

Observaciones y comentarios a los proyectos siguientes: PROY-NOM-257-SSA1-2013 y PROY-NOM-177-SSA1-2013. Nos de expediente: 02/1199/100413 y 02/1198/100413

Erwin Cruz Saldívar [ecs@olivares.com.mx]

Enviado el: viernes, 05 de julio de 2013 06:16 p.m.

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

CC: Alejandro Luna [alf@olivares.com.mx]; Erwin Cruz Saldívar [ecs@olivares.com.mx]

Datos adjuntos: Observaciones y comentario~1.pdf (3 MB) ; Análisis comparativo MX-US~1.pdf (81 KB)

JCRL-1AR
B001302648

H. Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario,

H. Comisión Federal de Mejora Regulatoria,

Adjunto enviamos observaciones y comentarios a los proyectos de Normas Oficiales Mexicanas siguientes:

- 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.

- PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones.

Saludos cordiales,

Alejandro Luna y Erwin Cruz



Erwin Cruz | Abogado/Attorney

OLIVARES

ecs@olivares.com.mx

T. +52 (55) 5322-3000

Pedro Luis Ogazón 17 | San Ángel 01000 | México, DF | México

www.olivares.com.mx



This transmittal and/or attachments may be a confidential attorney-client communication or may otherwise be privileged or confidential. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received this transmittal in error, any review, dissemination, distribution or copying of this transmittal is strictly prohibited. If you have received this transmittal and/or attachments in error, please notify us immediately by reply or by telephone (call us collect at +52 555322-3000) and immediately delete this message and all its attachments. La transmisión y/o los anexos pueden ser información confidencial abogado-cliente o puede ser ya sea información privilegiada o confidencial. Si usted no es el destinatario a quien se le dirige la información, por medio del presente se le notifica que ha recibido esta transmisión por error, cualquier revisión, disseminación, distribución o copia de esta transmisión está estrictamente prohibida. Si recibió esta transmisión y/o anexos por error, favor de notificarnos inmediatamente como contestación o vía telefónica (llame por cobrar al +52 555322-3000) e inmediatamente elimine este mensaje y todos sus anexos.

OLIVARES

ABOGADOS - INGENIEROS
PROPIEDAD INTELECTUAL, DERECHO CORPORATIVO Y COMERCIAL

SERGIO L. OLIVARES, JR.
ANTONIO BELAUNZARÁN
LUIS C. SCHMIDT
GUSTAVO A. ALCOCER
CÉSAR RAMOS, JR.
ALEJANDRO LUNA
ALONSO CAMARGO
DANIEL SÁNCHEZ

SOFÍA ARROYO
MA. CARMEN SADA
SERGIO RANGEL

EVANGELINA VILLAFUERTE
AGUSTÍN AZCATL
ALEJANDRO TORRES
MARÍA FENTON
LILIANA ROJAS
ROBERTO SALGADO
WALTER GALEANA
JOSÉ LUIS SALGADO
ROMMY MORALES
ERWIN CRUZ
CARLOS REYES
SALOMÓN GARZA
MARIANA GARCÍA
JAIME RODRÍGUEZ
ALEJANDRA BADILLO

MARTHA CÉLIS
LUZ ELENA ELÍAS
EMILIO ALBARRAN
FERNANDA DIAZ
IGNACIO BURGOA
MAURICIO SAMANO
OMAR SERRANO

FÉLIX BUENO
VICENTE CASTAÑEDA
FERNANDO FERNÁNDEZ
FAUSTO SALAZAR

FERNANDO CALDERÓN
Oficina Guadalajara

SERGIO L. OLIVARES, SR. (1931-2010)
A. CESAR RAMOS

LEONARDO GONZÁLEZ
Consejeros

Dirección:
PEDRO LUIS OGAZÓN 17
COL. SAN ÁNGEL
01000 MÉXICO D.F.
MÉXICO

Apartado Postal:
No. 12-743
03001 MÉXICO, D.F.
MÉXICO

Teléfono:
(5255) 5322 – 3000

FAX:
(5255) 5322 – 3001

Sitio WEB: www.olivares.com.mx
E-MAIL Oficina: olivlaw@olivares.com.mx
E-MAIL Personal: alf@olivares.com.mx

7 de julio de 2013.

Ref. Comentarios a los proyectos de NOM siguientes: PROY-NOM-257-SSA1-2013 y PROY-NOM-177-SSA1-2013, publicados ambos en el Diario Oficial de la Federación el pasado lunes 6 de mayo de 2013.

H. Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

H. Comisión Federal de Mejora Regulatoria.

José Alejandro Luna Fandiño y Erwin Carlos Cruz Saldivar de Olivares & Cía, en representación de **Productos Roche, S.A. de C.V.**, respecto a los proyectos de Normas Oficiales Mexicanas PROY-NOM-257-SSA1-2013 y PROY-NOM-177-SSA1-2013 citados en la referencia, nos permitimos manifestar lo siguiente:

Olivares es un despacho jurídico fundado hace más de 40 años, especializado en materia de propiedad intelectual, y desde hace ya más de 15 años cuenta con un equipo de profesionistas en lo jurídico y en lo técnico para prestar consultoría y asesoría en el área regulatoria sanitaria y otras ciencias de la salud, pero con un fuerte enfoque en el tema de autorizaciones sanitarias.

Olivares representa empresas nacionales y extranjeras líderes en innovación, desarrollo, fabricación y elaboración de productos farmacéuticos, químicos y biotecnológicos, agroquímicos, dispositivos médicos, así como también el área de alimentos y bebidas.

Con fecha 6 de mayo de 2013 se publicaron en el Diario Oficial de la Federación los siguientes proyectos de Normas Oficiales Mexicanas:

- *"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"* (Proyecto de NOM 177, en adelante).

- "PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013, Autorización de medicamentos, registro, renovación y modificaciones." (Proyecto de NOM 257, en adelante).

A través de estas publicaciones, se sometió a consulta pública estos proyectos por un plazo de 60 días naturales siguientes a que surtió efectos su publicación.

