



INICIATIVA POR LOS BIOCOMPARABLES DE CALIDAD

PRONTUARIO

Normatividad y lineamientos sobre la evaluación de medicamentos biocomparables

**Versión 1.0
Abril 29, 2016.**

Documento elaborado con la colaboración de:

GAE

PRESENTACIÓN

La Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A. C. (AMIIF) ha establecido dentro de su marco de actividades institucionales una *Iniciativa por los biocomparables de calidad en México*. Los Medicamentos Biotecnológicos Biocomparables (MBB) son los que a nivel global se denominan medicamentos biotecnológicos *biosimilares*. Se trata de medicamentos de alta tecnología producidos mediante técnicas de ingeniería genética.

AMIIF es una organización de las empresas farmacéuticas innovadoras en México que tiene un especial interés en el impulso a los MBB de calidad conforme a estándares científicos, clínicos y regulatorios de clase mundial. En este ámbito los estándares científicos se determinan por la evidencia científica documentada y contenida en los consensos que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los referentes de los mejores estándares de eficacia, seguridad, estabilidad, potencia y calidad de los *biosimilares* para los pacientes son los que arroja la experiencia de la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Varias empresas que forman parte de AMIIF son activas en el desarrollo de MBB de clase mundial. Estos desarrollos significarán para el Sistema Nacional de Salud de México y para la población mayores oportunidades de acceso a medicamentos de calidad comprobada. De ahí el surgimiento de la *Iniciativa por los biocomparables de calidad*.

La normatividad sobre medicamentos biotecnológicos en México ha seguido los referentes internacionales a partir de las reformas a la Ley General de Salud de 2009. Su implementación regulatoria y aplicativa continúa en proceso, conforme a los avances de las ciencias biológica, farmacéutica, médica y regulatoria. Por eso surge en AMIIF el propósito de elaborar este Prontuario como un instrumento útil de referencia para todas aquellas personas que participan o tienen interés en los procesos de desarrollo y aplicación de la normatividad en este nuevo ámbito de la regulación farmacéutica.

SOBRE EL CONTENIDO DEL PRONTUARIO

Este Prontuario es una recopilación y presentación temática del contenido de la normatividad hasta ahora establecida respecto de la evaluación para la aprobación de medicamentos biotecnológicos en México.

Las fuentes son la normatividad nacional, así como también guías de otros países e internacionales. Presenta los elementos del proceso de evaluación para la aprobación o autorización de comercialización de medicamentos biotecnológicos biocomparables. Se actualizará permanentemente para mantenerse útil.

Respecto a la normatividad nacional, incluye disposiciones contenidas en la Ley General de Salud (LGS), en el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) y en las Normas Oficiales Mexicanas (NOMs) que conforman el marco jurídico actual sobre la evaluación de biocomparables en México, identificando los requisitos para la obtención del registro sanitario de dichos medicamentos.

En el ámbito internacional la OMS ha emitido guías para la evaluación de medicamentos biológicos y biosimilares debido a la especial atención que esos medicamentos requieren. Dichas guías contienen recomendaciones sobre la evaluación de biosimilares que pretendan obtener una autorización o registro sanitario para ser comercializados.

Además de la normatividad nacional y de organismos internacionales, se incluye la normatividad y lineamientos establecidos por la FDA, contenidos en guías para la industria farmacéutica que contienen recomendaciones a seguir para quienes pretendan producir medicamentos biotecnológicos biosimilares y obtener la autorización para su comercialización.

También se incluyen Directivas de la EMA para el desarrollo de productos medicinales biológicos similares.

La conformación progresiva del marco normativo nacional e internacional de medicamentos biotecnológicos viene construyendo un nuevo modelo de evaluación para este tipo de medicamentos. Por ello es que no se trata únicamente de requisitos, sino de los procedimientos de evaluación, diferentes a los de otros medicamentos. Como muestra de ello está la posibilidad de que la conformación de un expediente para la evaluación de biocomparables se realice progresivamente en interacción entre una Agencia Nacional Reguladora, la parte interesada y expertos participantes en el proceso de evaluación.



En suma, este Prontuario tiene la finalidad de reunir y sintetizar información básica para colaborar en el estudio y desarrollo sistemático y armonizado de la normatividad mexicana sobre medicamentos biotecnológicos, así como en su aplicación cotidiana.

ÍNDICE

	Pág.
Capítulo 1 Normatividad vigente en México.	17
1.1 LGS.	
1.2 RIS.	
1.3 NOM-177-SSA1-2013.	
1.4 NOM-257-SSA1-2014.	
1.5 Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables.	
Capítulo 2 Organización Mundial de la Salud (OMS).	43
2.1 Guía para la evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares.	
2.2 Guías sobre calidad, seguridad y eficacia de productos proteínicos bioterapéuticos preparados por tecnología de ADN recombinante.	
2.3 Regulación en la evaluación de bioterapéuticos derivados de ADN recombinante.	
Capítulo 3 Food and Drug Administration (FDA).	61
3.1 Consideraciones científicas en la demostración de biosimilaridad con un producto de referencia.	
3.2 Consideraciones sobre la calidad en la demostración de biosimilaridad de un producto proteínico terapéutico con un producto de referencia.	
3.3 Biosimilares: Preguntas y respuestas en relación con la implementación de la BPCI Act de 2009.	
3.4 Reuniones formales entre la FDA y los patrocinadores o solicitantes de productos biológicos. Guías para la industria.	
Capítulo 4 European Medicines Agency (EMA).	92
4.1 Directiva 2001/83/CE.	
4.2 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares.	
4.3 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contengan como sustancia activa proteínas derivadas de la biotecnología: aspectos no clínicos y clínicos.	



4.4	Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contengan como sustancia activa proteínas derivadas de la biotecnología: aspectos de calidad.	
4.5	Guías sobre productos medicinales biosimilares.	
Anexo I	Disposiciones jurídicas referidas en el Capítulo 1.	141
Anexo II	Lineamientos del funcionamiento del CMN.	156
	Referencias y fuentes de información consultadas.	162

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Capítulo 1 Normatividad vigente en México.	17
1.1 LGS	17
Artículo 17 bis	17
Artículo 221	17
Artículo 222 bis	18
Artículo 282 bis	18
Artículo 282 bis 1	18
Artículo 282 bis 2	19
Artículo 368	19
Artículo 371	19
1.2 RIS	19
Artículo 2, fracción VII bis 1	19
Artículo 2, fracción VII bis 3	20
Artículo 2, fracción X bis	20
Artículo 2, fracción XIII bis 1	20
Artículo 2, fracción XIII bis 2	20
Artículo 2, fracción XIII bis 3	20
Artículo 2, fracción XVIII	21
Artículo 8	21
Artículo 9	21
Artículo 81	22
Artículo 81 bis	22



Artículo 113	23
Artículo 177-bis 2	23
Artículo 177-bis 3	24
Artículo 177-bis 4	24
Artículo 177-bis 5	27
Artículo 178	27
1.3 NOM-177-SSA1-2013.	27
A. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen estudios de biocomparabilidad.	27
B. Caracterización.	28
C. Estudios preclínicos.	28
D. Estudios clínicos.	31
E. Métodos analíticos para demostrar la biocomparabilidad.	33
F. Estudios farmacocinéticos.	35
G. Estudios farmacodinámicos.	35
1.4 NOM-257-SSA1-2014.	36
A. Directrices generales de operación para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos.	36
1.5 Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables.	37
Artículo 1	37
Artículo 2	39
Artículo 3	39
Artículo 4	39
Artículo 5	40
Artículo 6	40



Artículo 7	40
Artículo 8	40
Artículo 9	40
Artículo 10	41
Artículo 11	41
Artículo 12	41
Artículo 13	41
Artículo 14	41
 Capítulo 2 Organización Mundial de la Salud (OMS).	 43
2.1 Guía para la evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS).	43
A. Principios clave para la autorización de comercialización (registro sanitario) de un PBS.	43
B. Calidad.	43
Proceso de fabricación.	44
Caracterización.	45
C. Especificaciones.	46
D. Técnicas analíticas.	46
E. Estabilidad.	47
F. Evaluación no clínica.	48
Estudios in vitro.	48
Estudios in vivo.	48
G. Evaluación clínica.	49
Estudios farmacocinéticos.	49
Estudios farmacodinámicos.	50



Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios.	50
Estudios de eficacia.	51
Seguridad.	51
Inmunogenicidad.	52
2.2 Guías sobre calidad, seguridad y eficacia de productos proteínicos bioterapéuticos preparados por tecnología de ADN recombinante.	53
A. Directrices generales de fabricación.	53
B. Controles iniciales/fuente de materiales.	53
Sistema de banco celular.	54
Control del banco celular.	54
Estabilidad genética del sustrato celular.	54
C. Control del proceso de fabricación.	54
Producción celular.	55
Purificación.	55
Limpieza viral.	55
D. Control de la sustancia y del producto	55
Caracterización.	55
E. Llenado y contenido.	56
F. Evaluación no clínica.	56
Estudios farmacodinámicos.	56
Estudios farmacocinéticos/toxicocinéticos.	56
Evaluación.	56
Estudios de toxicidad.	57
G. Evaluación clínica.	57
Estudios Farmacogenéticos	57



Estudios farmacocinéticos.	57
2.3 Regulación en la evaluación de bioterapéuticos derivados de ADN recombinante.	57
A. Expectativas reguladoras para bioterapéuticos derivados de rDNA, incluyendo productos bioterapéuticos similares.	58
B. Revisión de los productos en el mercado.	58
C. Puntos por considerar en la evaluación paso a paso.	59
D. Acciones reguladoras.	60
Capítulo 3 Food and Drug Administration (FDA).	61
3.1 Consideraciones científicas en la demostración de biosimilaridad con un producto de referencia.	61
A. Aproximaciones para desarrollar y evaluar la evidencia para demostrar la biosimilaridad.	61
Uso de un método progresivo para demostrar la biosimilaridad.	61
Uso de la totalidad de la evidencia para evaluar una demostración de biosimilaridad.	61
B. Demostración de biosimilaridad.	62
Análisis estructural.	62
Ensayos funcionales.	62
Datos en animales.	63
Estudios clínicos-Consideraciones generales.	63
Datos farmacológicos en humanos.	64
Evaluación de inmunogenicidad química.	64
Estudios clínicos comparativos.	65
Criterios finales.	65
Estudios en población.	65
Tamaño de la muestra y duración del estudio.	65
Diseño de los estudios y análisis.	66
	10



3.2 Consideraciones sobre la calidad en la demostración de biosimilaridad de un producto proteínico terapéutico con un producto de referencia.	66
A. Alcances.	66
B. Principios generales.	67
C. Factores de consideración en la evaluación de productos altamente similares.	69
3.3 Biosimilares: Preguntas y respuestas en relación con la implementación de la BPCI Act de 2009.	73
Preguntas y respuestas.	74
Biosimilaridad o intercambiabilidad.	74
3.4 Reuniones formales entre la FDA y los patrocinadores o solicitantes de productos biológicos. Guías para la industria.	76
A. Introducción.	76
B. Antecedentes.	77
C. Tipos de reunión.	77
Reunión inicial de asesoría o consulta.	77
Reunión tipo 1 de desarrollo de producto biológico biosimilar.	78
Reunión tipo 2 de desarrollo de producto biológico biosimilar.	79
Reunión tipo 3 de desarrollo de producto biológico biosimilar.	79
Reunión tipo 4 de desarrollo de producto biológico biosimilar.	80
D. Participación en el Programa de Desarrollo de la FDA de un Producto Biológico Biosimilar.	81
E. Trámites de las reuniones.	82
F. Solicitudes de reunión por patrocinadores o solicitantes.	83
G. Solicitud de reunión de evaluación.	86
Reunión denegada.	86
Reunión asentada.	86
H. Reprogramación de reuniones.	87



I. Cancelación de reuniones.	87
J. Contenido del paquete para la reunión y su entrega.	87
Tiempo de entrega.	88
Dónde y cuántas copias del paquete de reunión se deben enviar.	88
Contenido del paquete para la reunión.	88
K. Previo a la reunión y comunicación con los patrocinadores o solicitantes.	89
L. Procedimientos para la realización de reuniones.	89
M. Documentación de las reuniones.	90
N. Resolución de conflictos en minutas.	90
 Capítulo 4 European Medicines Agency (EMA).	 92
4.1 Directiva 2001/83/CE.	92
4.2 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares.	94
A. Marco regulatorio.	94
B. Alcances.	94
C. Principios generales.	95
4.3 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contengan como sustancia activa proteínas derivadas de la biotecnología: aspectos no clínicos y clínicos	99
A. Alcances.	100
B. Bases legales.	101
C. Estudios no clínicos.	101
D. Estudios clínicos.	105
Estudios farmacocinéticos.	106
Estudios de farmacodinamia.	107



Pruebas de eficacia.	108
Diseño de los estudios.	108
Eficacia.	108
Seguridad clínica.	109
E. Extrapolación de la eficacia y de la seguridad de una indicación terapéutica a otra.	111
F. Farmacovigilancia.	112
4.4 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contengan como sustancia activa proteínas derivadas de la biotecnología: aspectos de calidad.	113
A. Alcances.	114
B. Base legal y lineamientos relevantes.	114
C. Proceso de fabricación de un producto medicinal biológico similar.	115
D. Ejercicio de comparabilidad vs. Medicamento de referencia.	117
Aspectos de calidad.	
Ejercicio de comparabilidad del biosimilar.	117
Consideraciones analíticas.	119
Propiedades físico-químicas.	120
Actividad biológica.	121
Propiedades inmunoquímicas.	121
Pureza e impurezas.	122
Cantidad.	122
E. Especificaciones.	122
4.5 Guías sobre productos medicinales biosimilares.	123
A. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan insulina humana recombinante.	123
B. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan somatropina.	124
C. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan factor estimulante de colonias de glanulocitos.	126
D. Guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de productos medicinales biosimilares que contengan interferón alfa	127



	recombinante.	
E.	Guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de productos medicinales biosimilares que contengan eritropoyetina recombinante.	129
F.	Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan anticuerpos monoclonales.	130
G.	Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan heparinas.	135
H.	Guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de productos medicinales biosimilares que contengan hormona folículo estimulante humana recombinante.	136
I.	Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan Interferón beta.	138
Anexo I	Disposiciones jurídicas referidas en el Capítulo 1.	141
Anexo II	Lineamientos del funcionamiento del CMN.	156

ACRÓNIMOS

Buenas Prácticas Clínicas	BPC
Biologics Price Competition and Innovation	BPCI
Buenas Prácticas de Laboratorio	BPL
Biological User Fee Act	BsUFA
Center for Drug Evaluation and Research	CDER
Center for Biologics Evaluation and Research	CBER
Centro Integral de Servicios	CIS
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	COFEPRIS
Committee for Medicinal Products for Human Use	CHMP
Comité de Moléculas Nuevas	CMN
Diario Oficial de la Federación	DOF
Espacio Económico Europeo	EEE
Estudios de Farmacocinética	PK
Estudios de Farmacodinámica	PD
European Medicines Agency	EMA
Food and Drug Administration	FDA
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	FEUM
Ley General de Salud	LGS
Norma Oficial Mexicana	NOM
Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las	NOM-177-SSA1-2013

pruebas de biocomparabilidad.

Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014 En materia de medicamentos biotecnológicos.

NOM-257-SSA1-2014

Organización Mundial de la Salud

OMS

Productos Bioterapéuticos Similares

PBS

Reglamento de Insumos para la Salud

RIS

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

RLGSMIS

Secretaría de Salud

SSA

Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos

SEPB

Unión Europea

UE

CAPÍTULO 1 NORMATIVIDAD VIGENTE EN MÉXICO.

1.1 LGS

Artículo 17 bis:

Compete a la COFEPRIS:

- Evaluar, expedir o revocar las autorizaciones que en las materias de su competencia se requieran.
- Actos de autoridad para la regulación, control y fomento sanitario.
 - Establecidos o derivados de la LGS, sus reglamentos, las NOMs y los demás ordenamientos aplicables.

Artículo 221:

Se entiende por medicamentos:

- Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto:
 - Terapéutico.
 - Preventivo.
 - Rehabilitatorio.
- Que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Se entiende por fármaco:

- Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que:
 - Tenga alguna actividad farmacológica.
 - Se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas.
 - No se presente en forma farmacéutica.
 - Reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Artículo 222 bis:

El solicitante de registro sanitario de medicamentos biocomparables que sustente su solicitud en un medicamento biotecnológico de referencia, deberá presentar:



- Estudios clínicos.
- En su caso in- vitro.
 - Necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto.

En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo:

- Se definirán caso por caso.
- Tomando en cuenta la opinión del CMN, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un SEPB.
 - SEPB: integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica.

Nota:

1. De acuerdo al Transitorio Cuarto de la LGS el SEPB contará con al menos cinco integrantes de entre los cuales deberá asegurarse la inclusión de un representante de cada una de las siguientes instituciones:
 - Instituto Nacional de Medicina Genómica.
 - Universidad Nacional Autónoma de México.
 - Instituto Politécnico Nacional.
 - Además de la representación por parte de la autoridad sanitaria y del Consejo de Salubridad General.
 - Deberá establecerse dentro de los 90 días posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Artículo 282 bis:

Se consideran productos biotecnológicos:

- Aquellos insumos para la salud en cuyo proceso intervengan organismos vivos o parte de ellos.
 - Modificados por técnica tradicional o ingeniería genética.

