

**FW: Comentarios BIO del PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012**

Meredith Fensom [mfensom@bio.org]

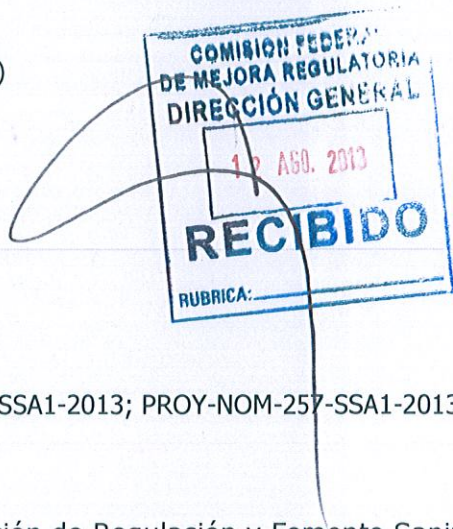
Enviado el: lunes, 12 de agosto de 2013 09:58 a.m.

Hasta: Cofemer Cofemer

JCR-LAR  
001302984

FYI...

Meredith Fensom  
Director, International Affairs  
Biotechnology Industry Organization (BIO)  
Tel. +1-202-962-6694  
Cel. +1-202-213-9654  
mfensom@bio.org  
www.bio.org



**From:** Meredith Fensom  
**Sent:** Wednesday, July 03, 2013 9:33 PM  
**To:** rfs@cofepris.gob.mx  
**Cc:** Meredith Fensom  
**Subject:** Comentarios BIO del PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012

3 de julio de 2013  
Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario  
Oklahoma Número 14  
Planta Baja, Colonia Nápoles  
Código Postal 03810  
México, D.F.

**Re: 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 Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013: Autorización de medicamentos, registro, prorroga y modificaciones; Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012.**

Estimado Señor/Señora:

La Organización de la Industria Biotecnológica [Biotechnology Industry Organization] (BIO, por sus siglas en inglés) agradece al Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, Mikel Andoni Arriola Peñalosa, por la oportunidad para presentar comentarios al *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013*, al *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013*, y a la *Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012*.

BIO representa más de 1,100 compañías de biotecnología, instituciones académicas, centros estatales de biotecnología y organizaciones relacionadas en los Estados Unidos y en más de 30 naciones. Los miembros de BIO participan en la investigación y desarrollo productos de biotecnología innovadores del cuidado de la salud, agrícola, industrial y del medio ambiente, de este modo amplían los límites de la ciencia para beneficio de la humanidad proporcionando un mejor cuidado de la salud, una agricultura mejorada y un medio ambiente más limpio y seguro.



Como el gobierno mexicano pretende establecer un camino para comercializar productos biológicos biosimilares, BIO ofrece las siguientes consideraciones importantes para garantizar la seguridad del paciente, así como la innovación continua en las ciencias de la vida.

### **A. Reconocimiento de las diferencias científicas entre los medicamentos tradicionales y biológicos**

Los biológicos son medicinas complejas que se fabrican con organismos vivos. Estos medicamentos son diferentes y mucho más complejos que la mayoría de los medicamentos químicos tradicionales de pequeñas moléculas e incluyen muchas de las más recientes terapias médicas descubiertas para enfermedades graves que amenazan la vida. Los biológicos, debido a su tamaño y complejidad, en general, no pueden caracterizarse científicamente en el mismo grado que los medicamentos químicos

tradicionales de moléculas pequeñas. Cualquier camino para la aprobación de los biológicos biosimilares deben proteger la seguridad del paciente, reconocer las diferencias entre los medicamentos tradicionales de moléculas pequeñas y los biológicos, y preservar los incentivos para la innovación. Cabe señalar, que el término "biocomparabilidad" generalmente se asocia con estudios de control de calidad internos llevados a cabo por fabricantes de biológicos, con el fin de garantizar la fidelidad de sus productos después de los cambios de procesos de fabricación. Por tanto, para evitar confusiones, BIO alienta al gobierno mexicano para que adopte la convención internacional y se refiera a los biológicos como "biosimilares" en vez de "biocomparables".

### **B. Protección de la seguridad del paciente mediante el requerimiento de un paquete reforzado con datos analíticos, no clínicos y clínicos para los biosimilares.**

Los pacientes no deberían aceptar mayores riesgos ni dudas al usar un producto biosimilar en vez de un producto innovador. En consecuencia, la aprobación de los biosimilares debe basarse en los mismos estándares rigurosos de seguridad, pureza y potencia aplicados para las aprobaciones de productos biotecnológicos innovadores. Es importante señalar que los métodos usados para mostrar que un medicamento tradicional de molécula pequeña son los mismos como otros son diferentes e insuficientes para los biológicos. Las versiones de un producto biológico hecho por fabricantes diferentes debe evaluarse caso por caso, ya que pueden diferir unos de otros en algunos aspectos. Debe consultarse de la Conferencia Internacional para Armonización (ICH) el documento Q5E *Comparabilidad de Productos Biotecnológicos* /*Biológicos sujetos a cambios en sus procesos de fabricación*, los métodos usados por innovadores para demostrar la seguridad continua y la eficacia después de un cambio de proceso de fabricación son insuficientes para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un biosimilar hecho por un fabricante diferente que usa un proceso diferente. Como lo han demostrado las experiencias de las compañías innovadoras respecto de los productos pioneros de biotecnología, para el producto pequeño o para la fabricación es posible encontrar diferencias en los biológicos que den como resultado diferencias importantes en la seguridad y/o eficacia. Los estudios clínicos prueban y los datos son fundamentales para evaluar y demostrar la seguridad y la eficacia de los biosimilares y se debe hacer producto por producto. En particular, es necesaria la prueba de inmunogenia para evitar que los pacientes corran riesgos de efectos adversos por las reacciones inmunes.

