

COMENTARIOS DE PROY-NOM-177-SSA1-2013

Acerina Valdez [AValdez@gruporimsa.com.mx]

Enviado el: jueves, 04 de julio de 2013 10:42 a.m.**Para:** Cofemer Cofemer**Importancia:** Alta**Datos adjuntos:** REVISIÓN del PROYECTO DE N~1.doc (118 KB)

B001302626

JCRL

Por medio del presente me permito hacer llegar los comentarios que Representaciones e Investigaciones Médicas, S.A. de C.V. (RIMSA), tiene con respecto al 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 Terveros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas.

Quedamos a sus órdenes para cualquier duda o comentario.

QFB. Acerina Valdez

Coordinador de Técnico Legal Regulatorio.

Representaciones e Investigaciones Médicas S.A. de C.V.

Tel: 37778170 ext 4027.



REVISIÓN 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.

DICE	DEBE DECIR	COMENTARIOS
2. Campo de aplicación.		
Esta norma es de observancia obligatoria para todos los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas para demostrar la biocomparabilidad. Las pruebas deberán realizarse en territorio nacional con población mexicana.	Esta norma es de observancia obligatoria para todos los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas para demostrar la biocomparabilidad. Las pruebas deberán realizarse en territorio nacional con población mexicana cuando la autoridad determine que existe una razón genotípica que así lo amerite.	Si no hay diferencias genotípicas importantes entre las razas, no tendría ningún sustento correr los estudios solo en México, cuando se cuente con datos realizados en poblaciones afines.

4. Definiciones	
4.70 Medicamento biotecnológico de prueba, al medicamento biotecnológico proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a otra bibliografía científica reconocida internacionalmente y cuyos procedimientos hayan sido validados.	Normalmente los tamaños de lote de productos biotecnológicos son menores a 100,000 unidades, además para las pruebas de biocomparabilidad es suficiente contar con muestras de un lote que tenga un proceso de fabricación definido, no necesariamente tiene que ser un lote de producción. Por lo que es recomendable <i>re-definir el concepto de medicamento biotecnológico de prueba</i>, sobre todo considerando que su definición es usada en el punto 11.2.1 y que un lote de producción de acuerdo al numeral 4.67 indica que estos lotes son para comercialización.
6. Criterios y requisitos generales de Intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia).	
6.2.1 Las pruebas de intercambiabilidad se deben realizar con un lote de producción y elaborado de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), y que cuente con un certificado de análisis de acuerdo a	6.2.1 Las pruebas de intercambiabilidad se deben realizar con un lote escalado, de producción y Para la solicitud de registro de un medicamento genérico, las pruebas de

FEUM; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.	elaborado de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), y que cuente con un certificado de análisis de acuerdo a FEUM; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.	bioequivalencia se realizan con lotes escalados o para las cuales ya se tiene un proceso definido, pero nunca se hacen con lotes productivos, por lo tanto es necesario que se incluya la opción y definición de lote escalado o lote con un proceso de fabricación definido.
6.2.4 El medicamento de prueba y referencia deben tener una fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en las pruebas de intercambiabilidad, de tal manera que su vigencia abarque toda la duración del estudio.	6.2.4 El medicamento de prueba y referencia deben tener una fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en las pruebas de intercambiabilidad, de tal manera que su vigencia abarque al menos hasta el término de la etapa clínica del estudio.	Se debe aclarar a que se refiere con "toda la duración del estudio". Ya que se podría entender hasta que se reporta el informe final del estudio. Sin embargo es importante mencionar que es suficiente con que el medicamento tanto de prueba como de referencia sean vigentes al menos al término de la etapa clínica, que es cuando son administrados a los voluntarios o pacientes. Por lo que se recomienda cambiar el punto como se indica.