Al respecto, a petición e instrucciones de Productos Roche, S.A. de C.V., hemos realizado un análisis comparativo de ambos proyectos de Normas Oficiales Mexicanas en el tema de medicamentos biotecnológicos biocomparables, frente a las principales legislaciones y regulaciones vigentes que rigen a las principales agencias de referencia internacional en la materia: "European Medicines Agency" (Agencia Europea de Medicamentos) y "US Food and Drug Administration" (Agencia de Alimentos y Medicamentos), así como los lineamientos provistos por la Organización Mundial de la Salud.

Dicho análisis consiste en una comparación general del contenido de los Proyectos de NOM 177 y 257, básicamente en los puntos sobre definición de biocomparables, estudios clínicos, biocomparabilidad, extrapolación de indicaciones, farmacovigilancia y sistema de vinculación. Se adjunta a la presente dicho cuadro comparativo, mismo que se pone a consideración de esas H. Comisiones.

Derivado de dicho análisis comparativo, se realizan las siguientes observaciones y comentarios que buscan mejorar las bases para asegurar la aprobación de productos que benefician la salud pública, con base en la experiencia y legislación de referencia en el tema de biocomparables.

Observaciones y comentarios

- a) La definición contenida en el punto 3.85 del proyecto de NOM-257, conforme al proyecto de NOM-177, punto 11.3.3, y el concepto de biosimilar de la legislación de Estados Unidos, omite señalar que el biocomparable debe tener **la misma potencia** que el medicamento de referencia.
- b) La definición de estudio de biocomparabilidad contenida en el punto 4.46 del proyecto de NOM-257, al igual que la anterior, omite señalar que el biocomparable debe tener **la misma potencia** que el medicamento de referencia.
- c) En el proyecto de NOM-177 se otorgan facultades discrecionales al Comité de Moléculas Nuevas para determinar "caso por caso" el tipo de estudios clínicos, de tres posibles: i) Dosis Única Creciente, ii) Seguridad Clínica y de PK/PD, y iii) Equivalencia Terapéutica y Seguridad Clínica.

Sin embargo, tomando en cuenta el derecho comparado, es deseable para complementar y asegurar que se cumplan completamente los requisitos de seguridad y eficacia, que el proyecto requiera que los biocomparables **demuestren sustitución y alternancia**.

Esto es, que se requiera demostrar que de sustituirse el producto de referencia por el biocomparable, este último mantiene seguridad y eficacia.

Asimismo, que se requiera demostrar que de alternarse entre el producto de referencia y entre el producto biocomparable, indistintamente, este último mantiene seguridad y eficacia.

- d) La redacción del punto 11.9.2.8 del proyecto de NOM-177 puede conducir a vaguedad sobre cuando “*aplica*” las pruebas que marca son necesarias en los estudios clínicos del medicamento biocomparable.

Una mejor redacción sería que se estableciera que los estudios clínicos deben tener las pruebas de “*eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética, toxicología y tolerabilidad*”, a menos que se acredite por el solicitante que no son aplicables.

- e) En otras jurisdicciones se están diseñando mecanismos para diferenciar a los productos innovadores de los biocomparables o estos de los subsecuentes biocomparables, por tratarse de productos distintos cada uno, a través de diversas formas.

Como por ejemplo: **i)** el poner siglas que identifiquen que se trata de un biocomparable (por ejemplo en nuestro caso MBB), **ii)** se obliga el uso de la marca o signo distintivo y citar la fuente, es decir, el laboratorio de origen, **iii)** se busca que la nomenclatura para distinguir el medicamento biocomparables sea totalmente distinta a la del producto de referencia, **iv)** entre los productos innovadores y los productos biocomparables en sus equivalentes de los Cuadros Básicos de Insumos para la Salud, se establece una clara distinción para evitar la sustitución automática de estos productos que materialmente son distintos, a fin de evitar daños en la salud pública.

- f) Con relación al punto 11.3.4 del proyecto de NOM-177, como se ha mencionado, tomando en cuenta el derecho comparado, es deseable para complementar los requisitos de seguridad y eficacia, que el proyecto requiriera **se demuestre sustitución y alternancia**.
- g) En la comunidad científica es conocido que cualquier pequeño cambio o variación en una etapa crítica de producción de un biotecnológico puede resultar en cambios de estructura molecular y efectos terapéuticos del producto.

Por lo que en el punto 11.3.5 del proyecto de NOM-257 se debe aclarar que estos cambios o modificaciones no deben ser significativos, pues de serlo, se debería tratar como un producto distinto.

- h) En el proyecto de NOM-177 se reconoce que el biocomparable debe tener la misma potencia que el producto de referencia, sin embargo, en esta norma no se establece de forma clara cuales son las pruebas para acreditar la misma potencia.
- i) En el proyecto de NOM-257 tampoco se establece de forma clara como requisito de registro de biocomparable las pruebas que demuestren que tiene la misma potencia que el de referencia.
- j) En el proyecto de NOM-257, se deja a discrecionalidad del Comité de Moléculas Nuevas los estudios clínicos necesarios para indicaciones clínicas adicionales a las ya aprobadas. Al igual que el comentario respecto del punto 11.9.2.8, en líneas anteriores, es deseable respecto de los puntos 5.12.7.1.4 y 5.12.7.1.5 del proyecto de NOM-257, una redacción donde se establezca que los estudios clínicos para nuevas indicaciones deben tener las pruebas de “*eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de*

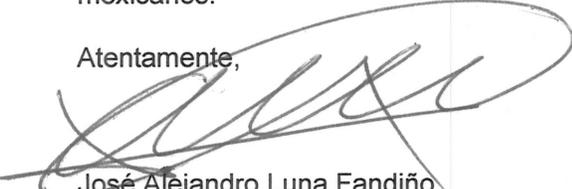
farmacocinética, toxicología y tolerabilidad", a menos que se acredite por el solicitante que no son aplicables.