### **C. Etiquetación clara de los productos biosimilares para informar a los pacientes y a los médicos**

Los requisitos de etiquetación para biosimilares deben fluir desde la premisa fundamental de



estos productos, que serán similares, pero no los mismos como sus productos de referencia. Es fundamental que los atributos únicos de los biosimilares, incluyendo los datos clínicos y de seguridad de post-comercialización generados específicamente para los productos biosimilares se deben reflejar claramente en la

Comentarios BIO del PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012  
DOF: 06/05/2013 & DOF: 20/09/2012 3 de julio de 2013 Página 2 de 5

etiquetación. La etiquetación que no identifica claramente las diferencias entre un producto de referencia y un biosimilar podría desorientar a los médicos y a los pacientes. La etiquetación debe incluir un aviso estándar que en forma destacada señale los riesgos de sustituir o alternar productos innovadores y biosimilares. La etiquetación de un producto biosimilar debería señalar cuáles indicaciones han sido aprobadas y cuáles no en un lenguaje claro que el usuario pueda entender. La identificación de las indicaciones reales estudiadas proporcionarán una herramienta adicional para informar a los médicos las selecciones de productos biológicos y prevenir una sustitución no segura.

#### **D. Asignar a todos los biológicos las denominaciones comunes para facilitar la vigilancia post-comercialización**

Los biosimilares también deben evaluarse adecuadamente mediante vigilancia reforzada y de post-comercialización (farmacovigilancia), así como con estudios clínicos de post-comercialización y registros, según sea necesario. Por tanto, a los biosimilares deben asignarse denominaciones comunes internacionales que sean distinguibles de las asignadas a las versiones de fabricación de productos innovadores u otros biosimilares. Asignar nombres idénticos a los productos que no son los mismos podrían confundir y desorientar a los pacientes, a los médicos y a los farmacéuticos; podría dar como resultado una sustitución inadvertida de los productos, y sería difícil rastrear rápidamente y abordar los efectos adversos que puedan atribuirse ya sea a los productos innovadores o a los biosimilares.

#### **E. Prohibición de la sustitución de biosimilares en el punto de venta**

Los productos biológicos biosimilares serán terapias que son similares a, pero no son las mismas que una terapia innovadora. Sin datos adicionales, estudios reforzados y de post-comercialización que den una expectativa razonable de que un producto biosimilar producirá el mismo resultado clínico que el producto de referencia en un paciente, el criterio de aprobación para la biosimilaridad no se ajusta a los altos estándares necesarios para proporcionar con seguridad la sustitución para el producto innovador en el punto de venta. El médico tratante está en la mejor posición para evaluar el historial del tratamiento del paciente y las opciones, y entonces es importante para el médico tratante poder designar exactamente qué producto cree que se le debe administrar al paciente. Las determinaciones del producto deberían incluir los valores y las preferencias del paciente después de una conversación informada de los riesgos, beneficios y dudas de los productos biosimilares.

#### **F. Preservar los incentivos para la innovación**

Es fundamental que el camino en México para los biosimilares incluyan protecciones significativas contra el uso desleal de referencia de la propiedad intelectual de los fabricantes del producto y de los expedientes reglamentarios. Dichas protecciones preservan los incentivos para investigar, desarrollar, fabricar y lanzar en México nuevas terapias innovadoras y curas para pacientes que sufren de condiciones graves, que amenazan la vida y para satisfacer las necesidades médicas no cubiertas, así como también para desarrollar y garantizar la aprobación de nuevas indicaciones para esos

Comentarios BIO del PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012



productos. La protección de la propiedad intelectual y los datos reglamentarios también ayudarán a incrementar la seguridad del paciente y el acceso a biológicos nuevos. En particular, BIO sugiere a México que aclare que:

- **La exclusividad esencial se le proporcionará a los innovadores de los datos reglamentarios para promover el desarrollo y la comercialización de nuevas medicinas.** La eficacia de los incentivos de la propiedad intelectual que existen actualmente para desarrollar productos farmacéuticos biológicos nuevos está vinculada a los sistemas reglamentarios que rigen estos productos. Los datos de exclusividad promueven el desarrollo y la comercialización de nuevas medicinas alentando a las compañías innovadoras a llevar a cabo estudios seguros y eficaces de nuevos productos de manera que puedan comercializarse para tratar a los pacientes. Los datos de exclusividad generalmente se implementan no permitiendo la aprobación de un producto derivado, tal como un genérico o biosimilar, que se apoya en los datos proporcionados mediante un producto de referencia hasta el final del plazo de protección vigente. La exclusividad de datos la implementan las autoridades sanitarias, una vez que la información del innovador tiene derecho a la protección, ofrece al innovador certidumbre y posibilidad respecto de la exclusividad en el mercado. En los Estados Unidos los productos biosimilares no pueden ser aprobados sino 12 años después de que el producto biológico innovador fue aprobado.
- **El camino del biosimilar respetará la propiedad intelectual de los innovadores y otros derechos.** Los biosimilares debería aprobarse en México solamente después de todas las protecciones, incluyendo los datos reglamentarios (véase antes) y las protecciones de patentes, ya no estén disponibles para los productos innovadores aprobados. A este respecto, cualquier camino del biosimilar debería garantizar que un innovador recibe notificación adecuada de una solicitud mencionando su producto o sus datos, de modo que cualquier impugnación jurídica que suponga que el producto similar puede ser materia de litigio inmediato y antes de la aprobación de la comercialización del biosimilar. Cualquier camino del biosimilar también debería respetar totalmente las protecciones del secreto comercial para algunos datos innovadores seguros (tales como química, fabricación y datos de control requeridos como parte del procesos de aprobación del nuevo producto biológico) y no permitir el uso de esa información con la finalidad de aprobar productos biosimilares.
- **Los productos biológicos de referencia solamente deberían ser los aprobados mediante la presentación de un expediente reglamentario completo.** Ningún biosimilar debería considerarse como un producto biológico de referencia (RBP).
- **Si un producto de referencia importante se aprueba en México, a un solicitante de biosimilar no se le debería permitir que eluda la propiedad intelectual o los datos reglamentarios de protección mediante referencia a un producto extranjero aprobado.** Cuando hay un producto innovador importante nacional aprobado que sirva como RBP, el solicitante de biosimilar

Comentarios BIO del PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012  
DOF: 06/05/2013 & DOF: 20/09/2012 3 de julio de 2013 Página 4 de 5

Comentarios BIO del PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012  
DOF: 06/05/2013 & DOF: 20/09/2012 3 de julio de 2013 Página 5 de 5

--

--



July 3<sup>rd</sup>, 2013

Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario

Oklahoma Número 14

Planta Baja, Colonia Nápoles

Código Postal 03810

México, D.F.

**Re: 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 Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013: Autorización de medicamentos, registro, prorroga y modificaciones; Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012.**

Dear Sir/Madam:

The Biotechnology Industry Organization (BIO) thanks El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, Mikel Andoni Arriola Peñalosa, for the opportunity to submit comments on the *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013*, the *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013*, and the *Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012*.

BIO represents more than 1,100 biotechnology companies, academic institutions, state biotechnology centers and related organizations across the United States and in more than 30 other nations. BIO members are involved in the research and development of innovative healthcare, agricultural, industrial and environmental biotechnology products, thereby expanding the boundaries of science to benefit humanity by providing better healthcare, enhanced agriculture, and a cleaner and safer environment. As the Mexican government looks to establish a pathway to market for biosimilar biological products, BIO offers the following important considerations to ensure patient safety, as well as continued innovation in the life sciences.

#### **A. Recognize Scientific Differences Between Traditional Drugs and Biologics**

Biologics are complex medicines that are manufactured using living organisms. These drugs are different and far more complex than most traditional small-molecule chemical drugs and include many of the latest breakthrough medical therapies for serious and life-threatening illnesses. Due to their size and complexity, biologics generally cannot be scientifically characterized to the same degree as traditional small-molecule chemical drugs. Any pathway for the approval of biosimilar biologics must protect patient safety, recognize the differences between traditional small-molecule drugs and biologics, and

preserve incentives for innovation. Please note that the term "biocomparability" is generally associated with internal quality control studies performed by manufacturers of biologics in order to ensure the fidelity of their products after manufacturing process changes. Therefore, to avoid confusion, BIO encourages the Mexican government to adopt international convention and refer to follow-on biologics as "biosimilars" rather than "biocomparables."

#### **B. Protect Patient Safety by Requiring a Robust Package of Analytical, Nonclinical, and Clinical Data for Biosimilars**

Patients should not have to accept greater risks or uncertainties using a biosimilar product rather than an innovator's product. Accordingly, approval of biosimilars must be based on the same rigorous standards of safety, purity, and potency applied for the approvals of innovator



biotechnology products. It is important to note that the methods used to show that one traditional small-molecule drug is the same as another are different from, and insufficient for, biologics. Versions of a biological product made by different manufacturers must be evaluated on a case-by-case basis, because they will differ from each other in certain respects. While International Conference on Harmonisation (ICH) document Q5E *Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process* may be consulted, the methods used by innovators to demonstrate continued safety and effectiveness after a manufacturing process change are insufficient to demonstrate quality, safety, and effectiveness of a biosimilar made by a different manufacturer using a different process. As innovator companies' experiences with respect to pioneer biotechnology products have shown, it is possible for small product or manufacturing differences in biologics to result in significant safety and/or effectiveness differences. Clinical trial evidence and data are fundamental for evaluating and demonstrating the safety and effectiveness of biosimilars and must be conducted on a product-by-product basis. In particular, immunogenicity testing is necessary to avoid putting patients at risk of adverse effects from immune reactions.