6.2.5 Los medicamentos de prueba y de referencia deben proporcionarse en cantidad suficiente para realizar una vez el estudio y mantener en resguardo otro tanto.		Esta información se repite en el punto 6.2.10
7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata.		
		IMPORTANTE: No se aclara si el perfil de disolución enviado al tercero autorizado para que este pueda programar el estudio de bioequivalencia para un medicamento que tiene una sola concentración o que tiene varias,, pero solo se va a correr el estudio para una de ellas, tendrá que ser por tercero autorizado o será aceptable que el mismo fabricante desarrolle el perfil de disolución.
7.1.1 El equipo y la realización de la prueba de disolución debe cumplir con las especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la edición vigente de la FEUM y sus suplementos.	7.1.1 El equipo y la realización de la prueba de disolución debe cumplir con las especificaciones tanto instrumentales como de desempeño descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la edición vigente de la FEUM y sus suplementos.	Se complementa la redacción a fin de aclarar el punto.

7.4.3 Parámetros de validación con el fármaco.	7.4.3 Parámetros para la validación del sistema.	Se recomienda aclarar que son: PARAMETROS PARA LA VALIDACIÓN DEL SISTEMA.
7.4.4 Parámetros de validación con el medicamento.	7.4.4 Parámetros para la validación del METODO.	Se recomienda aclarar que son: PARAMETROS PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO.
8. Criterios y requisitos para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad o bioequivalencia) en humanos.		
8.4.1 El diseño del estudio debe estar basado en el análisis del fármaco inalterado, a menos que no sea posible su cuantificación por limitaciones analíticas, debido a una biotransformación rápida o necesidades específicas del estudio, en cuyo caso, se debe incluir una justificación científica apropiada en el protocolo clínico correspondiente, para el analito(s) que serán evaluados.	8.4.1 El diseño del estudio debe estar basado en el análisis del fármaco inalterado, a menos que éste no sea pueda cuantificar por limitaciones analíticas, debido a una biotransformación rápida en metabolitos o por necesidades específicas del estudio, en cuyo caso, se debe incluir una justificación científica apropiada en el protocolo clínico correspondiente, para indicar el analito(s) que serán evaluados.	Para una mayor claridad de la sentencia se propone reescribir el párrafo como se propone, ya que en la forma presenta se presta a ambigüedad.
8.4.9 Cuando por razones científicamente justificadas y sustentadas en el protocolo, no se pueda llevar a cabo el estudio de bioequivalencia mediante el análisis de variables farmacocinéticas, podrán ser admitidos estudios farmacodinámicos y clínicos comparativos.	8.4.9 Cuando por razones científicamente justificadas y sustentadas en el protocolo, no se pueda llevar a cabo el estudio de	Se considera importante aclarar qué tipo de estudio clínico será aceptado como opción para demostrar bioequivalencia.

	bioequivalencia mediante el análisis de variables farmacocinéticas, podrán ser admitidos estudios de farmacocinética/farmacodinamia o estudios clínicos comparativos de eficacia terapéutica.	
8.4.16.2 La administración de los medicamentos debe efectuarse a los 30 minutos de haber iniciado la ingesta de los alimentos. Para medicamentos de liberación modificada, el estudio de bioequivalencia se llevará a cabo conforme a la Guía que se encuentra disponible en http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20Cl%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx		Se recomienda hacer referencia al nombre de la guía y no al link donde se encuentra disponible, ya que en estos momentos este link no da acceso.
8.5.1.1 El tamaño de la muestra debe satisfacer los criterios a cumplir con respecto al nivel de significancia deseado o error tipo I (α), el error tipo II (β) y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia, la potencia estadística no debe ser menor al 80%, el error tipo I debe ser menor o igual al 5%.		En el punto 8.4.3. ya se dio esta definición. Por lo tanto omitir el punto.
8.5.3 En los casos en los cuales no se dictamine bioequivalencia y la potencia sea menor al 80% se podrá correr un estudio (add on), el número de voluntarios a agregar en este estudio debe ser calculado a partir del coeficiente de variación intrasujeto.		Esta información se repite en el punto 9.6.8. Además en el punto 9.6.8.1, se aclara que el add-on tendrá que ser aprobado por la secretaría, ya que en el punto 8.5.3 no se aclara.
8.5.6 No se permite la sustitución o reemplazo de voluntarios.		Aclarar si se podrán utilizar voluntarios excedentes en el estudio.
8.6.3 Los protocolos deben ser aprobados por el Investigador		Aclarar de la unidad clínica o

Principal y por el Responsable Sanitario.