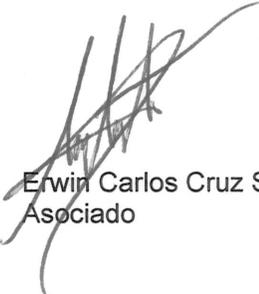
- k) En el proyecto de NOM-177, puntos 6.3 a 6.4.1, no se hace referencia a los estudios clínicos para hacer modificaciones de dosis o de indicaciones terapéuticas, siendo indispensable aclarar cuáles son los requeridos y los lineamientos que deben seguirse.
- l) A fin de asegurar la trazabilidad de los biocomparables y diferenciar sus efectos de los innovadores, en el proyecto de NOM-257, es deseable aclarar que los reportes de efectos adversos deben contener, además, el nombre comercial (marca), el nombre del fabricante, número de lote y país de origen.
- m) La redacción en los puntos 5.4.1.10.1, 5.5.1.14, 5.5.1.15, 5.6.3.11, 5.7.1.12.1, 5.8.1.1.3.17, 5.12.2.1.1, y 6.18.12 del Proyecto de NOM 257 tiene ciertas diferencias para solicitar se acrediten la titularidad o licencia sobre los derechos exclusivos derivados de la patente que reivindica el medicamento que se pretende registrar.

Existe ya un sistema de vinculación para evitar el otorgamiento de registros sanitarios en violación a los derechos derivados de una patente. Sugerimos una homologación en la redacción de estos puntos, como un sistema único de vinculación de patentes de medicamentos, que inclusive podría tener una vinculación adicional con el Cuadro Básico de Medicamentos. Principalmente en el sentido de que la innovación NO termina con el principio activo, ya que hay un gran número de invenciones que merecen la protección del sistema de vinculación, como lo son formulaciones, combinaciones, usos y formas farmacéuticas, tanto en materia de productos químicos y como biotecnológicos, protección que de ninguna manera puede estar limitada al principio activo.

Sometemos a su atenta consideración el cuadro comparativo que se adjunta, así como las observaciones y comentarios que se listan a lo largo de la presente, y nos ponemos a sus órdenes para colaborar con esas H. Comisiones con el único ánimo de alcanzar una regulación que proporcione la seguridad jurídica necesaria a todos los usuarios del sistema en un tema tan sensible y prioritario como lo es la salud de los mexicanos.

Atentamente,


José Alejandro Luna Fandiño
Socio


Erwin Carlos Cruz Saldivar
Asociado

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
Biocomparable (biosimilares)				
<p><i>Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Producto Bioterapéutico Similiar. (<i>Similar biotherapeutic product</i>) (SBP) <i>A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product.</i> • Ejercicio de Comparabilidad (<i>Comparability exercise</i>) <i>Head-to-head comparison of a biotherapeutic product with a licensed originator product with the goal to</i> 	<p><i>Article 6. Regulation 726/2004 Article 10(4). Directive 2001/83/EC.</i> <i>Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Para solicitudes de biológicos similares: <i>Comparability studies are needed to generate evidence substantiating the similar nature, in terms of quality, safety and efficacy, of the new similar biological medicinal product and the chosen reference medicinal product authorised in the Community.</i> 	<p><i>Patient Protection and Affordable Care Act.</i> <i>Sec. 7002. Approval pathway for biosimilar biological products.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biosimilar significa: <i>‘(A) that the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components; and</i> <i>‘(B) there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.</i> • Intercambiabilidad: <i>‘(3) The term ‘interchangeable’ or ‘interchangeability’, in reference to a biological product that is shown to meet the standards described in</i> 	<p>PROY-NOM-257-SSA1-2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.85 Medicamento biotecnológico biocomparable, al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre 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 y demás disposiciones aplicables. <p>PROY-NOM-177-SSA1-2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4.46 Estudio de biocomparabilidad, a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables 	<ul style="list-style-type: none"> • Esta definición del proyecto de NOM-257, conforme al proyecto de NOM-177, punto 11.3.3, y el concepto de biosimilar de la legislación de Estados Unidos, omite señalar que el biocomparable debe tener la misma potencia que el medicamento de referencia (ver biocomparabilidad, líneas abajo). • Esta definición de estudio de biocomparabilidad del proyecto de NOM-257, al igual que se menciona

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<p><i>establish similarity in quality, safety, and efficacy. Products should be compared in the same study using the same procedures.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Equivalente (Equivalent) <i>Equal or virtually identical in the parameter of interest. Equivalent efficacy of two medicinal products means they have similar (no better and no worse) efficacy and any observed differences are of no clinical relevance.</i> 		<p><i>subsection (k)(4), means that the biological product may be substituted for the reference product without the intervention of the health care provider who prescribed the reference product.</i></p>	<p>para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia.</p>	<p>líneas arriba, omite señalar que el biocomparable debe tener la misma potencia.</p>
Estudios clínicos				
<p><i>Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clinical studies should be designed to demonstrate comparable safety and efficacy of the SBP to the RBP and therefore need to employ testing strategies that are sensitive enough</i> 	<p><i>Guideline on similar biological medicinal products. European Medicines Agency.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Application of “similar biological medicinal products” approach</i> – <i>The standard generic approach (demonstration of bioequivalence with a reference</i> 	<p><i>Patient Protection and Affordable Care Act. Sec. 7002. Approval pathway for biosimilar biological products.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>“(cc) a clinical study or studies (including the assessment of immunogenicity and pharmacokinetics or pharmacodynamics) that are sufficient to demonstrate safety,</i> 	<p>PROY-NOM-177-SSA1-2013</p> <p>11.9.2 Criterios y requisitos para realizar estudios de biocomparabilidad en humanos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11.9.2.2 Cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en 	<ul style="list-style-type: none"> • En el proyecto de norma se otorgan facultades discrecionales al Comité de Moléculas Nuevas para determinar “caso por caso” el tipo de estudios clínicos,