Artículo 282 bis 1:

Se deberá notificar a la SSA.

- De todos aquellos productos biotecnológicos o de los derivados de éstos.

- Que se destinen al uso o consumo humano.

Artículo 282 bis 2:

Las disposiciones y especificaciones relacionadas con el proceso, características y etiquetas de los productos biotecnológicos:

- Se establecerán en las NOMs.

Artículo 368:

Autorización sanitaria:

- Acto administrativo mediante el cual la autoridad sanitaria competente permite a una persona pública o privada, la realización de actividades relacionadas con la salud humana.
 - En los casos y con los requisitos y modalidades que determine la LGS y demás disposiciones generales aplicables.
- Tendrá el carácter de:
 - Licencias.
 - Permisos.
 - Registro.
 - Tarjetas de control sanitario.

Artículo 371:

Las autoridades sanitarias competentes expedirán las autorizaciones cuando el solicitante:

- Satisfaga los requisitos que señalen las normas aplicables.
- Cubra, en su caso, los derechos que establezca la legislación fiscal.

1.2 RIS

Artículo 2, fracción VII bis 1:

Estudios clínicos:

- Pruebas realizadas en seres humanos para demostrar:
 - Calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

Artículo 2, fracción VII bis 3:

Estudios preclínicos:

- Estudios in vitro o en animales para demostrar:
 - Calidad, seguridad y eficacia del producto y cuyos resultados se puedan extrapolar a los humanos.

Artículo 2, fracción X bis:

Información técnica:

- Ensayos, análisis, estudios preclínicos y clínicos:
 - Necesarios, en su caso, para demostrar calidad, seguridad y eficacia requeridas por la SSA para la obtención del registro sanitario.

Artículo 2, fracción XIII bis 1:

Medicamento biotecnológico biocomparable:

- Medicamento biotecnológico no innovador.
 - Que demuestre ser biocomparable en términos de:
 - Seguridad.
 - Calidad.
 - Eficacia.
 - Al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la LGS, el RIS y demás disposiciones aplicables.

Artículo 2, fracción XIII bis 2:

Medicamento biotecnológico innovador:

- Medicamento biotecnológico que obtenga el registro sanitario en México.
 - Así reconocido por la SSA.

Artículo 2, fracción XIII bis 3:

Medicamento biotecnológico de referencia:

- Medicamento biotecnológico innovador.
 - Que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables.
 - Que sea reconocido como tal por la SSA.

Nota:

1. Cuando el medicamento biotecnológico innovador no se encuentre registrado en México, se podrá reconocer como tal a un medicamento biotecnológico biocomparable previamente registrado ante la SSA.

Artículo 2, fracción XVIII:

Tercero Autorizado:

- Persona autorizada por la SSA para:
 - Emitir dictámenes respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia SSA o en las NOMs correspondientes o para realizar estudios.
 - Para efectos de trámites o autorizaciones sanitarias.

Artículo 8:

La SSA fijará las características que deberá reunir un producto para ser considerado como medicamento u otro insumo en la FEUM o en las NOMs.

Las especificaciones de calidad de los aditivos, fármacos y medicamentos y los procedimientos para evaluarlos, serán los indicados en la edición vigente de la FEUM, al momento de la evaluación.

Nota:

1. Cuando en la FEUM no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

Artículo 9:

Las NOMs que emita la SSA establecerán:

- Especificaciones microbiológicas, toxicológicas o de riesgo para la salud.
- Técnicas sanitarias de producción para asegurar dichas especificaciones.
- Métodos de muestreo, prueba y análisis correspondientes.

Artículo 81:

Biofármaco:

- Toda sustancia producida por biotecnología molecular:
 - Que tenga actividad farmacológica.
 - Que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas.
 - Que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.

Medicamento biotecnológico:

- Toda sustancia producida por biotecnología molecular:
 - Que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio.
 - Que se presente en forma farmacéutica.
 - Que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Los biofármacos y los medicamentos biotecnológicos podrán ser:

- Proteínas recombinantes.
- Anticuerpos monoclonales.
- Péptidos sintéticos.
- Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos.
- Los demás que determine mediante la SSA.
 - Conforme a los avances técnicos y científicos.

Artículo 81 bis:

La farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos deberá:

- Realizarse de conformidad con la NOM correspondiente.
- Permitir una clara identificación del medicamento biotecnológico.
- Facilitar la identificación de las terapias biotecnológicas administradas en todas las etapas del tratamiento.

Artículo 113:

Los establecimientos que fabriquen biofármacos y medicamentos biotecnológicos requerirán:

- Instalaciones de acuerdo a los procesos que realicen.
- Contar con áreas separadas para cepas o líneas celulares, animales o vegetales.
- Dar cumplimiento a las disposiciones jurídicas aplicables, incluyendo la licencia sanitaria.

Nota:

1. En caso de ser de fabricación extranjera deberán contar con certificación del cumplimiento de buenas prácticas de fabricación.

Para que el fabricante de biofármacos y de medicamentos biotecnológicos libere un lote requerirá:

- Cumplir las disposiciones aplicables.
 - Para garantizar que el producto es de calidad.

Artículo 177 – bis 2:

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos biocomparables se requiere:

- Presentar solicitud en el formato oficial (publicada en el DOF).
- Monografía del biofármaco, composición y fórmula.
- Origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
- Resumen del proceso de fabricación del biofármaco: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación, así como el diagrama de flujo correspondiente a dicho proceso.
- Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para materias primas y biofármacos, así como el reporte de validación de sus resultados, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopéicos.
- Reporte de la validación del proceso de fabricación, realizado por el fabricante.
- Monografía del medicamento que incluya la Denominación Común Internacional, forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.



- Procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso.
- Proyectos de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario, de conformidad con la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables.
- Programa de farmacovigilancia intensiva, de conformidad con las disposiciones que resulten aplicables.
- Estudios preclínicos y clínicos que señale la SSA como estudios de biocomparabilidad, estudios de inmunogenicidad y reportes de eventos adversos, y otros que la SSA determine.
 - Previa opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB, los cuales se harán del conocimiento de los interesados mediante publicación en el DOF.

Artículo 177 – bis 3:

El alcance de las pruebas clínicas de biocomparabilidad deberá:

- Estar sustentado en las pruebas de caracterización del biofármaco y del medicamento biotecnológico biocomparable.
 - Mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia clínica se requerirá.

Artículo 177 – bis 4:

Los estudios preclínicos y clínicos en los que el solicitante del registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables sustente su solicitud deberán:

- Utilizar el medicamento biotecnológico de referencia correspondiente para la realización de los estudios comparativos y físico-químicos.

Para la realización de los estudios el solicitante deberá presentar:

- Los estudios in vitro.
 - No se requerirán de éstos cuando la SSA, con base en la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB, así lo determine.
- Los reportes de los estudios preclínicos en animales.
 - Incluyendo la información que compare al medicamento biotecnológico de referencia y al medicamento biotecnológico biocomparable.
 - Dichos estudios preclínicos deberán realizarse en especies animales relevantes para el modelo de estudio y deben incluir, de conformidad con la opinión que al efecto emita el CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB:



- Reporte comparativo del efecto farmacodinámico y actividad relevante para la aplicación clínica.
 - Reporte comparativo de toxicología en al menos un estudio de toxicidad de dosis repetida, incluyendo mediciones toxicocinéticas.
 - Duración de los estudios, la cual debe estar técnicamente justificada para permitir la detección de diferencias relevantes en la toxicidad y respuestas inmunes entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia.
 - Si los resultados de los estudios mencionados no son suficientes, se deberán incluir observaciones relevantes en el mismo estudio toxicológico de dosis repetida, incluyendo tolerabilidad local.
 - Sólo se requerirán reportes de otros estudios toxicológicos como seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, mutagénesis y carcinogénesis para la evaluación de medicamentos biotecnológicos biocomparables, si los resultados de los estudios de dosis repetida así lo requieren.
- Un reporte de estudios comparativos de farmacocinética.
 - Cuando así lo determine la SSA, tomando en cuenta la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB, para:
 - Demostrar biocomparabilidad farmacocinética entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia en relación a los parámetros claves.
- Los reportes de estudios de farmacodinamia con las siguientes características:
 - Los indicadores para farmacodinamia deben seleccionarse de acuerdo a su relevancia para demostrar eficacia terapéutica del producto.
 - El efecto farmacodinámico del medicamento biotecnológico biocomparable y del medicamento biotecnológico de referencia debe compararse en una población donde puedan observarse las posibles diferencias.
 - El diseño y duración de los estudios deben justificarse.
- Los estudios clínicos de eficacia y seguridad comparativa para demostrar semejanza clínica entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia. Dichos estudios deberán contar con las siguientes características:
 - Los parámetros y márgenes de biocomparabilidad clínica deben haberse justificado y especificado previamente a la realización de dichos estudios y deben



estar claramente señalados en el reporte de los estudios de eficacia y seguridad comparativos que se presenten a evaluación.