8.6.4 El protocolo debe contener lo indicado en el Apéndice Normativo A y cumplir con lo señalado por las BPC y conforme a las Guías que se encuentran disponibles en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20CI%C3%ADnicos/Temas/Tr%C3%A1mites-y-gu%C3%ADas.aspx> y <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Ensayos%20CI%C3%ADnicos/Temas/Marco-Jur%C3%ADdico.aspx>

del laboratorio patrocinador

Especificar a que guía se refiere y no nombrar el link de la página de cofepris, ya que en la mayoría de los casos, las rutas electrónicas no están disponibles.

8.7.8 Antes de participar en el estudio se debe contar con una descripción detallada de las características antropométricas y exploración física de los voluntarios, así como una historia clínica completa, de acuerdo a la normatividad jurídica aplicable.

Sobran palabras en la última oración.

8.8.1 Los medicamentos que se administren por vía oral deben ingerirse con 250 mL

Frase ambigua.
Complementar con qué líquido: "agua"

8.11.7 El patrocinador debe realizar un monitoreo clínico del estudio, cuyo reporte debe ser parte anexa del informe final del estudio de intercambiabilidad.

Aclarar que características debe cumplir el monitor del patrocinador y qué formato deberá contener el reporte del monitoreo. Será necesario que los monitores estén certificados por alguna

			entidad o es suficiente con que demuestren que tienen capacitación y experiencia previa para esta actividad.
9. Criterios y requisitos para el análisis de muestras biológicas de un estudio de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.			
9.1.4 Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis y alcanzar el propósito para el que han sido desarrollados, independientemente si son metodologías desarrolladas por la unidad analítica o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras.	9.1.4 Los métodos analíticos desarrollados por la unidad analítica empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis y alcanzar el propósito para el que han sido desarrollados. Si son metodologías que se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras, solo se debe llevar a cabo la verificación de su implementación.	En el caso de kits comerciales, es el fabricante quien realizó la validación de la metodología, por lo tanto en este caso con solo demostrar la verificación de su implementación sería suficiente.	
9.1.9.4 Límite inferior de cuantificación. 9.1.9.4.1 Se debe determinar con base en el 5% del $C_{m\acute{a}x}$ reportado para el análisis de interés, a menos que los objetivos del estudio especifiquen otra cosa, por ejemplo un muestreo truncado, una distribución rápida o alta variabilidad farmacocinética.		El proyecto no incluye el concepto de límite de detección, sin embargo establece un criterio estricto para el límite de cuantificación.	
9.6.5.1 En el caso de los fármacos de alta variabilidad demostrada o estrecho margen de seguridad, los criterios de aceptación pueden cambiar de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).		Recomendable Citar la guía y no el sitio oficial donde se encuentran.	

9.7.1 Las conclusiones del análisis estadístico se registrarán en un informe final o global, acompañados del informe clínico y del informe analítico, el cual debe contener los puntos que se indican en el Apéndice Normativo C y cumplir con las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).		Mismo caso que en 9.6.5.1
10. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen los estudios de intercambiabilidad.		
10.2.1.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética, conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables. 10.2.2.1 Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética, conforme a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx) y demás disposiciones jurídicas aplicables.		Hacer referencia a la guía no al sitio web.
10.2.3.3.10 Informar de inmediato al CNFV, al Comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación, responsable sanitario y al patrocinador sobre cualquier evento adverso no esperado o suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los voluntarios.		Definir tiempo máximo para informar
10.3.1.2 Es el responsable de elaborar o, en su caso, revisar el protocolo del estudio, el protocolo de validación, así como informe de la validación e informe analítico del estudio.	10.3.1.2 En el caso de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia, es el responsable de elaborar o, en su caso, revisar el protocolo del estudio, el protocolo de validación, así como informe de la validación e informe analítico del estudio.	Aclarar que estas actividades son para estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia

10.3.1.4.9 Constatar la ejecución del perfil de disolución, condiciones y análisis con blancos, curva de calibración, así como la comparación de perfiles usando el factor de similitud f_2.	10.3.1.4.9 En el caso de un perfil de disolución, constatar la ejecución del mismo, sus condiciones y análisis con blancos, curva de calibración, así como la comparación de estos usando el factor de similitud f_2.	Aclarar que estas actividades son para un perfil de disolución
11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios de biocomparabilidad.		
11.2.1 Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar con lotes del medicamento biotecnológico de prueba que se elaboren de	11.1.1 Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad preclínicas, clínicas y analíticas deben realizarse por los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias en territorio nacional y excepcionalmente en el extranjero, 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 homologar con la propuesta realizada en el punto 2 de alcance. Debido a que si no existen diferencias genotípicas marcadas entre las poblaciones donde ya fueron realizados estudios y la población mexicana, no tiene sentido volver a repetir la información que un estudio de esta naturaleza aportara al realizarlo en México.
11.2.1 Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar con lotes del medicamento biotecnológico de prueba que se elaboren de		Re-definir este párrafo considerando que si se

acuerdo con las consideraciones aplicables de la NOM-059-SSA1-2006 (véase el numeral 3.4 del capítulo de referencias), que cuenten con un certificado de análisis conforme a la FEUM vigente en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.		refiere a los estudios de comparabilidad analítica, según la normativa internacional (EMA- proyecto FDA) estos deben acompañar todo el desarrollo del producto, por lo tanto, no se requiere lotes productivos para su realización. Si se refiere a los estudios de comparabilidad parte clínica, la normativa internacional requiere que el lote a usar haya sido elaborado con un proceso definitivo. Además, cuando se menciona contar con métodos analíticos validados, se refiere a las técnicas de calidad ya implementadas para realizar un análisis de rutina y que permita la liberación del lote. En este caso no aplica el término de métodos analíticos validados para efectos de biocomparabilidad, debido a que muchas técnicas destinadas para este fin son de alta complejidad y tienen propósitos concretos ya
---	--	--

		demostrados científicamente en el desarrollo de la técnica misma y el concepto de validación analítica como se contemplan hoy día no le es aplicable.
11.2.3 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben estar vigentes al momento de realizar el estudio, además de presentar evidencia documental que demuestre su integridad desde su traslado hasta el momento de su recepción por los Terceros Autorizados, Centro de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen el estudio.	11.2.3 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben estar vigentes al momento de realizar la fase clínica del estudio, además de presentar evidencia documental que demuestre su integridad desde su traslado hasta el momento de su recepción por los Terceros Autorizados, Centro de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen el estudio.	Para efectos de mayor claridad
11.2.5 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para desarrollar cada una de las fases del estudio y contar con muestras de retención en cantidad que permita un análisis completo, cuando resulte procedente.	11.2.5 Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para desarrollar cada una de las fases del estudio y contar con muestras de retención en cantidad que permita un análisis completo, cuando resulte procedente.	Se sugiere cambiar la redacción, por que así se interpreta que con un mismo lote del medicamento de referencia es posible desarrollar todas las fases del estudio.
11.3.3 El medicamento biotecnológico de prueba debe presentar la		Este párrafo se toma de las

misma forma farmacéutica, dosis, potencia, mismo mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas que el medicamento biotecnológico de referencia.	guías EMA y no está completo. Se debe incluir que a pesar de que no se cuente con la misma forma farmacéutica, dosis o vía de administración es posible demostrar biocomparabilidad analizando la información que de sustentó y siempre que ésta sea analizada caso-por-caso y aprobada por la autoridad sanitaria. También es importante mencionar cómo se deberá demostrar la biocomparabilidad de productos que tienen más de una potencia. Por ejemplo para demostrar biocomparabilidad en Eritropoyetina 2000 UI, 4000UI, 10000 UI, no es requerimiento la realización de los estudios para cada concentración. Por lo tanto el punto 11.3.3. debe redefinirse.
11.3.4 Las conclusiones de las pruebas de biocomparabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento biotecnológico de prueba que se elabore de acuerdo con las consideraciones aplicables de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (véase numeral 3.4 del capítulo de referencias), que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en las propiedades	Normalmente las pruebas de biocomparabilidad se realizan con muestras de lote piloto o escalados. Y la validación del proceso se

físicas, químicas y biológicas.