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<p>to detect relevant differences between the products, if present (see below).</p> <ul style="list-style-type: none"> The clinical comparability exercise is a stepwise procedure that should begin with pharmacokinetic and pharmacodynamic studies followed by the pivotal clinical trials. If at any step relevant differences between the SBP and the RBP are detected, the reasons need to be explored and justified. If this is not possible, the new product may not qualify as a SBP and a full licensing (stand alone) application should be considered. 	<p>medicinal product by appropriate bioavailability studies) is normally applied to chemically derived medicinal products. Due to the complexity of biological/biotechnology-derived products the generic approach is scientifically not appropriate for these products. The "similar biological medicinal products" approach, based on a comparability exercise, will then have to be followed.</p> <ul style="list-style-type: none"> Comparability exercises to demonstrate similarity are more likely to be applied to highly purified products, which can be thoroughly characterised (such as some biotechnology derived medicinal products). The 'similar biological medicinal product' approach is more difficult to apply to other types of biological medicinal products, which by their nature are more difficult to characterise, such as biological substances arising from extraction from biological sources and/or those for which little clinical and regulatory experience has been gained. Whether a medicinal product would be acceptable using the 'similar biological medicinal 	<p>purity, and potency in 1 or more appropriate conditions of use for which the reference product is licensed and intended to be used and for which licensure is sought for the biological product;</p> <p>'(II) the biological product and reference product utilize the same mechanism or mechanisms of action for the condition or conditions of use prescribed, recommended, or suggested in the proposed labeling, but only to the extent the mechanism or mechanisms of action are known for the reference product;</p> <p>'(III) the condition or conditions of use prescribed, recommended, or suggested in the labeling proposed for the biological product have been previously approved for the reference product;</p> <p>'(IV) the route of administration, the dosage form, and the strength of the biological product are the same as those of the reference product; and</p> <p>'(V) the facility in which the</p>	<p>Materia de Investigación para la Salud y debe ser acorde al tipo de producto a evaluar y pruebas requeridas de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Insumos para la Salud cumpliendo con las BPC, las BPL, y demás disposiciones jurídicas aplicables.</p> <ul style="list-style-type: none"> 11.9.2.3 El protocolo debe tener al menos los elementos señalados en el Apéndice Normativo H de esta norma. <ul style="list-style-type: none"> H.1.1 Formatos de Protocolo para estudios de Biocomparabilidad. <ul style="list-style-type: none"> Los cuales podrán ser: <ul style="list-style-type: none"> H.1.1.1 Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica Dosis única Creciente. H.1.1.2 Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica y de PK/PD. H.1.1.3 Estudios de Biocomparabilidad Fase III: Equivalencia Terapéutica y Seguridad Clínica. 	<p>de tres posibles: i) Dosis Única Creciente, ii) Seguridad Clínica y de PK/PD, y iii) Equivalencia Terapéutica y Seguridad Clínica.</p> <p>Sin embargo, tomando en cuenta el derecho comparado, es deseable para complementar y asegurar que se cumplan completamente los requisitos de seguridad y eficacia, que el proyecto requiriera que los biocomparables demuestren sustitución y alternancia.</p> <p>Esto es, que se requiera demostrar que de sustituirse el producto de referencia por el biocomparable, este último mantiene seguridad y eficacia.</p> <p>Asimismo, que se requiera demostrar que de alternarse entre el producto de referencia y entre el producto biocomparable,</p>

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
	<p><i>product' approach depends on the state of the art of analytical procedures, the manufacturing processes employed, as well as clinical and regulatory experiences.</i></p> <p>– <i>The similar biological medicinal product shall, with regard to the quality data, fulfill all requirements for Module 3 as defined in Annex I to Directive 2001/83/EC and satisfy the technical requirements of the monographs of the European Pharmacopoeia and any additional requirements, such as defined in relevant CHMP and ICH guidelines</i></p> <p>– <i>The requirements to demonstrate safety and efficacy of similar biological medicinal products have to comply with the data requirements laid down in Annex I to Directive 2001/83/EC. General technical and product-class specific provisions are addressed in EMEA/CHMP guidelines (see Section 3.2). For situations where product-class specific guidance is not available, applicants are encouraged to seek scientific advice from EU Regulatory Authorities.</i></p>	<p><i>biological product is manufactured, processed, packed, or held meets standards designed to assure that the biological product continues to be safe, pure, and potent.</i></p> <p><i>(ii) DETERMINATION BY SECRETARY- The Secretary may determine, in the Secretary's discretion, that an element described in clause (i)(I) is unnecessary in an application submitted under this subsection.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • 11.9.2.4 El diseño y la aplicación de los estudios, dependen de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia. • 11.9.2.4.1 Mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá. • 11.9.2.4.2 El medicamento biotecnológico a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador. • 11.9.2.5 El Protocolo debe ser aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación autorizado por la Secretaría. • 11.9.2.6 El Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación debe estar registrado ante 	<p>indistintamente, este último mantiene seguridad y eficacia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La redacción del punto 11.9.2.8 puede conducir a vaguedad sobre cuando “<i>aplica</i>” las pruebas que marca son necesarias en los estudios clínicos del medicamento biocomparable. <p>Una mejor redacción sería que se estableciera que los estudios clínicos deben tener las pruebas de “<i>eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética, toxicología y tolerabilidad</i>”, a menos que se acredite por el solicitante que no son aplicables.</p> <p>En otras jurisdicciones se están diseñando mecanismos para diferenciar a los productos innovadores de los biocomparables o estos de los subsecuentes</p>

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
	<p>– <i>It should be recognised that, by definition, similar biological medicinal products are not generic medicinal products, since it could be expected that there may be subtle differences between similar biological medicinal products from different manufacturers or compared with reference products, which may not be fully apparent until greater experience in their use has been established. Therefore, in order to support pharmacovigilance monitoring, the specific medicinal product given to the patient should be clearly identified.</i></p>		<p>COFEPRIS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 11.9.2.8 Los estudios clínicos deben tener además de lo que indique la Secretaría, si aplica estudios de eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética, toxicología y tolerabilidad. • 11.9.2.9 Para la elaboración del protocolo se debe incluir la participación del estadístico (cálculo de tamaño de muestra, pruebas estadísticas de biocomparabilidad, etc.) • 11.9.2.10 La selección de los voluntarios sanos o pacientes debe realizarse de acuerdo a los objetivos 	<p>biocomparables, por tratarse de productos distintos cada uno, a través de diversas formas. Como por ejemplo: i) el poner siglas que identifiquen que se trata de un biocomparable (por ejemplo en nuestro caso MBB), ii) se obliga el uso de la marca o signo distintivo y citar la fuente, es decir, el laboratorio de origen, iii) se busca que la nomenclatura para distinguir el medicamento biocomparables sea totalmente distinta a la del producto de referencia, iv) entre los productos innovadores y los productos biocomparables en sus equivalentes de los Cuadros Básicos de Insumos para la Salud, se establece una clara distinción para evitar la sustitución automática de estos productos que materialmente son distintos, a fin de evitar daños en la salud pública.</p>