### **C. Clearly Label Biosimilar Products to Inform Patients and Physicians**

The labeling requirements for biosimilars should flow from the fundamental premise of these products – that they will be similar to, but not the same as, their reference products. It is critical that the unique attributes of biosimilars, including the clinical and post-marketing safety data generated specifically for the biosimilar products, be clearly reflected in the labeling.

Labeling that does not clearly identify the differences between a reference product and a biosimilar could be misleading to prescribers and patients.

The labeling should include a prominently-displayed, standard warning regarding the risks of substituting or alternating innovator and biosimilar products. The labeling of the biosimilar product should state which indications have been approved and which have not in clear language that a user can understand and locate. Identification of the actual indication(s) studied will provide an additional tool to inform prescribers' selections of biological products and prevent unsafe substitution.

BIO Comments on PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012  
DOF: 06/05/2013 & DOF: 20/09/2012 July 3, 2013 Page 2 of 5

### **D. Assign All Biologics Unique Non-Proprietary Names to Facilitate Post-Market Surveillance**

Biosimilars must also be properly evaluated through robust, global post-marketing surveillance (pharmacovigilance), as well as post-marketing clinical studies and registries, as needed. Biosimilars should, therefore, be assigned international non-proprietary names (INNs) that are readily distinguishable from that assigned to the innovator's or another biosimilar manufacturer's versions of the products. Assigning identical names to products that are not the same would be confusing and misleading to patients, physicians, and pharmacists; could result in inadvertent substitution of the products; and would make it difficult to quickly trace and address adverse events that may be attributable to either the innovator or the biosimilar products.

### **E. Prohibit Substitution of Biosimilars at the Point of Dispensation**

Biosimilar biologic products will be therapies that are similar to, but not the same as, an innovator therapy. Without additional, robust clinical and post-marketing data that provide a reasonable expectation that the biosimilar product will produce the same clinical result as the reference product in any given patient, the approval criteria for biosimilarity do not meet the heightened standards necessary to safely enable substitution for the innovator product at the point of dispensation. The prescribing physician is in the best position to evaluate a patient's treatment history and options, and thus it is important for the treating physician to be able to designate exactly which product he/she believes should be dispensed to the patient. Product



determinations should include a patient's values and preferences following informed discussion of the biosimilar product's risks, benefits, and uncertainties.

#### **F. Preserve Incentives for Innovation**

It is critical that Mexico's pathway for biosimilars includes meaningful protections against unfair use of reference product-manufacturers' intellectual property (IP) and regulatory dossiers. Such protections preserve incentives to research, develop, manufacture, and launch in Mexico new innovative therapies and cures for patients suffering from serious, life-threatening conditions and unmet medical needs, as well as to develop and secure approval of new indications for such products. Protecting IP and regulatory data will also help to enhance patient safety and access to novel biologics in Mexico. In particular, BIO urges Mexico to clarify that –

- ***Substantial exclusivity will be provided to innovators' regulatory data to promote the development and commercialization of new medicines.*** The effectiveness of the intellectual property incentives that exist today for developing new biological pharmaceutical products is linked to the regulatory systems that govern these products. Data exclusivity promotes the development and commercialization of new medicines by encouraging innovative companies to conduct safety and efficacy studies on new products so that they can be brought to the market to treat patients. Data exclusivity is generally implemented by not permitting the approval of a follow-on product, such as a generic or a biosimilar,

BIO Comments on PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012  
DOF: 06/05/2013 & DOF: 20/09/2012 July 3, 2013 Page 3 of 5

that relies upon the data provided by a reference product until the end of the applicable protection term. Because data exclusivity is implemented by the health authorities, once an innovator's information is entitled to protection, it offers the innovator certainty and predictability regarding exclusivity in the marketplace. In the United States, biosimilar products cannot be approved until 12 years after the innovative biological product was approved.

- ***The biosimilar pathway will respect innovators' intellectual property and other legal rights.*** Biosimilars should only be approved in Mexico after all protections, including regulatory data (see above) and patent protections, are no longer available for the approved innovator product. In this regard, any biosimilar pathway should ensure that an innovator receives adequate notice of an application referencing its product or its data, so that any legal challenge involving the biosimilar product can be litigated promptly and prior to marketing approval of the biosimilar. Any biosimilar pathway also should fully respect existing trade secret protections for certain innovator data (such as chemistry, manufacturing and control data required as part of the new biological product approval process) and not permit the use of such information for the purpose of approving biosimilar products.
- ***Reference Biologic Products should only be those approved through the submission of a full regulatory dossier.*** No biosimilar should be considered as a reference biologic product (RBP).

- ***If a relevant reference product is approved in Mexico, a biosimilar applicant should not be permitted to circumvent Mexican IP or regulatory data protection by referencing a foreign-approved product instead.*** Where there is a relevant domestically-approved innovator product to serve as the RBP, the biosimilar applicant must either use that as its reference product or scientifically justify the relevance of a foreign-approved RBP to that original Mexican-approved innovator product, consistent with generally



accepted international standards. In either case, it is critical that the regulatory data and IP protection of the domestically-approved innovator product be respected in order for Mexico's overall biologics regulation scheme to maintain the incentives necessary for innovators to seek approval of and launch novel medicines in the Mexican market.