		desarrolla hasta que se cuenta con 3 lotes de producción. Por lo tanto la conclusión no debe esperar a la realización de la validación del proceso. En la medida que se hagan los lotes consecutivos se realizará la validación del proceso de producción
11.3.5 En caso de que existan cualquier cambio o modificación en el proceso de producción o en las propiedades físicas, químicas y biológicas del medicamento biotecnológico de prueba se deben realizar las pruebas de biocomparabilidad que determine la Secretaría.	11.3.5 En caso de que exista cualquier cambio o modificación en el proceso de producción o en las propiedades físicas, químicas y biológicas del medicamento biotecnológico de prueba se deben realizar las pruebas de biocomparabilidad que determine la Secretaría acordadas con el solicitante o fabricante quien deberá sustentar su explicación con bases científicas	Esto debido a que el solicitante es quien tiene el conocimiento de su proceso y las implicaciones que puedan tener sobre su producto los cambios implementados. Además, hoy en día existen lineamientos internacionales que marcan las directrices para llevar las pruebas de biocomparabilidad por cambio o modificación de proceso. Algunas de estas normativas internacionales inclusive ya están redactadas en forma particular para cada producto en específico. Por lo tanto el solicitante o fabricante solo necesitaría el vo.bo. de la secretaría para

11.4.1.1 Investigador titular, profesional en ciencias químico biológicas o ciencias de la salud con la experiencia comprobable de acuerdo al campo de aplicación, debe ser experto en la línea de investigación científica, es responsable de:	11.4.1.1 Investigador titular, profesional en ciencias químico biológicas o ciencias de la salud con la experiencia comprobable de acuerdo al campo de aplicación, es responsable de:	documentar su cambio. Es suficiente indicar que cuenta con experiencia comprobable en el campo de aplicación, ya que esto demuestra que es experto en la línea de investigación
11.5.1 Investigador principal, el cual debe ser un médico titulado con la capacitación y experiencia comprobable en el desarrollo de protocolos de investigación clínica, que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio, con conocimientos demostrables en la metodología de la investigación, farmacología clínica, bioestadística, y regulación sanitaria o especialista en el área clínica; es el responsable de:	11.5.1 Investigador principal, el cual debe ser un médico titulado con la capacitación y experiencia comprobable en el desarrollo de protocolos de investigación clínica, que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio, con conocimientos demostrables en la metodología de la investigación, farmacología clínica, bioestadística, y regulación sanitaria o especialista en el área clínica; es el responsable de:	
11.5.1.8 Informar de inmediato al Responsable Sanitario, Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación, al CNFV y al patrocinador del estudio, acerca de cualquier evento adverso serio no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los voluntarios.		Definir un tiempo máximo para realizar esta actividad
11.5.2.1.7 Que se cuente con los recursos humanos y la infraestructura necesaria para hacer frente a una contingencia médica durante el desarrollo de un estudio.		Especificar tipo de infraestructura sala de

11.5.2.1.10 Que se vigile el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.		urgencia o carro rojo
11.8.1.1 Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios preclínicos, deben de contar con instalaciones, equipo y metodología analítica, farmacológica y toxicológica que permita llevar a cabo las pruebas biológicas y de seguridad en modelos de laboratorio capaces de mostrar la identidad biológica de los medicamentos en estudio.	11.8.1.1 Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios preclínicos, deben de contar con instalaciones, equipo y metodología analítica, farmacológica y toxicológica que permita llevar a cabo las pruebas biológicas y de seguridad en modelos de animales y modelos de laboratorio capaces de mostrar la identidad biológica de los medicamentos en estudio.	Se sugiere eliminar el texto marcado dado que no aporta información adicional y podría llevar a entender que dichas unidades deben poder realizar el análisis de identidad/identificación
11.8.1.2 El Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos podrá solicitar la extensión de pruebas de caracterización fisicoquímica y biológica cuando así lo considere pertinente.	11.8.1.2 El Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos podrá solicitar la extensión de pruebas de caracterización	Entendemos perfectamente válida la sentencia, solo solicitamos la posibilidad de que los requerimientos adicionales de información

	físicoquímica y biológica cuando así lo considere pertinente, acordadas con el solicitante quien deberá sustentar su explicación con bases científicas.	puedan ser acordadas con el patrocinador quien deberá sustentar su explicación con bases científicas. Debido a que es el solicitante o fabricante quien debe justificar la elección de las técnicas ejecutadas haciendo que estas permitan el conocimiento más amplio posible de las características de la molécula, como hoy en día lo indican los lineamientos internacionales.
11.8.3.1 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evalúa los protocolos preclínicos (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente para productos nacionales		Del mismo modo se solicita la posibilidad de analizar los requerimientos con el solicitante o fabricante, que es de esperar tenga un acabado conocimiento del producto y pueda sustentar, sea con normativa internacional o literatura científica las pruebas que resulten más pertinentes. A modo de ejemplo se mencionan las guías particulares para distintos productos biotecnológicos