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
			<p>establecidos en el protocolo, los criterios de inclusión y exclusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> 11.9.2.11 El Diseño Experimental, dependerá de la naturaleza del biotecnológico (véase Apéndice Normativo H), según aplique. En caso de requerirse un diseño diferente a éstos, debe justificarlo científicamente. 	
Biocomparabilidad				
<p><i>Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ejercicio de Comparabilidad (Comparability exercise) <i>Head-to-head comparison of a biotherapeutic product with a licensed originator product with the goal to establish similarity in quality, safety, and efficacy. Products should be compared in the same study using the same procedures.</i> 	<p><i>Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) EMA/837805/2011</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>The EMA evaluates biosimilar medicines for authorisation purposes. The Agency's evaluations do not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine. For questions related to switching from one biological medicine to another, patients should speak to their doctor and pharmacist.</i> 	<p><i>Patient Protection and Affordable Care Act. Sec. 7002. Approval pathway for biosimilar biological products.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>'(4) SAFETY STANDARDS FOR DETERMINING INTERCHANGEABILITY- Upon review of an application submitted under this subsection or any supplement to such application, the Secretary shall determine the biological product to be interchangeable with the reference product if the Secretary determines that the information submitted in the</i> 	<p>PROY-NOM-177-SSA1-2013</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> Como se menciona líneas arriba, tomando en cuenta el derecho comparado, es deseable para complementar los requisitos de seguridad y eficacia, que el proyecto requiriera se probara sustitución y alternancia.

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
		<p><i>application (or a supplement to such application) is sufficient to show that—</i></p> <p><i>‘(A) the biological product—</i></p> <p><i>‘(i) is biosimilar to the reference product; and</i></p> <p><i>‘(ii) can be expected to produce the same clinical result as the reference product in any given patient; and</i></p> <p><i>‘(B) for a biological product that is administered more than once to an individual, the risk in terms of safety or diminished efficacy of alternating or switching between use of the biological product and the reference product is not greater than the risk of using the reference product without such alternation or switch.</i></p>	<p>referencias), que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en las propiedades físicas, químicas y biológicas.</p> <p>PROY-NOM-257-SSA1-2013</p> <ul style="list-style-type: none"> 11.3.5 <i>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.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> En la comunidad científica es conocido que cualquier pequeño cambio o variación en una etapa crítica de producción de un biotecnológico puede resultar en cambios de estructura molecular y efectos terapéuticos del producto. <p>Por lo que en este punto 11.3.5 se debe aclarar que estos cambios o modificaciones no deben ser significativos, pues de serlo, se debería tratar como un producto distinto.</p>

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
			<p>PROY-NOM-177-SSA1-2013</p> <ul style="list-style-type: none"> 11.3.3 El medicamento biotecnológico de prueba debe presentar la misma forma farmacéutica, dosis, potencia, mismo mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas que el medicamento biotecnológico de referencia. <p>PROY-NOM-257-SSA1-2013</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.109 Potencia, a la actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada. 	<ul style="list-style-type: none"> En el proyecto NOM-177 se reconoce que el biocomparable debe tener la misma potencia que el producto de referencia, sin embargo, en esta norma no se establece de forma clara cuales son las pruebas para acreditar la misma potencia. <p>En el proyecto de NOM-257 tampoco se establece de forma clara como requisito de registro de biocomparable las pruebas que demuestren que tiene la misma potencia que el de referencia.</p>
Extrapolación de indicaciones				
<i>Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)</i>	<i>Annex Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active</i>	<i>Patient Protection and Affordable Care Act. Sec. 7002. Approval pathway for biosimilar biological</i>	PROY-NOM-257-SSA1-2013	

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<p>10.7 <i>Extrapolation of efficacy and safety data to other clinical indications</i></p> <p><i>If similar efficacy and safety of the SBP and RBP have been demonstrated for a particular clinical indication, extrapolation of these data to other indications of the RBP (not studied in independent clinical studies with the SBP) may be possible if all of the following conditions are fulfilled:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A sensitive clinical test model has been used that is able to detect potential differences between the SBP and the RBP;</i> • <i>The clinically relevant mechanism of action and/or involved receptor(s) are the same; e.g. GH action in different conditions of short stature in children; erythropoiesis-stimulating action of epoetins in different conditions associated with anaemia or for the purpose of autologous blood donation. If the mechanism of action</i> 	<p><i>substance: non-clinical and clinical issues</i></p> <p>4.3 <i>Clinical efficacy studies (...)</i></p> <p><i>Demonstration of the equivalence in the chemotherapy-induced neutropenia model will allow the extrapolation of the results to the other indications of the reference product if the mechanism of action is the same.</i></p> <p><i>Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - Draft</i> 18 November 2010</p> <p>6. Extrapolation of Indications <i>Extrapolation of clinical efficacy and safety data to other indications of the reference mAb, not specifically studied during the clinical development of the biosimilar mAb, is possible based on the overall evidence of biosimilarity provided from the comparability exercise and with adequate justification. If pivotal evidence</i></p>	<p><i>products.</i></p> <p><i>“(I) REQUIRED INFORMATION.— AN APPLICATION SUBMITTED UNDER THIS SUBSECTION SHALL INCLUDE INFORMATION DEMONSTRATING THAT—</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>“(III) the condition or conditions of use prescribed, recommended, or suggested in the labeling proposed for the biological product have been previously approved for the reference product;</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • 5.12.7.1.4 Indicaciones terapéuticas. Las indicaciones terapéuticas solicitadas se deben fundamentar en la información de los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría, con base a los artículos 177-Bis 2, 177-Bis 3 segundo párrafo y 177-BIS-4 del RIS. • 5.12.7.1.5 Un medicamento biotecnológico biocomparable puede ser aprobado para su uso en otras indicaciones clínicas adicionales a las ya aprobadas para el medicamento de referencia, siempre y cuando exista justificación científica aprobada mediante los estudios clínicos, que determine la Secretaría considerando la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos. <p>PROY-NOM-177-SSA1-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En este proyecto de NOM-257, se deja a discrecionalidad del Comité de Moléculas Nuevas los estudios clínicos necesarios para indicaciones clínicas adicionales a las ya aprobadas. <p>Al igual que el comentario respecto del punto 11.9.2.8, en líneas anteriores, es deseable una redacción donde se establezca que los estudios clínicos para nuevas indicaciones deben tener las pruebas de “<i>eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética, toxicología y tolerabilidad</i>”, a menos que se acredite por el solicitante que no son aplicables.</p>