BIO Comments on PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012  
DOF: 06/05/2013 & DOF: 20/09/2012 July 3, 2013 Page 4 of 5

BIO Comments on PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; & NOM-EM-001-SSA1-2012  
DOF: 06/05/2013 & DOF: 20/09/2012 July 3, 2013 Page 5 of 5

**CONCLUSION:**

BIO appreciates this opportunity to comment on PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; and NOM-EM-001-SSA1-2012. We would be pleased to provide further input or clarification of our comments, as needed.

Respectfully submitted,  
Joseph Damond  
Senior Vice President, International Affairs  
Biotechnology Industry Organization (BIO)

--

Meredith Fensom  
Director, International Affairs  
Biotechnology Industry Organization (BIO)  
Tel. +1-202-962-6694  
Cel. +1-202-213-9654  
[mfensom@bio.org](mailto:mfensom@bio.org)  
[www.bio.org](http://www.bio.org)





3 de julio de 2013

Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario  
Oklahoma Número 14  
Planta Baja, Colonia Nápoles  
Código Postal 03810  
México, D.F.

**Re: 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 Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013: Autorización de medicamentos, registro, prórroga y modificaciones; Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012.**

Estimado Señor/Señora:

La Organización de la Industria Biotecnológica [Biotechnology Industry Organization] (BIO, por sus siglas en inglés) agradece al Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, Mikel Andoni Arriola Peñalosa, por la oportunidad para presentar comentarios al *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013*, al *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013*, y a la *Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012*.

BIO representa más de 1,100 compañías de biotecnología, instituciones académicas, centros estatales de biotecnología y organizaciones relacionadas en los Estados Unidos y en más de 30 naciones. Los miembros de BIO participan en la investigación y desarrollo productos de biotecnología innovadores del cuidado de la salud, agrícola, industrial y del medio ambiente, de este modo amplían los límites de la ciencia para beneficio de la humanidad proporcionando un mejor cuidado de la salud, una agricultura mejorada y un medio ambiente más limpio y seguro. Como el gobierno mexicano pretende establecer un camino para comercializar productos biológicos biosimilares, BIO ofrece las siguientes consideraciones importantes para garantizar la seguridad del paciente, así como la innovación continua en las ciencias de la vida.

#### **A. Reconocimiento de las diferencias científicas entre los medicamentos tradicionales y biológicos**

Los biológicos son medicinas complejas que se fabrican con organismos vivos. Estos medicamentos son diferentes y mucho más complejos que la mayoría de los medicamentos químicos tradicionales de pequeñas moléculas e incluyen muchas de las más recientes terapias médicas descubiertas para enfermedades graves que amenazan la vida. Los biológicos, debido a su tamaño y complejidad, en general, no pueden caracterizarse científicamente en el mismo grado que los medicamentos químicos





tradicionales de moléculas pequeñas. Cualquier camino para la aprobación de los biológicos biosimilares deben proteger la seguridad del paciente, reconocer las diferencias entre los medicamentos tradicionales de moléculas pequeñas y los biológicos, y preservar los incentivos para la innovación. Cabe señalar, que el término "biocomparabilidad" generalmente se asocia con estudios de control de calidad internos llevados a cabo por fabricantes de biológicos, con el fin de garantizar la fidelidad de sus productos después de los cambios de procesos de fabricación. Por tanto, para evitar confusiones, BIO alienta al gobierno mexicano para que adopte la convención internacional y se refiera a los biológicos como "biosimilares" en vez de "biocomparables".

#### **B. Protección de la seguridad del paciente mediante el requerimiento de un paquete reforzado con datos analíticos, no clínicos y clínicos para los biosimilares.**

Los pacientes no deberían aceptar mayores riesgos ni dudas al usar un producto biosimilar en vez de un producto innovador. En consecuencia, la aprobación de los biosimilares debe basarse en los mismos estándares rigurosos de seguridad, pureza y potencia aplicados para las aprobaciones de productos biotecnológicos innovadores. Es importante señalar que los métodos usados para mostrar que un medicamento tradicional de molécula pequeña son los mismos como otros son diferentes e insuficientes para los biológicos. Las versiones de un producto biológico hecho por fabricantes diferentes debe evaluarse caso por caso, ya que pueden diferir unos de otros en algunos aspectos. Debe consultarse de la Conferencia Internacional para Armonización (ICH) el documento Q5E *Comparabilidad de Productos Biotecnológicos /Biológicos sujetos a cambios en sus procesos de fabricación*, los métodos usados por innovadores para demostrar la seguridad continua y la eficacia después de un cambio de proceso de fabricación son insuficientes para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de un biosimilar hecho por un fabricante diferente que usa un proceso diferente. Como lo han demostrado las experiencias de las compañías innovadoras respecto de los productos pioneros de biotecnología, para el producto pequeño o para la fabricación es posible encontrar diferencias en los biológicos que den como resultado diferencias importantes en la seguridad y/o eficacia. Los estudios clínicos prueban y los datos son fundamentales para evaluar y demostrar la seguridad y la eficacia de los biosimilares y se debe hacer producto por producto. En particular, es necesaria la prueba de inmunogenia para evitar que los pacientes corran riesgos de efectos adversos por las reacciones inmunes.

