien, la biocomparabilidad de los atributos fisicoquímicos de los MBB pudiera ser robusta, debe ser confirmada con la biocomparabilidad de la actividad biológica in vitro, siendo esta última relevante para sustentar la necesidad de requerir o no estudios clínicos locales. Consideramos que es buen momento para que este párrafo no quede ambiguo y se haga mención de que se deberán realizar estudios in vitro que confirmen que la actividad biológica del MBB es comparable al del producto innovador.
5. En otro párrafo del mismo artículo (artículo 177 Bis 4) referente a los estudios clínicos de los MBB, en la versión vigente del RIS se menciona que se realizarán en México cuando así lo determine la Secretaría, previa consulta al SEPB y CMN. Aunque en la propuesta de modificación, se hace referencia a que los estudios clínicos se pueden hacer en México, es ambiguo si serán requeridos previa consulta al CMN, o bajo qué criterio se determinará si son necesarios o no, al menos no se define para la obtención del registro por primera vez.
6. En lo que respecta a la obtención de prórroga de registro de medicamentos. En el artículo 190 Bis 1, numeral III, referente a los requisitos que deben acompañar la solicitud, se menciona: Informe técnico de las pruebas de intercambiabilidad, cuando haya cambios que puedan modificar la farmacocinética del medicamento, ya sea en los equipos de producción, en la calidad de los componentes, en los criterios de aceptación o en el proceso de producción. En la propuesta de modificación al RIS se acota a que una Unidad de intercambiabilidad deberá emitir un informe técnico en caso de modificaciones mayores que impacten en la farmacocinética del medicamento, pero no es específico en lo que respecta a los criterios que se deben considerar para definir cuáles son los cambios mayores.
7. En el párrafo referente a los certificados de buenas prácticas de fabricación (BPF), cuando provienen de países con los que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento. En la versión vigente se describe cómo la Secretaría realizará la comprobación del cumplimiento de las BPF. En la propuesta de modificación del RIS este párrafo se deroga, con lo cual queda abierta la posibilidad de aprobación de productos que no demuestren haber sido fabricados cumpliendo las BPF, poniendo en riesgo la salud de los pacientes.
8. De igual manera, en el párrafo siguiente de la versión vigente del RIS, se menciona que conforme a lo previsto en el artículo 391 bis de la Ley, la Secretaría podrá expedir los certificados, con base en la información, comprobación de hechos o recomendaciones técnicas que proporcionen los terceros autorizados. Sin embargo, en la propuesta de modificación, este párrafo se deroga, con lo que no es claro, quien o bajo qué criterios se expedirán los certificados, o incluso si ya no serán emitidos y requeridos. La relevancia de demostrar el cumplimiento de las BPF no debe soslayarse en ninguna circunstancia, ya que de hacerlo se tendría un impacto negativo en la salud de los mexicanos.

En conclusión, al asumir el CMN las funciones del SEPB en aras de una evaluación expedita, debe garantizarse que la rigurosidad para la evaluación técnica de medicamentos biotecnológicos y biocomparables se realice por expertos, en apego a las normas vigentes y con criterios que aseguren que se cumplen con los estándares de calidad, seguridad y eficacia. En lo que respecta a biocomparables, es necesario que quede bien definido cómo y quien establecerá las pruebas, y hacer referencia a las normas aplicables para la demostración de

biocomparabilidad, así como también garantizar la equidad en la rigurosidad de la evaluación de diferentes medicamentos biotecnológicos comparables. Deben ser claros los criterios para la requisición de estudios clínicos en México tanto para la solicitud de registro por primera vez, como para la prórroga respectiva, de hecho, los estudios clínicos deberían ser más relevantes en la solicitud por primera vez, mientras que para la prórroga sería más relevante la farmacovigilancia. En lo referente a los certificados de buenas prácticas de fabricación, es crítico que se omita cómo se verificará que los fabricantes demuestren su cumplimiento, ya que, de no hacerlo, se abre la puerta a la aprobación de medicamentos con bajos estándares de calidad, lo que pondría en riesgo a la población mexicana.

Es por lo aquí mencionado, solicitamos que estas consideraciones sean tomadas en cuenta, y se presente una nueva propuesta que cumpla con el objetivo de simplificar el proceso regulatorio, pero sin omitir aspectos críticos sobre la calidad los medicamentos y la seguridad de la población. Para la elaboración de la nueva propuesta debe considerarse la participación de expertos de las comunidades regulatoria, académica y representantes de la industria, con el fin de que se tenga una visión holística, que no solo se enfoque en la simplificación administrativa del proceso regulatorio, sino que también sea una oportunidad para robustecerlo.

Atentamente,

Dra. Sonia Mayra Pérez Tapia

Directora General

UDIBI-IPN

Laboratorio Tercero Autorizado por COFEPRIS
para realizar pruebas de biocomparabilidad preclínica