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<p><i>is different or not known a strong scientific rationale and additional data (e.g. “PD fingerprint”, additional clinical data) will be needed;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Safety and immunogenicity of the SBP have been sufficiently characterized and there are no unique/additional safety issues expected for the extrapolated indication(s), for which clinical data on the SBP are not being provided; e.g. immunogenicity data in immunosuppressed patients would not allow extrapolation to an indication in healthy subjects or patients with autoimmune diseases while the reverse would be valid;</i> <i>• If the efficacy trial used a non-inferiority study design and demonstrated acceptable safety and efficacy of the SBP compared to the RBP, the applicant should provide convincing arguments that this finding can be applied to the extrapolated</i> 	<p><i>for biosimilarity is based on PD and for the claimed indications different mechanisms of action are relevant (or uncertainty exists), then Applicants should provide relevant data to cover pharmacodynamics for all claimed clinical indications. Applicants should support such extrapolations with a comprehensive discussion of available literature on the involved antigen receptor(s), and mechanism(s) of action.</i></p> <p><i>If a reference mAb is licensed both as an immunomodulator and as an anticancer (cytotoxic) antibody, the scientific justification as regards extrapolation between the two (or more) indications is more challenging. The basis for such extrapolation forms an extensive quality and non-clinical database, including potency assay(s) and in-vitro assays that cover the functionality of the molecule. The possibility of extrapolating safety including immunogenicity data also requires careful consideration. For the mechanism of action, e.g. the</i></p>		<p>2013</p> <p>6.3 Prueba de bioequivalencia para otras concentraciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> 6.3.1 En caso de que no se comercialice la concentración a comparar del medicamento de referencia, se podrá utilizar una concentración proporcionalmente mayor o menor, siempre y cuando esté definido como referencia y previa consulta a la COFEPRIS. 6.3.2 Para salvaguardar la integridad de los voluntarios participantes en un estudio, la prueba de bioequivalencia se podrá realizar a una dosis diferente a la máxima, cuando se establezca que el uso de la dosis máxima provoca reacciones adversas conocidas, que podrían poner en riesgo la integridad de los voluntarios. Esto debe establecerse claramente en el protocolo y documentarse claramente 	<ul style="list-style-type: none"> En este proyecto de NOM-177, no se hace referencia a los estudios clínicos para hacer modificaciones de dosis o de indicaciones terapéuticas.

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<p><i>indications; e.g. results from a non inferiority trial in an indication where a low dose is used may be difficult to extrapolate to an indication where a higher dose is used, from both efficacy and safety point of view.</i></p> <p><i>If these prerequisites for extrapolation of efficacy and safety data of the SBP to other indication(s) of the RBP are not fulfilled, the manufacturer will need to submit own clinical data to support the desired indication(s).</i></p> <p><i>If extrapolation of results from clinical studies for one indication to one or more different indications is intended, a detailed scientific discussion on the benefit/ risk of such a proposal should be provided based on the above criteria.</i></p>	<p><i>depletion of immune cells, several mechanisms may play a role, and at the present stage of knowledge it cannot be assumed that the same mechanisms of cell depletion are of the same importance in different disease states. Antibody-dependent cytotoxicity (ADCC) appears to be more important in some indications than in others. To provide further evidence about the mechanism of action, it may also be helpful to perform a literature search to identify what is known about potential signalling inhibition by the reference mAb that would not be covered by ADCC/CDC tests, in particular direct induction of apoptosis. This could provide more knowledge on potential read-outs that could be used to support biosimilarity on a molecular level.</i></p>		<p>en el mismo.</p> <p>6.4 Exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> 6.4.1 Para aquellos medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica, se puede realizar estudio de bioequivalencia con una de las concentraciones, siempre y cuando estén consideradas en el medicamento de referencia. Los resultados pueden ser extrapolables para las otras concentraciones, cumpliendo con los siguientes requisitos: 	
Farmacovigilancia				
<p><i>Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)</i></p>	<p><i>Directive 2001/83/EC Volume 9A of the Rules governing medicinal products in the European Union. –</i></p>	<p>FDA's website</p>	<p>PROY-NOM-177-SSA1-2013</p>	

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<ul style="list-style-type: none"> • The manufacturer should submit a safety specification and pharmacovigilance plan at the time of submission of the marketing authorization application. • The principles of pharmacovigilance planning can be found in relevant guidelines such as ICH E2E 11. • The safety specification should describe important identified or potential safety issues for the RBP, the substance class and/or any that are specific for the SBP. • The pharmacovigilance plan should describe the planned postmarketing activities and methods based on the safety specification 11. In some cases, risk minimization measures such as educational material for patients and/or treating 	<p><i>Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use –</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.6 Safety Specification The Safety Specification should be a summary of the important identified risks of a medicinal product, important potential risks, and important missing information. It should also address the populations potentially at risk (where the product is likely to be used), and outstanding safety questions which warrant further investigation to refine understanding of the risk-benefit profile during the post-authorisation period. The Safety Specification is intended to help industry and regulators identify any need for specific data collection and also facilitate the construction of the Pharmacovigilance Plan. • 3.7 Pharmacovigilance Plan According to ICH-E2E, the Pharmacovigilance Plan should be based on the Safety Specification and propose 	<ul style="list-style-type: none"> • The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 gave FDA the authority to require a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) from manufacturers to ensure that the benefits of a drug or biological product outweigh its risks. 	<ul style="list-style-type: none"> • 11.9.1.3 La farmacovigilancia, debe cubrir los requisitos establecidos en Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 (véase numeral 3.12 del capítulo de referencias). • 11.9.2.13 Durante la realización del estudio debe haber vigilancia médica, de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y las características del biotecnológico en estudio, así como un Plan de Manejo de Contingencias de acuerdo a la Norma correspondiente. <p>PROY-NOM-257-SSA1-2013</p> <p>5.12.2.1.4 Medicamentos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A fin de asegurar la