- Cumplir con la normatividad aplicable de buenas prácticas de investigación clínica que aseguren la validez científica del estudio.
- Para aquellos medicamentos en donde la respuesta inmune pudiera afectar a la proteína endógena o a su función biológica, las pruebas de anticuerpos deben realizarse en los ensayos clínicos de seguridad, tomando en cuenta el papel que pudieran tener la hipersensibilidad, reacciones de infusión, la autogenicidad y pérdida de la eficacia.

Los requerimientos específicos para la aprobación de cada medicamento biotecnológico biocomparable serán determinados por:

- La SSA.
 - Considerando la opinión del CMN previa consulta que éste realice al SEPB.

Para el caso de los estudios de biocomparabilidad en relación con un medicamento biotecnológico de referencia, el mismo deberá ser usado durante todo el desarrollo del medicamento biotecnológico biocomparable, para comparar la calidad y los estudios preclínicos y clínicos.

Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos biocomparables deberán realizarse:

- En México.
 - Cuando así lo determine la SSA con base en la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPB.

Los medicamentos biotecnológicos biocomparables de fabricación extranjera, además de los documentos anteriores, deberán anexar:

- Certificado de libre venta o equivalente expedido por la autoridad correspondiente del país de origen.
- Certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.
- El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.

La SSA resolverá las solicitudes de registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables:

- En un plazo de ciento ochenta días naturales.
 - Contados a partir del día siguiente a aquel en que se presente la solicitud de registro correspondiente.

Nota:

1. La SSA podrá solicitar información faltante, por única ocasión, dentro de los primeros ciento veinte días naturales del plazo antes referido.
2. El interesado tiene un máximo de cien días hábiles, contados a partir del día siguiente a aquel en que haya sido notificado de la prevención respectiva para su desahogo.
3. En caso de que la SSA no emita la resolución respectiva en el plazo señalado, la solicitud de registro se entenderá resuelta en sentido negativo.

Artículo 177 Bis 5:

Un medicamento biotecnológico biocomparable puede ser aprobado para su uso en otras indicaciones clínicas:

- Siempre y cuando exista justificación científica aprobada mediante los estudios clínicos, que determine la SSA considerando la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPB.

Artículo 178:

Cada lote de biomedicamento fabricado antes de ser liberado deberá cumplir con lo que establezca la FEUM en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia.

Nota:

1. Cuando no exista información podrá utilizarse la de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional.

1.3 NOM-177-SSA1-2013

A. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen estudios de biocomparabilidad.

11.1.1:

Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad preclínicas, clínicas y analíticas deben realizarse por:

- Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias en:
 - Territorio nacional.
 - Excepcionalmente en el extranjero cuando:

- Así lo determine la SSA, con base en la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB.

11.2.1:

Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar:

- Con lotes del M.B. de prueba que cuenten con un certificado de análisis conforme a la FEUM vigente en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia.
 - Cuando en la FEUM no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

11.2.8:

- Antes de iniciar los estudios los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben asegurarse que los medicamentos de referencia y de prueba cuentan con todas las pruebas de calidad, pureza, identidad y potencia.

B. Caracterización:

11.2.9:

- La caracterización fisicoquímica y estructural del M.B. de prueba y de referencia, deben demostrar la identidad, heterogeneidad, homogeneidad y pureza de éstos, empleando equipo y metodología para este fin.
- La caracterización debe ser realizada por el fabricante del M.B. de prueba y proporcionada para sustentar las pruebas clínicas de éste.

C. Estudios Preclínicos:

11.8.1.1:

- Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios preclínicos, deben de contar con:
 - Instalaciones, equipo y metodología analítica, farmacológica y toxicológica que permita llevar a cabo las pruebas biológicas y de seguridad en modelos animales y modelos de laboratorio capaces de mostrar la identidad biológica de los medicamentos en estudio.

Notas:

1. De acuerdo a la disposición 11.8.1.2 el CMN, previa consulta con el SEPBB podrá solicitar la extensión de pruebas de caracterización fisicoquímica y biológica cuando así lo considere pertinente.

2. De acuerdo a la disposición 11.8.3.1 el CMN previa consulta al SEPB evaluará los protocolos preclínicos (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente para productos nacionales.
3. De acuerdo a la disposición 11.8.3.3 mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia preclínica se requerirá.

11.8.3.3.1:

- El M.B. a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al M.B. innovador.

11.8.3.4:

- Los métodos y técnicas analíticas empleadas deben validarse con los parámetros de validación que demuestren que cumplen con el propósito para el cual fueron diseñados.

11.8.3.5

- Los estudios fisicoquímicos y biológicos deben permitir distinguir atributos con respecto de:
 - La composición, estructura primaria y estructura de orden superior de los biofármacos.

11.8.3.6:

- El análisis de la estructura de orden superior debe realizarse empleando:
 - Métodos analíticos que permitan conocer la estructura tridimensional e integridad química, a saber:
 - Plegamiento.
 - Estabilidad termodinámica
 - Tamaño.
 - Modificaciones postraduccionales.
 - Isoformas.
 - Variantes de carga (oxidaciones, de amidaciones, isomerizaciones, entre otras).
 - Masa absoluta.

- Todas aquellas que aporten información sobre la identidad, heterogeneidad y pureza del biofármaco.

11.8.3.7:

- Cada protocolo de estudio preclínico debe ser:
 - Elaborado y revisado por el Investigador Titular.
 - Avalado por el Responsable de aseguramiento de calidad, Responsable Sanitario, Patrocinador.
 - En el caso de que el estudio implique el uso de animales, por el Comité Interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

11.8.3.8:

- El protocolo debe ser acorde al tipo de producto a evaluar, de acuerdo a lo señalado en el Apéndice I Normativo.

11.8.3.9:

- Las pruebas requeridas deben cumplir con lo establecido en:
 - El RIS.
 - Las BPL.

11.8.3.12

- Las pruebas preclínicas se pueden clasificar como:
 - Pruebas de seguridad.
 - Pruebas de actividad biológica.

11.8.3.12.1:

- Pruebas de seguridad:
 - Se realizarán para definir los efectos toxicológicos y farmacológicos previos a los estudios en humanos a través del desarrollo del estudio clínico.
 - Tanto estudios *in vitro* como *in vivo*, pueden contribuir a la caracterización del medicamento biocomparable.



- El M.B. que sea estructural y farmacológicamente comparable al innovador y del cual existe amplia experiencia en la práctica clínica necesitará estudios toxicológicos menos extensos.

11.8.3.12.1.10:

- Los estudios de seguridad deben de estar diseñados considerando al menos:
 - Edad, estado fisiológico y sexo de las especies relevantes.

11.8.3.12.1.11:

- Todos los estudios de toxicidad deben ser efectuados en cumplimiento a las BPL.

11.8.3.12.2:

- Pruebas para evaluar actividad biológica y farmacodinámica:
 - La actividad biológica debe ser evaluada mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.
 - Que puedan demostrar efectos del producto relacionados con la actividad biológica descrita.

11.8.3.12.2.7:

- Todos los estudios de actividad biológica o farmacodinámica deben ser efectuados en cumplimiento de las BPL.

D. Estudios Clínicos:

11.9.1.1:

- Los estudios clínicos se deben de realizar de conformidad con:
 - La LGS.
 - El RLGS MIS.
 - El RIS.
 - Las NOMs.
 - Las BPC.
 - Demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.9.1.2:

- Las Unidades Clínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben tener lo necesario para realizar alguno de los siguientes estudios para establecer la biocomparabilidad de los M.B. de prueba:
 - Estudios de farmacocinética.
 - Estudios de farmacodinamia.
 - Estudios de eficacia clínica y seguridad (inmunogenicidad).
 - Cuando aplique, según el tipo de producto biotecnológico biocomparable del que se trate.

11.9.2.1:

- Para la correcta ejecución de los estudios los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben solicitar al patrocinador toda la información con respecto a:
 - La caracterización fisicoquímica.
 - Estudios preclínicos de los productos bajo estudio y demás documentos.
 - La información necesaria para la elaboración del protocolo clínico.

11.9.2.2:

- Cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en:
 - LGS.
 - El RLGSMIS.
 - Acorde al tipo de producto a evaluar y pruebas requeridas de acuerdo a lo señalado en el RIS.
 - Cumpliendo con las BPC, las BPL y demás disposiciones jurídicas aplicables.