#### **C. Etiquetación clara de los productos biosimilares para informar a los pacientes y a los médicos**

Los requisitos de etiquetación para biosimilares deben fluir desde la premisa fundamental de estos productos, que serán similares, pero no los mismos como sus productos de referencia. Es fundamental que los atributos únicos de los biosimilares, incluyendo los datos clínicos y de seguridad de post-comercialización generados específicamente para los productos biosimilares se deben reflejar claramente en la





etiquetación. La etiquetación que no identifica claramente las diferencias entre un producto de referencia y un biosimilar podría desorientar a los médicos y a los pacientes. La etiquetación debe incluir un aviso estándar que en forma destacada señale los riesgos de sustituir o alternar productos innovadores y biosimilares. La etiquetación de un producto biosimilar debería señalar cuáles indicaciones han sido aprobadas y cuáles no en un lenguaje claro que el usuario pueda entender. La identificación de las indicaciones reales estudiadas proporcionarán una herramienta adicional para informar a los médicos las selecciones de productos biológicos y prevenir una sustitución no segura.

#### **D. Asignar a todos los biológicos las denominaciones comunes para facilitar la vigilancia post-comercialización**

Los biosimilares también deben evaluarse adecuadamente mediante vigilancia reforzada y de post-comercialización (farmacovigilancia), así como con estudios clínicos de post-comercialización y registros, según sea necesario. Por tanto, a los biosimilares deben asignarse denominaciones comunes internacionales que sean distinguibles de las asignadas a las versiones de fabricación de productos innovadores u otros biosimilares. Asignar nombres idénticos a los productos que no son los mismos podrían confundir y desorientar a los pacientes, a los médicos y a los farmacéuticos; podría dar como resultado una sustitución inadvertida de los productos, y sería difícil rastrear rápidamente y abordar los efectos adversos que puedan atribuirse ya sea a los productos innovadores o a los biosimilares.

#### **E. Prohibición de la sustitución de biosimilares en el punto de venta**

Los productos biológicos biosimilares serán terapias que son similares a, pero no son las mismas que una terapia innovadora. Sin datos adicionales, estudios reforzados y de post-comercialización que den una expectativa razonable de que un producto biosimilar producirá el mismo resultado clínico que el producto de referencia en un paciente, el criterio de aprobación para la biosimilaridad no se ajusta a los altos estándares necesarios para proporcionar con seguridad la sustitución para el producto innovador en el punto de venta. El médico tratante está en la mejor posición para evaluar el historial del tratamiento del paciente y las opciones, y entonces es importante para el médico tratante poder designar exactamente qué producto cree que se le debe administrar al paciente. Las determinaciones del producto deberían incluir los valores y las preferencias del paciente después de una conversación informada de los riesgos, beneficios y dudas de los productos biosimilares.

#### **F. Preservar los incentivos para la innovación**

Es fundamental que el camino en México para los biosimilares incluyan protecciones significativas contra el uso desleal de referencia de la propiedad intelectual de los fabricantes del producto y de los expedientes reglamentarios. Dichas protecciones preservan los incentivos para investigar, desarrollar, fabricar y lanzar en México nuevas terapias innovadoras y curas para pacientes que sufren de condiciones graves, que amenazan la vida y para satisfacer las necesidades médicas no cubiertas, así como también para desarrollar y garantizar la aprobación de nuevas indicaciones para esos





productos. La protección de la propiedad intelectual y los datos reglamentarios también ayudarán a incrementar la seguridad del paciente y el acceso a biológicos nuevos. En particular, BIO sugiere a México que aclare que:

- ***La exclusividad esencial se le proporcionará a los innovadores de los datos reglamentarios para promover el desarrollo y la comercialización de nuevas medicinas.*** La eficacia de los incentivos de la propiedad intelectual que existen actualmente para desarrollar productos farmacéuticos biológicos nuevos está vinculada a los sistemas reglamentarios que rigen estos productos. Los datos de exclusividad promueven el desarrollo y la comercialización de nuevas medicinas alentando a las compañías innovadoras a llevar a cabo estudios seguros y eficaces de nuevos productos de manera que puedan comercializarse para tratar a los pacientes. Los datos de exclusividad generalmente se implementan no permitiendo la aprobación de un producto derivado, tal como un genérico o biosimilar, que se apoya en los datos proporcionados mediante un producto de referencia hasta el final del plazo de protección vigente. La exclusividad de datos la implementan las autoridades sanitarias, una vez que la información del innovador tiene derecho a la protección, ofrece al innovador certidumbre y posibilidad respecto de la exclusividad en el mercado. En los Estados Unidos los productos biosimilares no pueden ser aprobados sino 12 años después de que el producto biológico innovador fue aprobado.
- ***El camino del biosimilar respetará la propiedad intelectual de los innovadores y otros derechos.*** Los biosimilares debería aprobarse en México solamente después de todas las protecciones, incluyendo los datos reglamentarios (véase antes) y las protecciones de patentes, ya no estén disponibles para los productos innovadores aprobados. A este respecto, cualquier camino del biosimilar debería garantizar que un innovador recibe notificación adecuada de una solicitud mencionando su producto o sus datos, de modo que cualquier impugnación jurídica que suponga que el producto similar puede ser materia de litigio inmediato y antes de la aprobación de la comercialización del biosimilar. Cualquier camino del biosimilar también debería respetar totalmente las protecciones del secreto comercial para algunos de los innovadores seguros (tales como química, fabricación y datos de control requeridos como parte del proceso de aprobación del nuevo producto biológico) y no permitir el uso de esa información con la finalidad de aprobar productos biosimilares.
- ***Los productos biológicos de referencia solamente deberían ser los aprobados mediante la presentación de un expediente reglamentario completo.*** Ningún biosimilar debería considerarse como un producto biológico de referencia (RBP).
- ***Si un producto de referencia importante se aprueba en México, a un solicitante de biosimilar no se le debería permitir que eluda la propiedad intelectual o los datos reglamentarios de protección mediante referencia a un producto extranjero aprobado.*** Cuando hay un producto innovador importante nacional aprobado que sirva como RBP, el solicitante de biosimilar