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<p><i>physicians may enhance the safe use of the SBP.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Any specific safety monitoring imposed on the RBP or product class should be incorporated into the pharmacovigilance plan for the SBP, unless a compelling justification can be provided to show that this is not necessary. Moreover, potential additional risks identified during the review of the data obtained with the SBP should be subject to further safety monitoring (e.g. increased immunogenicity that might result from a difference in the glycosylation profile).</i> • <i>Post-marketing safety reports should include all information on product tolerability received by the marketing authorization holder. The safety information must be evaluated in a scientific manner and should include evaluation of the frequency and causality of adverse events.</i> 	<p><i>actions to address the safety concerns identified. Early discussions between Competent Authorities and the Applicant or Marketing Authorisation Holder are recommended to identify whether, and which, additional pharmacovigilance activities are needed. It is important to note that only a proportion of risks are likely to be foreseeable and the Pharmacovigilance Plan will not replace but rather complement the procedures currently used to detect safety signals.</i></p>		<p>biotecnológicos innovadores.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.12.6.3.9 Programa de farmacovigilancia intensiva. De acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito con el numeral 7.2.1 de la presente Norma. <p>5.12.7 Medicamentos biotecnológicos biocomparables.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5.12.7.6 Programa de farmacovigilancia intensiva de acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito. <p>7. Renovación de Registro Sanitario de Medicamentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7.2.4.3 Módulo III - Farmacovigilancia. Véase numeral 7.2.1.3. <p>Informe de Farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Deberá cumplir con lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012</p>	<p>trazabilidad de los biocomparables y diferenciar sus efectos de los innovadores, en este proyecto de NOM-257, sería deseable aclarar que los reportes de efectos adversos deben contener, además, el nombre comercial (marca), el nombre del fabricante, número de lote y país de origen.</p>

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Manufacturers should ensure that, at the time of the marketing authorization, they have in place an appropriate pharmacovigilance system including the services of a qualified person responsible for monitoring pharmacovigilance and the necessary means for the notification of adverse reactions that occur in any of the countries where the product is marketed.</i> • <i>After the marketing authorization is granted, it is the responsibility of the NRA to closely monitor the compliance of manufacturers with their marketing commitments, where appropriate, and particularly with their pharmacovigilance obligations (as previously described).</i> • <i>In addition, as for all biotherapeutics, an adequate system is necessary to ensure specific identification of the SBPs (i.e. traceability).</i> • <i>The NRA shall provide a</i> 			(Véase numeral 2.5).	

Organización Mundial de la Salud	Comunidad Europea (EMA)	Estados Unidos de Norteamérica (FDA)	México – Proyectos de NOM	Observaciones a los Proyectos de NOM
<p><i>legal framework for proper pharmacovigilance surveillance and ensure the ability to identify any biotherapeutics marketed in their territory which is the subject of adverse reaction reports. This implies that an adverse reaction report for any biotherapeutic should include, in addition to the International Nonproprietary Names (INN) 12, other important indicators such as proprietary (brand) name, manufacturer's name, lot number and country of origin.</i></p>				

Sistema de vinculación			
Reglamento de Insumos para la Salud	Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial	PROY-NOM-257-SSA1-2013	Observaciones
<p>ARTÍCULO 167-bis. El solicitante del registro de un medicamento alopático deberá anexar a la solicitud la documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.</p> <p>Alternativamente, y de acuerdo con el listado de productos establecidos en el artículo 47 bis del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial, podrá manifestar, bajo protesta de decir verdad, que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes respecto a la sustancia o ingrediente activo objeto de la solicitud. En este supuesto, la Secretaría pedirá de inmediato la cooperación técnica del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial para que, dentro del ámbito de su competencia, éste determine a más tardar dentro de los diez días hábiles posteriores a la recepción de la petición, si se invaden derechos de patente vigentes. En caso de que el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial concluya que existen patentes vigentes sobre la sustancia o ingrediente activo de las que el solicitante no sea titular o licenciataria, lo informará a la Secretaría</p>	<p>ARTICULO 47 BIS. Tratándose de patentes otorgadas a medicamentos alopáticos, el Instituto publicará en la Gaceta, y pondrá a disposición del público un listado de productos que deban ser objeto de protección industrial de acuerdo con la sustancia o ingrediente activo, el cual precisará la vigencia de la patente respectiva.</p> <p>Este listado contendrá la correspondencia entre la denominación genérica e identidad farmacéutica de la sustancia o ingrediente activo y su nomenclatura o forma de identificación en la patente, la cual deberá realizarse conforme al nombre reconocido internacionalmente.</p> <p>El listado a que se refiere este artículo no contendrá patentes que protejan procesos de producción o de formulación de medicamentos.</p> <p>En caso de existir controversia respecto de la titularidad de la patente de la sustancia o principio activo, los interesados podrán someterse, de común acuerdo, a un arbitraje, en los términos de la legislación mercantil.</p>	<p>5.4 Nuevos Registros/Moléculas Nuevas.</p> <p>5.4.1.10 Información de la patente del fármaco.</p> <p>5.4.1.10.1 Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciataria de la patente, según lo establece el artículo 167-bis del RIS.</p> <p>5.5 Nuevos Registros/Medicamentos Genéricos.</p> <p>5.5.1.13 Información de la patente del fármaco.</p> <p>5.5.1.14 Documento inscrito ante el IMPI que compruebe que la patente del medicamento no se encuentra vigente o que es el licenciataria de la patente.</p> <p>5.5.1.15 Escrito avalado por las firmas del Responsable Sanitario y del Representante Legal, mediante el cual bajo protesta de decir verdad afirmen que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes respecto al principio activo objeto de la solicitud.</p> <p>5.6 Moléculas Nuevas/Vacunas.</p> <p>5.6.3.11 Información de la patente del fármaco. Documento inscrito ante el IMPI,</p>	<p>Existe una redacción diferente en estos puntos del Proyecto de NOM 257, para solicitar se acrediten la titularidad o licencia sobre los derechos exclusivos derivados de la patente que reivindica el medicamento que se pretende registrar.</p> <p>Existe ya un sistema de vinculación para evitar el otorgamiento de registros sanitarios en violación a los derechos derivados de una patente. Sugerimos una homologación en la redacción de estos puntos, como un sistema único de vinculación de patentes de medicamentos, que inclusive podría tener una vinculación adicional con el Cuadro Básico de Medicamentos. Principalmente en el sentido de que la innovación NO termina con el principio activo, ya que hay un gran número de invenciones que merecen la protección del sistema de vinculación, como lo son formulaciones, combinaciones, usos y formas farmacéuticas, tanto en materia de productos químicos y como biotecnológicos, protección que de ninguna manera puede estar limitada al principio activo.</p>