Nota:

1. De acuerdo a la disposición 11.9.2.4.1 mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá.

2. El CMN previa consulta al SEPBB, evalúa los protocolos clínicos de biocomparabilidad (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas clínicas cuando así lo considere pertinente.

11.9.2.4.2:

- El M.B. a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al M.B. innovador.

11.9.2.8

- Los estudios clínicos deben tener además de lo que indique la SSA, si aplica, estudios de eficacia, inmunogenicidad, reportes de eventos adversos, reporte comparativo de farmacocinética, toxicología y tolerabilidad.

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
 - Un Plan de Manejo de Contingencias.
 - De acuerdo a la NOM correspondiente.

E. Métodos analíticos para demostrar la biocomparabilidad:

11.10.1.1.1:

- Antes de iniciar la validación debe elaborarse un protocolo de validación que incluya:
 - Descripción detallada del método analítico.
 - Parámetros a evaluar.
 - Criterios de aceptación o rechazo.

11.10.1.1.2:

- Los métodos analíticos para la cuantificación de muestras biológicas deben cumplir con:
 - Las características de desempeño indicadas por la SSA en esta NOM-177.

- Lo descrito por organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente:
 - Cuando por avances tecnológicos no esté contemplado dentro del marco normativo.

11.10.1.1.3:

- Los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben:
 - Ser validados total o parcialmente.
 - En el sitio de análisis para el propósito para el cual fue diseñado, independientemente si son metodologías desarrolladas o se adquieren comercialmente.

11.10.1.1.5.1:

- Los criterios de aceptación de los parámetros de validación deben:
 - Justificarse científicamente.
 - De acuerdo al caso particular del producto biotecnológico en estudio.

11.10.1.1.5.2:

- El método analítico debe:
 - Proporcionar resultados confiables.
 - Demostrar caso por caso que es adecuado para el propósito intencionado.
 - Evaluando los parámetros establecidos y justificados en el protocolo respectivo.

11.10.1.1.5.3:

- La validación del método podrá ser:
 - Completa.
 - Parcial.
 - Cruzada.

11.10.1.1.5.4:

- La validación completa se llevará a cabo contemplando:
 - Los parámetros señalados en el protocolo.
 - De acuerdo a la tecnología empleada.

Nota:

1. De acuerdo a la disposición 11.10.1.1.5.5 la validación parcial se lleva a cabo cuando existen cambios menores en métodos analíticos que ya hayan sido previamente validados.

Las características de desempeño a evaluar, dependerán de la magnitud de los cambios que se hagan al método analítico y deberán estar justificados.

F. Estudios Farmacocinéticos:

11.11.1:

- Se podrán realizar estudios de una sola dosis o de dosis múltiple.

11.11.2:

- Los intervalos de aceptación para cualquier parámetro farmacocinético se deben basar en el criterio clínico.
 - Tomando en cuenta toda la información disponible de eficacia y seguridad en los productos de referencia y de prueba.

G. Estudios Farmacodinámicos:

11.12.1:

- Los bioindicadores farmacodinámicos deben seleccionarse con base en la relevancia que tengan para demostrar la eficacia terapéutica del producto.

11.12.2

- La duración y el diseño de los estudios deben de ser justificados.
- Los estudios combinados de farmacocinética/farmacodinamia pueden dar información útil sobre la relación entre la exposición y el efecto.

1.4 NOM-257-SSA1-2014

A. Directrices generales de operación para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos.

5.1.3:

- La SSA con base en la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPBB, determinará:
 - Las pruebas de biocomparabilidad.
 - Que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

5.1.4:

- El SEPBB para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos aplicará:
 - Conforme al Reglamento Interior del CMN.

5.1.5:

- El SEPBB de conformidad con su reglamento, podrá evaluar cualquier información técnica y científica, y emitirá una opinión relacionada con:
 - **5.1.5.3** Medicamentos biotecnológicos biocomparables, tanto en etapa de desarrollo como con estudios concluidos.

6.1:

- El particular deberá someter para un medicamento biotecnológico biocomparable, el programa de aseguramiento de calidad del producto, que establezca lo siguiente:
 - **6.1.1** Programa de validaciones y/o revalidaciones de los procesos.
 - **6.1.2** Información de los parámetros críticos de validación obtenidos.
 - **6.1.3** Programa de auditorías internas del producto y del proceso.
 - **6.1.4** Para las validaciones y programas de auditorías internas deberán:
 - Reportar las acciones preventivas y correctivas relacionadas con los parámetros críticos del producto y del proceso.

7.1:

- Los estudios de investigación clínica para medicamentos biotecnológicos biocomparables seguirán el mismo procedimiento de autorización de cualquier protocolo de investigación clínica.

- En caso de que el estudio tenga fines de registro, el particular podrá notificarlo por escrito junto con la documentación sometida para autorización del protocolo.

10.1:

- Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad deberán realizarse de acuerdo a lo establecido en la NOM citada en el punto 3.7 del Capítulo de Referencias de esta Norma.

Notas:

1. La NOM citada en el punto 3.7 de la NOM-257-SSA1-2014 refiere a la NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia.
2. Esta NOM-220 contiene las definiciones de los estudios clínicos en sus diferentes fases, más no los requisitos bajos los cuáles se realizarán los estudios y pruebas de biocomparabilidad.
3. Es la NOM-177 la que contiene los requisitos que deben cumplir los estudios y pruebas de comparabilidad por lo que se presume de un error en la cita al punto 3.7, debiera decir 3.6.

1.5 Lineamientos que deberán cumplir los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

- Conforme a estos lineamientos se pretende dar certeza y seguridad jurídica a la información científica presentada ante el CMN.
 - Información previa a la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables, que demuestren seguridad y eficacia de los mismos.

Artículo 1.

- CMN:
 - Órgano auxiliar de consulta y opinión previa a las solicitudes de registros de medicamentos y demás insumos para la salud que sean presentados ante la SSA y que puedan contener una molécula nueva en términos del RIS y la normatividad aplicable en la materia.
- Estudio de biocomparabilidad:
 - Pruebas, ensayos y análisis indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de:
 - Calidad.
 - Seguridad.

- Eficacia.
 - De un medicamento biotecnológico de referencia.
- Estudios preclínicos:
 - Estudios in vitro o en animales para demostrar:
 - Calidad.
 - Seguridad.
 - Eficacia.
 - De un producto, cuyos resultados se puedan extrapolar a los humanos.
- Información técnica:
 - Ensayos.
 - Análisis.
 - Estudios preclínicos y clínicos.
 - Necesarios, en su caso, para demostrar calidad, seguridad y eficacia requeridas por la SSA para la obtención del registro sanitario.
- Medicamento biotecnológico biocomparable:
 - Medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de:
 - Seguridad.
 - Calidad.
 - Eficacia.
 - Al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la LGS, el RIS y demás disposiciones aplicables.
- Medicamento biotecnológico de referencia:
 - Medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que sea reconocido como tal por la SSA.

Nota:

1. Cuando el medicamento biotecnológico innovador no se encuentre registrado en México, se podrá reconocer como tal a un medicamento biotecnológico biocomparable previamente registrado ante la SSA.

Artículo 2.

- Medicamento de prueba:
 - Medicamento biotecnológico no innovador.
 - Medicamento de referencia.
 - Como el medicamento biotecnológico innovador.

Artículo 3.

- Para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos se requieren:
 - Pruebas que demuestren su seguridad, eficacia y calidad.
- Para asegurar la validez de las pruebas de biocomparabilidad preclínicas y clínicas es necesario:
 - Que éstas se realicen bajo las condiciones adecuadas en un Centro de Investigación que deberá contar con infraestructura, financiamiento y personal.
 - Para realizar alguno de los siguientes estudios para establecer la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos no innovadores:
 - Estudios de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica, y seguridad, según el tipo de producto biotecnológico no innovador del que se trate.

Artículo 4.

- Productos de prueba y de referencia usados en las pruebas de biocomparabilidad:
 - Deben cumplir con lo establecido en la "NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamento".
 - Deben contar con un certificado de análisis conforme a la FEUM vigente, en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia.

- Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

Artículo 5.

- Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deberán:
 - Estar vigentes al momento de realizar el estudio.
 - Garantizar su integridad en todo momento.

Artículo 6.

- Antes de iniciar los estudios el usuario deberá:
 - Asegurarse que los medicamentos de referencia y de prueba cuentan con todas las pruebas de calidad, pureza, identidad y potencia.

Artículo 7.

- Los equipos deben de estar calificados.
- Los instrumentos de medición que se utilicen durante las pruebas deben estar calibrados por organismos acreditados para este efecto.

Artículo 8.

