

Comentarios al proyecto de NOM-177-SSA1-2013

Palma.A<Palma.A@AxisClinicals.Com>

vie 04/08/2023 04:55 p.m.

GLS-CVLS-AMMDC-B000231729

Para: Contacto CONAMER <contacto@conamer.gob.mx>;

Cc: RaviKiran.H <RaviKiran.H@AxisClinicals.Com>; Jesus.F <Jesus.F@AxisClinicals.Com>; Jose.C <Jose.C@AxisClinicals.Com>;



A quien corresponda:

Por este medio le enviamos comentarios al PROYECTO DE MODIFICACION DE LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-2013, QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE. REQUISITOS PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE BIOCOMPARABILIDAD. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS, CENTROS DE INVESTIGACIÓN O INSTITUCIONES HOSPITALARIAS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE BIOCOMPARABILIDAD.

Por lo que solicitamos que se considere lo siguiente en relación a la propuesta regulatoria

DICE	PROPUESTA	JUSTIFICACIÓN
6.1.2 Las pruebas de intercambiabilidad, cuando se lleven a cabo en territorio nacional, deberán realizarse por Terceros Autorizados. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, podrán aceptarse estudios de intercambiabilidad realizados en otro país siempre y cuando cumplan con los criterios y requisitos establecidos en esta Norma, acuerdos y disposiciones vigentes aplicables a las pruebas de intercambiabilidad	6.1.2 Las pruebas de intercambiabilidad, cuando se lleven a cabo en territorio nacional, deberán realizarse por Terceros Autorizados. Para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, serán aceptables los estudios de intercambiabilidad que se hayan realizado en el país de origen y deberán presentar en su prórroga a los 5 años las pruebas de intercambiabilidad realizadas por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana.	La vigencia para renovar el registro sanitario de un medicamento es de 5 años (art. 376 LGS), lo cual permite que un producto del extranjero se esté utilizando sin comprobar su calidad, eficacia y seguridad en la población Mexicana. Sin embargo, y con el fin de que se provea de medicamentos para la salud en el menor tiempo posible utilizando aquellos que provengan del extranjero, se considera imprescindible que se realicen las pruebas de intercambiabilidad en población mexicana al menos al momento de su prórroga. Lo anterior debido a la variabilidad metabólica de diferentes poblaciones en la farmacocinética de un principio activo, los cuales pueden causar efectos farmacológicos diferentes a los reportados con otras poblaciones, manifestándose clínicamente en reacciones adversas, efectos secundarios o en su defecto, fracaso terapéutico. Existen múltiples estudios científicos realizados en población Mexicana donde se evidencia un fuerte variabilidad interétnica en aspectos de farmacocinética con relación a otras poblaciones, por lo que los estudios realizados en el extranjero contienen datos poblacionales muy distintas a los encontrados en población Mexicana. A continuación se citan diversos artículos relacionados con diferencias étnicas encontradas en población Mexican en la farmacocinética de algunos fármacos:

- Llerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledo E, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* (2014) 10(11):1569-1583
- Dorado P, Sosa-Macias MG, Peñas-Lledo EM, Alanis-Bañuelos RE, Wong ML, J Licinio J, Lares-Asseff I, Llerena A. CYP2C9 allele frequency differences between populations of Mexican-Mestizo, Mexican-Tepehuano, and Spaniards. *The Pharmacogenomics Journal* (2011) 11, 108–112.
- Vanessa Gonzalez-Covarrubias, José Jaime Martínez-Magaña, Regina Coronado-Sosa, Beatriz Villegas-Torres, Alma D. Genis-Mendoza, Pablo Canales-Herrerias, Humberto Nicolini, Xavier Soberón. Exploring Variation in Known Pharmacogenetic Variants and its Association with Drug Response in Different Mexican Populations. *Pharm Res* 2016 (DOI 10.1007/s11095-016-1990-5).
- Héctor M. González, Lisbeth E. Gómez-Martínez, Teresa de J. Chávez C, Raquel Treviño, Elba M. Romero, Carlos Hoyo-Vadillo. Prevalence of CYP2C19 and CYP3A4 in Poor Metabolizers among Inhabitants of Tlaxcala, Mexico. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 49: 102-103 (2006).
- Marisol López, Jorge Guerrero, Helgi Jung-Cook, María Elisa Alonso. CYP2D6 genotype and phenotype determination in a Mexican Mestizo population. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Nov;61(10):749-54.
- Octavio D. Reyes-Hernández OD, Lares-Asseff I, Sosa-Macias M, Vega L, Albores A, Elizondo G. A comparative study of CYP3A4 polymorphisms in Mexican Amerindian and Mestizo populations. *Pharmacology* 2008;81:97–103.
- Sosa-Macías M, Elizondo G, Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Bradley-Alvarez F, Alanis-Bañuelos RE, Lares-Asseff I. CYP2D6 Genotype and Phenotype in Amerindians of Tepehuano Origin and Mestizos of Durango, Mexico. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2006;46:527-536.
- Garces-Eisele J, Ruizarguelles A, Estrada-Marín L, Reyes-Núñez V. Pharmacogenetic Selection of Volunteers Increases Stringency of Bioequivalence Studies; The Case of Clopidogrel. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014; 76(4):281-6.

- Garcia-Roca P, et al. CYP3A5 polymorphism in Mexican renal transplant recipients and its association with tacrolimus dosing. Archives of Medical Research 2012; 43: 283-287.
- Castañeda-Hernandez G, Hoyo-Vadillo C, Palma-Aguirre JA, Flores-Murrieta FJ. Pharmacokinetics of Oral Nifedipine in Different Populations. J Clin Pharmacol 1992; 32: 140-145.
- Palma-Aguirre JA, Gonzalez-Llaven J, Flores-Murrieta FJ, Gilberto Gastañeda G. Bioavailability of oral cyclosporine in healthy Mexican volunteers: Evidence for interethnic variability. J Clin Pharmacol 1997; 37: 630-634.
- Castañeda-Hernández G, Palma-Aguirre JA, Montoya-Cabrera MA, Flores-Murrieta FJ. Interethnic variability in nifedipine disposition: reduced systemic plasma clearance in Mexican subjects. Br J Clin Pharmacol 1996; 41: 443-444.

Cabe mencionar que, una de las razones por la que se planeó la modificación en el numeral 6.1.2 es el costo que se genera en la realización de las pruebas de intercambiabilidad. Sin embargo, esta cantidad es insignificante en comparación a la certeza que se pueda obtener sobre la seguridad y eficacia sobre la población mexicana.

Por otro lado, es una realidad que en México no se reportan las reacciones adversas como se debería. Por lo que descansar la responsabilidad de la calidad de estos productos de origen extranjero en la FV, nunca suplirá con creces la garantía de calidad por realizar estudios de BE al menos a los 5 años.

Para concluir surgen las siguientes interrogantes: Si los estudios realizados en cualquier parte del mundo fueran válidos globalmente, ¿Porqué la FDA o la EMA solo aceptan resultados de estudios realizados en USA o la UE?, y de algunas (muy pocas) agencias regulatorias de otros países. Es un hecho que hay Agencias Regulatorias de dudosa calidad.

Saludos cordiales.

Thanks & Regards!

Dr. José Antonio Palma Aguirre

Clinical Unit Director, Clinical Unit Head
Office

Operator: +55 6393 2100

Email: Palma.a@axisclinicals.com

Web: www.axisclinicals.mx



Axis Clinicals Latina

Ing. Basiliso Romo Anguiano 225
Col. Gpe. Insurgentes, C.P. 07870
CDMX, G.A.M.

Direct: +5544 322217 EXT 113

Fax: 55 44 32 22 17



Please think about resource conservation before you print this message.

CONFIDENTIALITY STATEMENT : The information contained in or attached to this transmission is confidential and may be protected by legal privilege. It is intended only for the addressee and access to the information in this transmission by anyone other than the addressee is not authorized. Any unauthorized review, copying, distribution, disclosure, or use of this information is strictly prohibited and may be unlawful. If you are not the addressee, please notify the sender immediately and properly destroy this transmission without disclosure.