<p>para que ésta prevenga al solicitante con el objeto de que demuestre que es titular de la patente o que cuenta con la licencia respectiva, dentro del plazo que determine la Secretaría y que no podrá ser menor a cinco días hábiles contados a partir de que haya surtido efectos la notificación. En el supuesto de que el solicitante no subsane la omisión, la Secretaría desechará la solicitud e informará al solicitante los motivos de esta determinación para que, en su caso, los dirima ante la autoridad competente. La falta de respuesta del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial dentro del plazo señalado se entenderá en sentido favorable al solicitante.</p> <p>Sin perjuicio de lo establecido en los dos párrafos anteriores, se podrá solicitar el registro de un genérico respecto de un medicamento cuya sustancia o ingrediente activo esté protegida por una patente, con el fin de realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondientes, dentro de los tres años anteriores al vencimiento de la patente. En este caso, el registro sanitario se otorgará solamente al concluir la vigencia de la patente.</p> <p>La información a que se refieren los artículos 167 y 167 bis de este Reglamento que tenga el carácter de confidencial o reservada de conformidad con lo establecido en los tratados internacionales de los que México sea parte y con las demás disposiciones legales aplicables,</p>		<p>que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciario de la patente, según lo establece el artículo 167-bis del RIS.</p> <p>5.7 Hemoderivados.</p> <p>5.7.1.12 Información de la patente del fármaco.</p> <p>5.7.1.12.1 Documento inscrito ante el IMPI, que compruebe que la patente del medicamento se encuentra vigente o que es el licenciario de la patente.</p> <p>5.8 Medicamentos huérfanos.</p> <p>5.8.1.1.3.17 Información de la patente del fármaco (s) de síntesis química, origen biológico o biofármaco (s), si procede: Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo, inscrita en el IMPI, o licencia de explotación, inscrita en el IMPI, o carta bajo propuesta de decir verdad, que cumple con las disposiciones aplicables en materia de patentes respecto a la sustancia o ingrediente activo objeto de su solicitud. En caso de ser la casa matriz en el extranjero la titular de la patente en México y la filial que solicita el registro tenga diferencia en la razón, deberá presentar licencia de explotación, inscrita ante el IMPI a favor del establecimiento en México.</p> <p>5.12.2 Medicamentos biotecnológicos.</p> <p>5.12.2.1.1 Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la</p>	
--	--	---	--

<p>estará protegida contra toda divulgación a otros particulares.</p> <p>ARTÍCULO 177 Bis 2. Para obtener el registro sanitario de medicamentos biotecnológicos biocomparables se requiere presentar solicitud en el formato oficial, que para tal efecto se publique en el Diario Oficial de la Federación, a la que se anexará la documentación contenida en las fracciones I a IX del artículo 177 y los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría como estudios de biocomparabilidad, estudios de inmunogenicidad y reportes de eventos adversos, y otros que la Secretaría determine, previa opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, los cuales se harán del conocimiento de los interesados mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación.</p> <p>Una vez que un medicamento biotecnológico biocomparable haya demostrado su biocomparabilidad, le serán autorizadas las indicaciones que tenga aprobadas el medicamento biotecnológico de referencia, siempre y cuando el medicamento biotecnológico biocomparable se presente en la misma forma farmacéutica y dosis que el biotecnológico de referencia y que dichas indicaciones compartan el mismo mecanismo de acción o que el medicamento biotecnológico</p>		<p>sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el IMPI, conforme a lo establecido en el artículo 167-Bis y 177-Bis 2 último párrafo del RIS.</p> <p>6.18 Modificación por inclusión de COMBOS.</p> <p>6.18.12 El solicitante debe demostrar que la combinación que propone no infringe la propiedad intelectual de la combinación en dosis fija que exista, presentando la información documental que soporte la no invasión de la patente, por el IMPI.</p>	
--	--	--	--

<p>biocomparable presente el mismo efecto farmacodinámico, ya sea de acuerdo a lo publicado por el de referencia, o en su caso de acuerdo a la experiencia clínica y evidencia científica disponible. Lo anterior sin perjuicio de lo dispuesto en los tratados internacionales de los que México sea parte.</p> <p>Para efectos del párrafo anterior, la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, determinará las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables.</p> <p>Sin perjuicio de lo establecido en los párrafos anteriores, se podrá solicitar el registro de un medicamento biocomparable respecto de un medicamento biotecnológico protegido por una patente, con el fin de realizar los estudios, pruebas y producción experimental correspondientes, dentro de los ocho años anteriores al vencimiento de la patente. En cuyo caso, el registro sanitario se otorgará solamente al concluir la vigencia de la patente.</p>			
--	--	--	--