- Los estudios preclínicos:
 - Se deben ejecutar una vez que se haya realizado la caracterización fisicoquímica del producto.

Notas:

1. En todos los casos, el producto deberá estar suficientemente caracterizado para permitir un diseño apropiado de estudios de seguridad preclínica.
2. En general, el producto a usar en los estudios de farmacología y toxicología deberá ser comparable analíticamente al compuesto innovador.

Artículo 9.

- Los estudios clínicos se deben de realizar en apego a:
 - LGS.
 - RLGS MIS.

- NOMs.
- BPC.
 - Demás disposiciones aplicables.

Artículo 10.

- Los estudios clínicos deberán ser autorizados por la COFEPRIS.
 - Previo dictamen aprobatorio del Comité de Ética en Investigación al que esté afiliado el Centro de Investigación.
 - Dicho Comité debe estar registrado ante COFEPRIS y seguir la guía de funcionamiento establecida por la Comisión Nacional de Bioética.

Artículo 11.

- El responsable del estudio: investigador principal, deberá reportar:
 - Sospechas de reacciones.
 - Eventos adversos.
 - Que se deriven del estudio de biocomparabilidad.

Artículo 12.

- Los modelos empleados para evaluar la actividad del biocomparable deberán:
 - Establecer y justificar una potencia estadística adecuada a fin de demostrar la biocomparabilidad entre los productos de estudio.
 - Dicha potencia deberá establecerse desde el diseño del protocolo, así como el cálculo del tamaño de la muestra.

Artículo 13.

- Las conclusiones de las pruebas de biocomparabilidad sólo serán válidas para los lotes del medicamento que se elabore de acuerdo con:
 - NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamento.

Artículo 14.

- Los lineamientos son susceptibles de reforma, adición o derogación a solicitud de:



- Presidente.
- Vicepresidente.
 - Del CMN.

CAPÍTULO 2 ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

2.1 Guía para la evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS).

- Fecha: Octubre, 2009.

A. Principios clave para la autorización de comercialización (registro sanitario) de un PBS:

- El desarrollo de un PBS involucra uno o más ejercicios de comparabilidad escalonados que comienzan con la comparación de las características de calidad del PBS y el PBR.
- Demostrar la similaridad de un PBS con un PBR en cuanto a calidad constituye un requisito previo para la reducción del conjunto de datos no clínicos y clínicos requeridos para el otorgamiento de autorizaciones.
- La base para la autorización de un producto como PBS depende de la demostración de su similaridad con un PBR adecuado en cuanto a parámetros de calidad, no clínicos y clínicos.
- Si se observan diferencias relevantes en los estudios de calidad, no clínicos o clínicos, es probable que el producto no satisfaga los requisitos de un PBS.
 - En consecuencia es posible que se requiera ampliar el conjunto de datos no clínicos y clínicos para sustentar la solicitud de autorización.
- Si los ejercicios o estudios de comparabilidad con el PBR no son llevados a cabo durante todo el proceso de desarrollo, tal como se encuentra descrito en las recomendaciones de este documento, el producto final no puede ser denominado PBS.
- Los PBS no son “medicamentos genéricos” y, por tanto, muchas de las características asociadas con el proceso de autorización no son por lo general aplicables.

B. Calidad:

- Con objeto de poder reducir el volumen de datos no clínicos y clínicos requeridos para la autorización del PBS, es imprescindible llevar a cabo una comparación de calidad que demuestre la similaridad molecular entre el PBS y el PBR.
- El desarrollo de un PBS debe incluir la caracterización cuidadosa de varios lotes representativos del PBR y el posterior diseño de un proceso de fabricación que reproduzca un producto muy similar al PBR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes.
- El mayor conocimiento de la relación entre las propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y biológicas del producto y sus resultados clínicos facilitará el desarrollo de un PBS.



- Con objeto de establecer la similaridad, el fabricante debe llevar a cabo una caracterización completa fisicoquímica y biológica del PBS mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el PBR. Se deben evaluar todos los aspectos de la calidad y la heterogeneidad del producto.
- Un alto grado de similaridad entre el PBS y el PBR constituye la base para reducir los requisitos no clínicos y clínicos para la autorización.
- Las diferencias en los atributos de calidad que puedan repercutir en la actividad clínica influirán en la valoración de la conveniencia de que el producto se denomine "PBS".
 - Otras diferencias entre el PBS y el PBR podrían ser consideradas aceptables, no requiriéndose evaluaciones adicionales no clínicas o clínicas.

Proceso de fabricación:

- La fabricación de un PBS se debe basar en un proceso de producción diseñado integralmente y que tenga en cuenta todas las recomendaciones pertinentes.
- El proceso de fabricación debe ser optimizado para reducir al mínimo las diferencias entre el PBS y el PBR con objeto de:
 - Reducir tanto como sea posible los requisitos de pruebas clínicas del PBS con base en los antecedentes clínicos del PBR.
 - Minimizar cualquier impacto predecible en materia de seguridad y eficacia clínicas del producto.
 - Algunas diferencias entre el PBS y el PBR son esperables y pueden ser consideradas aceptables, con la condición de que se justifique apropiadamente que no repercuten en el desempeño clínico.
- Siempre debe proporcionarse una descripción y conjunto de datos completos que describa el proceso de fabricación:
 - Desarrollo de los vectores de la expresión y los bancos de células.
 - Cultivo celular/fermentación.
 - Recolección (cosechas).
 - Reacciones de purificación y modificación.
 - Proceso de llenado del granel o del producto final.
 - Almacenamiento.



- Deben encontrarse documentados los estudios de desarrollo realizados para establecer y validar la forma farmacéutica, la formulación, el sistema de cierre del envase y las instrucciones de uso.

Caracterización:

- Se debe llevar a cabo la caracterización cuidadosa tanto del PBR como del PBS mediante el uso de técnicas analíticas bioquímicas, biofísicas y biológicas adecuadas de última generación.
- Cuando se lleva a cabo un ejercicio de comparabilidad, se requiere de la realización de estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el PBS y el PBR.
- Las estructuras primarias del PBS y el PBR deben ser idénticas.
 - Si se observan diferencias entre el PBS y el PBR, se debe evaluar su posible repercusión en la seguridad y la eficacia del PBS.
- La evaluación de los resultados debe incluir la investigación de las diferencias observadas entre el PBS y el PBR.
 - Esta determinación se basará en el conocimiento de la relación existente entre los atributos de calidad del producto y la actividad clínica del PBR y los productos relacionados, los antecedentes clínicos del PBR y las diferencias entre lotes comerciales del PBR.
- Al llevar a cabo una determinación de la similaridad, se deben tener en cuenta las limitaciones analíticas de cada técnica empleada para caracterizar el producto.
- Cuando se lleva a cabo el ejercicio de comparabilidad, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:
 - Propiedades fisicoquímicas.
 - La caracterización fisicoquímica debe incluir la determinación de las estructuras primaria y de alto orden (secundaria, terciaria, cuaternaria) mediante métodos analíticos apropiados y otras propiedades biofísicas.
 - Actividad biológica.
 - Facultad o capacidad específica del producto de lograr un efecto biológico definido.
 - Se utiliza para múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y constituye un requisito para la caracterización y el análisis por lotes.



- El uso de uno o más análisis biológicos relevantes de precisión y exactitud apropiadas constituye un procedimiento importante para confirmar la ausencia de una diferencia funcional significativa entre el PBS y el PBR.
- Propiedades inmunoquímicas.
 - Cuando las propiedades inmunoquímicas forman parte de la caracterización el fabricante debe confirmar que el PBS es equivalente al PBR.
- Impurezas.
 - Dado el limitado acceso a toda la información necesaria sobre el proceso de fabricación y sobre el principio activo biológico del producto innovador, se admite que la evaluación de la similaridad de los perfiles de impureza del PBS y el PBR será generalmente difícil.
 - Si se observan diferencias significativas en el perfil de impureza entre el PBS y el PBR, se debe evaluar su posible repercusión en la eficacia y la seguridad, incluida la inmunogenicidad.
 - Es fundamental contar con técnicas de análisis apropiadas para las impurezas relacionadas con el proceso, específicas para la línea celular empleada en la producción.

C. Especificaciones:

- Las especificaciones se emplean para comprobar en forma rutinaria la calidad del principio biológico y del medicamento, más que para su caracterización total.
- Se debe proporcionar y justificar la referencia a los métodos analíticos empleados y los límites aceptables para cada parámetro de prueba del PBS.
- Las especificaciones de un PBS no serán las mismas que las del PBR, ya que tanto los procesos de fabricación como los procedimientos analíticos y los laboratorios encargados de realizar los análisis serán diferentes.
- Las especificaciones deben captar y controlar los atributos importantes de calidad del PBR de los que se tenga conocimiento.
- El fabricante debe demostrar que los límites fijados para una determinada especificación no son significativamente mayores que el margen de variabilidad del PBR durante su período de vida útil, a menos que lo justifique.