11.8.3.2 En el caso de productos biotecnológicos innovadores o biocomparables de procedencia extranjera el Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evaluará si la información preclínica es suficiente y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente.		de EMA. Del mismo modo se solicita la posibilidad de analizar los requerimientos con el solicitante o fabricante, que es de esperar tenga un acabado conocimiento del producto y pueda sustentar, sea con normativa internacional o literatura científica las pruebas que resulten más pertinentes. A modo de ejemplo se mencionan las guías particulares para distintos productos biotecnológicos de EMA.
11.8.3.18 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.	11.8.3.18 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	Entendemos que los estudios que aquí se mencionan, propios de productos nuevos, solo serán requeridos de no poder concluirse biocomparabilidad o bien de encontrarse diferencias significativas en las pruebas mencionadas.

	resultados de los estudios de dosis repetida no concluyen biocomparabilidad o se encuentran diferencias significativas.	
11.9.2.7 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, evalúa los protocolos clínicos de biocomparabilidad (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas clínicas cuando así lo considere pertinente, acordadas con el solicitante o fabricante quien deberá sustentar su explicación con bases científicas	11.9.2.7 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, evalúa los protocolos clínicos de biocomparabilidad (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas clínicas cuando así lo considere pertinente, acordadas con el solicitante o fabricante quien deberá sustentar su explicación con bases científicas	
11.10.1.1.3 Los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis para el propósito para el cual fue diseñado, independientemente si son metodologías desarrolladas o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras de acuerdo a las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).		El concepto de validación analítica en la industria farmacéutica es más amplio, por lo que interpretamos este punto sería difícil de cumplir. Por otro lado los kits comerciales han sido sujetos a validaciones para obtener su aprobación y registro, por lo que a estos solo les corresponde la verificación

			de su implementación.
12. Sistema de Gestión de Calidad Estudios de Intercambiabilidad y Biocomparabilidad.			
		12.2 El sistema de gestión de la calidad se debe establecer, documentar, implementar, mantener, evaluar y mejorar. En caso de modificaciones que afecten el diseño del sistema se debe demostrar que no se afecta su integridad.	Se separa en dos oraciones para una mejor comprensión
		12.4 El manual de calidad debe contener o hacer referencia a los diferentes procesos y procedimientos, así como describir la estructura de la documentación utilizada en el sistema de gestión de la calidad.	Se redacta el punto para una mayor claridad
		12.6 El sistema de gestión de la calidad debe contener elementos de documentación relativos a las políticas o lineamientos, directrices, protocolos, especificaciones, manuales,	Se redacta el punto para una mayor claridad

	programas, planes, procedimientos, instructivos, registros y bitácoras. 12.10.1 El sistema de gestión de calidad debe asegurar la correcta emisión, revisión, aprobación, difusión, distribución, control y actualización de todos los documentos que lo conforman.	
	12.10.4 Los documentos deben de contar con una sección que permita identificar los cambios realizados o las modificaciones, así como lo nuevo en el documento.	Se redacta el punto para una mayor claridad
12.21.19.10 Area de preparación de muestras exclusiva y separada para preparar las muestras, con espacio para la manipulación de las muestras y su disposición, con centrifuga y demás insumos necesarios.	12.21.19.10 Area de preparación de muestras exclusiva y separada, con espacio para la manipulación y su disposición, con centrifuga y demás insumos necesarios.	Para una mayor claridad. Se re-estructura el párrafo.
12.21.19.15 Area de almacenamiento de medicamentos con acceso restringido, condiciones controladas de luz, temperatura y humedad, De acuerdo al marbete del producto.	12.21.19.15 Area de almacenamiento de medicamentos con acceso restringido, condiciones controladas de luz, temperatura y humedad, De acuerdo al marbete del producto.	Para una mayor claridad.