debe usarlo, ya sea como su producto de referencia o justificar científicamente la relevancia de un RBP extranjero aprobado a ese producto innovador original mexicano aprobado, congruente con los estándares internacionales generalmente aceptados. En ambos casos, es fundamental que los datos reglamentarios y la protección de la propiedad intelectual del producto innovador nacional aprobado sean respetados con el fin de que el esquema de regulación de todos los biológicos mantenga los incentivos necesarios para que los innovadores busquen la aprobación e introduzcan medicinas nuevas al mercado mexicano.

**CONCLUSIÓN:**

BIO aprecia esta oportunidad para comentar el PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; y la NOM-EM-001-SSA1-2012. Nos complacería proporcionar más información o aclaración de nuestros comentarios, si fuese necesario.

De Usted respetuosamente,

**Joseph Damond**

Vicepresidente Principal – Asuntos Internacionales  
Organización de la Industria Biotecnológica (BIO)





July 3<sup>rd</sup>, 2013

Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario  
Oklahoma Número 14  
Planta Baja, Colonia Nápoles  
Código Postal 03810  
México, D.F.

**Re: 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 Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013: Autorización de medicamentos, registro, prórroga y modificaciones; Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012.**

Dear Sir/Madam:

The Biotechnology Industry Organization (BIO) thanks El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, Mikel Andoni Arriola Peñalosa, for the opportunity to submit comments on the *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-177-SSA1-2013*, the *PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-257-SSA1-2013*, and the *Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012*.

BIO represents more than 1,100 biotechnology companies, academic institutions, state biotechnology centers and related organizations across the United States and in more than 30 other nations. BIO members are involved in the research and development of innovative healthcare, agricultural, industrial and environmental biotechnology products, thereby expanding the boundaries of science to benefit humanity by providing better healthcare, enhanced agriculture, and a cleaner and safer environment. As the Mexican government looks to establish a pathway to market for biosimilar biological products, BIO offers the following important considerations to ensure patient safety, as well as continued innovation in the life sciences.

#### **A. Recognize Scientific Differences Between Traditional Drugs and Biologics**

Biologics are complex medicines that are manufactured using living organisms. These drugs are different and far more complex than most traditional small-molecule chemical drugs and include many of the latest breakthrough medical therapies for serious and life-threatening illnesses. Due to their size and complexity, biologics generally cannot be scientifically characterized to the same degree as traditional small-molecule chemical drugs. Any pathway for the approval of biosimilar biologics must protect patient safety, recognize the differences between traditional small-molecule drugs and biologics, and





preserve incentives for innovation. Please note that the term “biocomparability” is generally associated with internal quality control studies performed by manufacturers of biologics in order to ensure the fidelity of their products after manufacturing process changes. Therefore, to avoid confusion, BIO encourages the Mexican government to adopt international convention and refer to follow-on biologics as “biosimilars” rather than “biocomparables.”

### **B. Protect Patient Safety by Requiring a Robust Package of Analytical, Nonclinical, and Clinical Data for Biosimilars**

Patients should not have to accept greater risks or uncertainties using a biosimilar product rather than an innovator's product. Accordingly, approval of biosimilars must be based on the same rigorous standards of safety, purity, and potency applied for the approvals of innovator biotechnology products. It is important to note that the methods used to show that one traditional small-molecule drug is the same as another are different from, and insufficient for, biologics. Versions of a biological product made by different manufacturers must be evaluated on a case-by-case basis, because they will differ from each other in certain respects. While International Conference on Harmonisation (ICH) document Q5E *Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process* may be consulted, the methods used by innovators to demonstrate continued safety and effectiveness after a manufacturing process change are insufficient to demonstrate quality, safety, and effectiveness of a biosimilar made by a different manufacturer using a different process. As innovator companies' experiences with respect to pioneer biotechnology products have shown, it is possible for small product or manufacturing differences in biologics to result in significant safety and/or effectiveness differences. Clinical trial evidence and data are fundamental for evaluating and demonstrating the safety and effectiveness of biosimilars and must be conducted on a product-by-product basis. In particular, immunogenicity testing is necessary to avoid putting patients at risk of adverse effects from immune reactions.