D. Técnicas analíticas:

- Es necesaria una batería de análisis de vanguardia para determinar la estructura, la función, la pureza y la heterogeneidad de los productos.



- Los métodos empleados deben separar y analizar diferentes variantes del producto con base en las diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes de las moléculas proteicas.
- La investigación de la comparabilidad debe ser lo más amplia posible para reducir al mínimo la posibilidad de diferencias no detectadas entre el PBR y el PBS que puedan repercutir en la actividad clínica.
- La medición de los atributos de calidad en los estudios de caracterización no requiere necesariamente la realización de análisis validados, pero deben ser análisis científicamente consistentes y calificados.
 - Deben proporcionar resultados significativos y fiables.
- En la solicitud de autorización, se debe proporcionar una descripción completa de las técnicas analíticas empleadas para la liberación y la caracterización del producto.

E. Estabilidad:

- Se deben llevar a cabo estudios para mostrar los métodos de liberación y caracterización que son indicadores de la estabilidad del producto.
- Los estudios de estabilidad se deben resumir en un formato apropiado, tal como tablas, y deben incluir resultados de estudios de degradación acelerada y en diversas condiciones de estrés.
- Los estudios de estabilidad acelerada constituyen un elemento importante de la determinación de la similaridad entre un PBS y un PBR ya que pueden revelar propiedades de un producto de otro modo ocultas que justifiquen una evaluación adicional.
- Los estudios de estabilidad acelerada en igualdad de condiciones que comparan el PBS con el PBR sirven para determinar la similaridad de los productos al mostrar un perfil de degradación comparable.
 - En la solicitud de autorización se deben proporcionar datos representativos que muestren los perfiles de degradación del producto.
- Los estudios de estabilidad del principio activo se deben llevar a cabo con envases y en condiciones que sean representativos de los reales.
- Los estudios de estabilidad del medicamento se deben llevar a cabo utilizando el sistema de envasado y cierre previsto para ese medicamento.
- Los estudios de estabilidad realizados al tiempo y temperatura reales permitirán determinar las condiciones de almacenamiento autorizadas y el periodo de caducidad del producto. Estos pueden ser los mismos que los del PBR, o ser distintos.

**F. Evaluación no clínica:**

- La demostración de un alto grado de similaridad molecular entre el PBS y el PBR debe reducir significativamente la necesidad de estudios no clínicos puesto que el PBR ya contará con antecedentes clínicos significativos.
- Los estudios no clínicos se deben llevar a cabo utilizando la formulación final del PBS propuesta para su uso clínico, a no ser que se justifique hacerlo de otra forma.
- El diseño de un programa apropiado de estudio no clínico requiere una clara comprensión de las características del producto.
- La evaluación no clínica de un nuevo producto bioterapéutico normalmente comprende un amplio espectro de estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos.
- Se considera que la cantidad de datos no clínicos adicionales requeridos para establecer la seguridad y la eficacia de un PBS depende en gran medida del producto y de factores relacionados con la clase de sustancia.
- Algunos de los factores que suelen llevar a la necesidad de estudios adicionales no clínicos son:
 - Factores relacionados con la calidad.
 - Factores relacionados con las propiedades toxicológicas del principio activo.

Estudios in vitro:

- Con objeto de establecer la comparabilidad de la actividad biológica o farmacodinámica del PBS y el PBR, se deben llevar a cabo estudios tales como ensayo de unión a un receptor o ensayos celulares.
 - Este tipo de datos generalmente ya se obtiene a partir de los análisis biológicos descritos en la parte del expediente correspondiente a la calidad.
 - En la parte no clínica del expediente se puede hacer referencia a estos estudios.

Estudios in vivo:

- Los estudios en animales se deben diseñar para potenciar al máximo la información obtenida.
- Estos estudios deben ser de tipo comparativo.
- Se deben realizar en una o más especies de las que se sepa que son apropiadas.
- Se debe emplear tecnología de vanguardia.



- Si el modelo lo permite, se debe considerar la posibilidad de supervisar algunos criterios de valoración tales como:
 - La actividad biológica o farmacodinámica pertinente a su aplicación clínica.
 - La toxicidad no clínica establecida en al menos un estudio de toxicidad a dosis repetidas en una especie apropiada, que incluya mediciones toxicocinéticas.

G. Evaluación clínica:

- Los datos clínicos fundamentales se deben generar mediante la utilización del producto derivado del proceso final de fabricación.
 - Constituyen el reflejo del producto para el que se solicita la autorización de comercialización.
 - Cualquier desviación de esta recomendación se debe justificar y pueden requerirse datos adicionales, como los procedentes de estudios farmacocinéticos de extrapolación que comparan los perfiles farmacocinéticos de los productos de las formulaciones previas y finales.
- Los estudios clínicos se deben diseñar con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el PBS y el PBR.
- El ejercicio clínico de comparabilidad constituye un procedimiento escalonado que se debe iniciar con los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, seguidos de los ensayos clínicos fundamentales.
- Si en cualquier fase se detectan diferencias importantes entre el PBS y el PBR, se deben analizar y justificar las razones.
 - Si ello no fuera posible, el producto nuevo no puede satisfacer los requisitos de un PBS.

Estudios farmacocinéticos:

- El perfil farmacocinético constituye una parte esencial de la descripción básica de un producto medicinal y siempre debe investigarse.
- Los estudios farmacocinéticos se deben realizar para las vías de administración solicitadas y con dosis comprendidas en el intervalo terapéutico recomendado para el PBR.
- Los estudios farmacocinéticos deben ser de tipo comparativo y estar diseñados para permitir la detección de posibles diferencias entre el PBS y el PBR elegido.
 - Es preferible realizar estudios farmacocinéticos cruzados con dosis única en una población homogénea y utilizar una dosis allí donde la sensibilidad para detectar diferencias sea mayor.



- Para reducir la variabilidad no relacionada con las diferencias entre los productos, los estudios farmacocinéticos podrían realizarse en voluntarios sanos, si se considera ético y científicamente justificado.
- Si se sabe que el principio activo investigado tiene efectos adversos y se considera que los efectos farmacológicos o los riesgos son inadmisibles para los voluntarios sanos, podría ser necesario realizar los estudios farmacocinéticos en la población de pacientes propuesta.
- La comparación farmacocinética del PBS y el PBR no solo debe incluir las características de absorción y biodisponibilidad sino también las de eliminación.
- Para la autorización de un PBS, generalmente no se requieren otros estudios farmacocinéticos, como los estudios de interacciones o los estudios en poblaciones especiales.
- El fabricante debe describir y justificar el método empleado para reducir al mínimo la influencia de la proteína endógena en los resultados.

Estudios farmacodinámicos:

- Podría ser aconsejable que el fabricante, antes de proceder a los ensayos clínicos, compruebe que los perfiles farmacodinámicos sean similares, en particular si se ha detectado una diferencia de relevancia clínica desconocida en los perfiles farmacocinéticos.
- En los estudios farmacodinámicos comparativos, los efectos farmacodinámicos se deben investigar en una población apropiada mediante la administración de una o más dosis en la porción escarpada de la curva dosis-respuesta con objeto de mejorar la detección de las posibles diferencias entre el PBS y el PBR.

Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios:

- Los estudios comparativos farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden ser apropiados, a condición de que:
 - Se caractericen adecuadamente las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del PBR.
 - Como mínimo uno de los indicadores farmacodinámicos esté vinculado con la eficacia.
 - Se haya establecido la relación entre la dosis o la exposición, el indicador o los indicadores farmacodinámicos relevantes y la respuesta o la eficacia del PBR.



- La población y la dosificación del estudio deben ser representativas de un sistema de puesta a prueba de reconocida sensibilidad para detectar posibles diferencias entre el PBS y el PBR.
- Deben definirse previamente y justificarse apropiadamente los intervalos aceptables de verificación de la similaridad en cuanto a parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios.