### **C. Clearly Label Biosimilar Products to Inform Patients and Physicians**

The labeling requirements for biosimilars should flow from the fundamental premise of these products – that they will be similar to, but not the same as, their reference products. It is critical that the unique attributes of biosimilars, including the clinical and post-marketing safety data generated specifically for the biosimilar products, be clearly reflected in the labeling. Labeling that does not clearly identify the differences between a reference product and a biosimilar could be misleading to prescribers and patients. The labeling should include a prominently-displayed, standard warning regarding the risks of substituting or alternating innovator and biosimilar products. The labeling of the biosimilar product should state which indications have been approved and which have not in clear language that a user can understand and locate. Identification of the actual indication(s) studied will provide an additional tool to inform prescribers' selections of biological products and prevent unsafe substitution.





#### **D. Assign All Biologics Unique Non-Proprietary Names to Facilitate Post-Market Surveillance**

Biosimilars must also be properly evaluated through robust, global post-marketing surveillance (pharmacovigilance), as well as post-marketing clinical studies and registries, as needed. Biosimilars should, therefore, be assigned international non-proprietary names (INNs) that are readily distinguishable from that assigned to the innovator's or another biosimilar manufacturer's versions of the products. Assigning identical names to products that are not the same would be confusing and misleading to patients, physicians, and pharmacists; could result in inadvertent substitution of the products; and would make it difficult to quickly trace and address adverse events that may be attributable to either the innovator or the biosimilar products.

#### **E. Prohibit Substitution of Biosimilars at the Point of Dispensation**

Biosimilar biologic products will be therapies that are similar to, but not the same as, an innovator therapy. Without additional, robust clinical and post-marketing data that provide a reasonable expectation that the biosimilar product will produce the same clinical result as the reference product in any given patient, the approval criteria for biosimilarity do not meet the heightened standards necessary to safely enable substitution for the innovator product at the point of dispensation. The prescribing physician is in the best position to evaluate a patient's treatment history and options, and thus it is important for the treating physician to be able to designate exactly which product he/she believes should be dispensed to the patient. Product determinations should include a patient's values and preferences following informed discussion of the biosimilar product's risks, benefits, and uncertainties.

#### **F. Preserve Incentives for Innovation**

It is critical that Mexico's pathway for biosimilars includes meaningful protections against unfair use of reference product-manufacturers' intellectual property (IP) and regulatory dossiers. Such protections preserve incentives to research, develop, manufacture, and launch in Mexico new innovative therapies and cures for patients suffering from serious, life-threatening conditions and unmet medical needs, as well as to develop and secure approval of new indications for such products. Protecting IP and regulatory data will also help to enhance patient safety and access to novel biologics in Mexico. In particular, BIO urges Mexico to clarify that –

- ***Substantial exclusivity will be provided to innovators' regulatory data to promote the development and commercialization of new medicines.*** The effectiveness of the intellectual property incentives that exist today for developing new biological pharmaceutical products is linked to the regulatory systems that govern these products. Data exclusivity promotes the development and commercialization of new medicines by encouraging innovative companies to conduct safety and efficacy studies on new products so that they can be brought to the market to treat patients. Data exclusivity is generally implemented by not permitting the approval of a follow-on product, such as a generic or a biosimilar,





that relies upon the data provided by a reference product until the end of the applicable protection term. Because data exclusivity is implemented by the health authorities, once an innovator's information is entitled to protection, it offers the innovator certainty and predictability regarding exclusivity in the marketplace. In the United States, biosimilar products cannot be approved until 12 years after the innovative biological product was approved.

- ***The biosimilar pathway will respect innovators' intellectual property and other legal rights.*** Biosimilars should only be approved in Mexico after all protections, including regulatory data (see above) and patent protections, are no longer available for the approved innovator product. In this regard, any biosimilar pathway should ensure that an innovator receives adequate notice of an application referencing its product or its data, so that any legal challenge involving the biosimilar product can be litigated promptly and prior to marketing approval of the biosimilar. Any biosimilar pathway also should fully respect existing trade secret protections for certain innovator data (such as chemistry, manufacturing and control data required as part of the new biological product approval process) and not permit the use of such information for the purpose of approving biosimilar products.
- ***Reference Biologic Products should only be those approved through the submission of a full regulatory dossier.*** No biosimilar should be considered as a reference biologic product (RBP).
- ***If a relevant reference product is approved in Mexico, a biosimilar applicant should not be permitted to circumvent Mexican IP or regulatory data protection by referencing a foreign-approved product instead.*** Where there is a relevant domestically-approved innovator product to serve as the RBP, the biosimilar applicant must either use that as its reference product or scientifically justify the relevance of a foreign-approved RBP to that original Mexican-approved innovator product, consistent with generally accepted international standards. In either case, it is critical that the regulatory data and IP protection of the domestically-approved innovator product be respected in order for Mexico's overall biologics regulation scheme to maintain the incentives necessary for innovators to seek approval of and launch novel medicines in the Mexican market.





**CONCLUSION:**

BIO appreciates this opportunity to comment on PROY-NOM-177-SSA1-2013; PROY-NOM-257-SSA1-2013; and NOM-EM-001-SSA1-2012. We would be pleased to provide further input or clarification of our comments, as needed.

Respectfully submitted,

A handwritten signature in black ink that reads "Joseph M. Damond". The signature is written in a cursive, flowing style.

Joseph Damond  
Senior Vice President, International Affairs  
Biotechnology Industry Organization (BIO)