Estudios de eficacia:

- No se requieren estudios de determinación de dosis para la autorización de un PBS.
- La eficacia similar del PBS y el PBR elegido tendrá que demostrarse en uno o más ensayos clínicos adecuadamente aleatorizados y controlados, y con la apropiada potencia estadística.
- Los estudios clínicos deben ser preferentemente con doble ocultación o como mínimo con ocultación para el observador.
- Los diseños de equivalencia son claramente preferibles para la comparación de la eficacia y la seguridad del PBS con el PBR.
 - Los diseños se deben elegir teniendo en cuenta las posibles ventajas y desventajas posibles de cada uno.
- Los márgenes de equivalencia o no inferioridad deben especificarse previamente y justificarse con base en su relevancia clínica.
 - Las diferencias en cuanto al tratamiento que se mantuvieran dentro de este margen serían, por definición, aceptables, ya que no tendrían relevancia clínica.
- Los estudios de equivalencia son claramente preferibles para garantizar que el PBS no es clínicamente menos o más eficaz que el PBR cuando se emplea la misma dosificación.
- Antes de iniciar el estudio clínico confirmatorio, todos los datos de comparación entre el PBS y el PBR generados hasta ese momento se deben examinar y analizar cuidadosamente con objeto de evaluar la similaridad del PBS con el PBR.
- Si se descubren diferencias clínicamente relevantes, el nuevo producto no se debe considerar similar al PBR y se debe desarrollar como un producto independiente.

Seguridad:

- Se deben obtener datos de seguridad previos a la autorización de comercialización en un número suficiente de pacientes para caracterizar el perfil de seguridad del PBS.



- La comparación con el PBR debe incluir el tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones o los acontecimientos adversos.
- En los casos en que se demuestra una eficacia similar en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos confirmatorios pero no se pueden inferir de estos estudios datos relevantes sobre la seguridad para la población destinataria, estos datos deberán ser aportados adicionalmente.

Inmunogenicidad:

- Siempre se debe investigar la inmunogenicidad de los productos bioterapéuticos antes de su autorización.
 - Aunque se haya demostrado que la eficacia y la seguridad de un PBS y un PBR son similares, su inmunogenicidad puede seguir siendo diferente.
- La inmunogenicidad de un producto bioterapéutico siempre se debe investigar en seres humanos ya que los datos obtenidos de animales generalmente no son predictivos de la respuesta inmunitaria en las personas.
 - Se deben comparar la frecuencia y el tipo de anticuerpos producidos contra el PBS y el PBR, así como las posibles consecuencias clínicas de la respuesta inmunitaria.
- El fabricante deberá justificar:
 - Su estrategia de análisis de anticuerpos incluidas la selección, la evaluación y la caracterización de los estudios.
 - La indicación de un cronograma apropiado de recogida de muestras que incluya el punto de partida, los volúmenes de las muestras y los sistemas de procesamiento y almacenamiento de estas.
 - La determinación de los métodos estadísticos de análisis de datos.
- Los análisis de anticuerpos se deben validar para la finalidad propuesta.
 - Para la detección de anticuerpos se debe usar un método de tamizaje con sensibilidad suficiente y es preciso disponer de un método de análisis de neutralización para la caracterización adicional de los anticuerpos, en caso de que aparezcan.
 - Los anticuerpos detectados se deben caracterizar adicionalmente y evaluar sus posibles implicaciones clínicas en cuanto a seguridad, eficacia y farmacocinética.
 - Si se detectan más anticuerpos cuando se utiliza el PBS en comparación con el PBR, es necesario investigar la razón de esta diferencia.



- El fabricante deberá justificar el período de observación requerido para las pruebas de inmunogenicidad, que dependerá de la duración del tratamiento propuesto y del tiempo previsto de formación de anticuerpos.

2.2 Guías sobre calidad, seguridad y eficacia de productos proteínicos bioterapéuticos preparados por tecnología de ADN recombinante.

- Fecha: Octubre, 2013.
- Esta guía pretende proporcionar orientación a los fabricantes y a las autoridades reguladoras sobre la calidad, seguridad y eficacia de productos bioterapéuticos preparados por tecnología recombinante del ADN para uso en seres humanos.
- Este documento proporciona una guía para las autoridades nacionales y para los fabricantes en la reglamentación de la calidad, aspectos clínicos y no clínicos de los productos proteínicos bioterapéuticos derivados del ADN y la concesión de las licencias.

A. Directrices generales de fabricación.

- Las directrices cubren tres áreas principales:
 - Control de materias primas, incluyendo los datos de la célula huésped y del origen, la naturaleza y la secuencia del gen utilizado en la producción.
 - Control del proceso de fabricación.
 - Control de la sustancia del medicamento y el producto del medicamento.
- La calidad, seguridad y eficacia de los productos derivados del rDNA tienen inicio en un control adecuado de los recursos empleados y en el proceso de fabricación.
- Es considerable el énfasis en la caracterización y prueba de líneas celulares huésped y otros materiales usados durante la fabricación y la validación de la capacidad de los procesos de purificación para eliminar o inactivar los materiales indeseados.
- El proceso de fabricación debe ser validado antes de otorgar las licencias.
- Los estudios de validación del proceso deben incluir una evaluación apropiada del proceso y de los pasos del proceso.
- La capacidad de los procedimientos de purificación para eliminar las impurezas relacionadas con el proceso y el producto debe investigarse exhaustivamente.
- Las recomendaciones generales para los establecimientos fabricantes se encuentra contenidas en el documento sobre las "Buenas prácticas de fabricación" de la OMS.

B. Controles iniciales/fuente de materiales o de materias primas.

Expresión del vector y célula huésped:

- Debe proporcionarse una descripción de la célula huésped, su origen y su historia y el vector de expresión utilizado en la producción, incluyendo el origen y la historia, en detalle.
 - La descripción debe incluir detalles sobre el origen e identidad del gen así como la construcción, elementos genéticos contenidos y estructura del vector de expresión.

Sistema de banco celular.

- El tipo de sistema de banco celular utilizado, el tamaño de la celda de banco o bancos, el recipiente y sistema de cierre utilizado, los métodos para la preparación de la célula incluyendo los crioprotectores y medios utilizados, y las condiciones empleadas para la criopreservación o almacenaje a largo plazo deben ser documentadas y descritas en detalle.

Control del banco celular.

- La caracterización y las pruebas de sustratos de las células eucariotas o procariotas forman un componente fundamental.
- Los bancos de células se deben evaluar para confirmar la identidad, pureza y aptitud del sustrato celular para la fabricación y el uso previsto.

Estabilidad genética del sustrato celular.

- El límite de edad de la célula para la producción in vitro debe ser definido.
 - Debe basarse en datos derivados de las células de producción.
- Las características específicas pueden ser útiles para la evaluación de la estabilidad del sustrato celular.
- La integridad molecular del gen expresado y las características fenotípicas y genotípicas de la célula huésped después de la cultivación a largo plazo deben ser establecidas y definidas por el momento de la inscripción.

C. Control del proceso de fabricación.

- El diseño adecuado de un proceso y el conocimiento de su capacidad son parte de la estrategia utilizada para desarrollar un proceso de fabricación controlado y reproducible.
 - Sus límites se justifican sobre la base de información recopilada en todo el proceso de desarrollo temprano a través de la producción a escala comercial.



- Los controles en el proceso se realizan en pasos críticos de toma de decisiones y en otros pasos donde los datos sirven no sólo para asegurar el funcionamiento apropiado del proceso de fabricación sino también para demostrar adecuada calidad durante la producción de la sustancia del medicamento y el producto del medicamento.

Producción celular.

- Los procedimientos y materiales utilizados para el crecimiento de la célula y para la inducción del producto debe describirse en detalle.
 - Deben establecer límites aceptables de contaminación potencial.
 - Deben indicar la sensibilidad de los métodos para detectarlo.
 - En caso de contaminación, la naturaleza de la contaminación microbiana debe ser identificados.
- Deben establecerse criterios para el rechazo de lotes de cultivo.
- El número máximo de niveles de doblajes o paso de células deben ser permitidos durante la producción y debe especificarse teniendo en cuenta el límite de edad de la célula in vitro.

Purificación.

- Los métodos utilizados para la recolección, extracción y purificación del producto y relacionados con los controles de proceso, incluidos los criterios de aceptación, deben describirse en detalle y deben validarse.

Limpieza viral.

- Los sustratos de las células de origen humano o animal, procesos de eliminación o inactivación de virus, individualmente y en general, se deben demostrar para eliminar o inactivar cualquier virus contaminantes para garantizar la seguridad viral en la sustancia de la droga.

D. Control de la sustancia y del producto:

Caracterización.

- La caracterización rigurosa de los bioterapéuticos derivados por métodos químicos, fisicoquímicos y biológicos es fundamental.
- La caracterización se realiza generalmente en la fase de desarrollo para determinar las propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza y las impurezas del producto y – siguientes cambios en el proceso significativo o de control periódico – para confirmar la calidad del producto.



- Debe prestarse especial atención al uso de una amplia gama de técnicas analíticas que explotan diferentes propiedades fisicoquímicas de la molécula (por ejemplo, tamaño, carga, punto isoeléctrico, secuencia de aminoácidos, hidrofobicidad).

E. Llenado y contenido.

- Los requisitos generales del llenado y contenido se encuentran en la Guía de la OMS sobre buenas prácticas de fabricación de productos biológicos.

F. Evaluación no clínica.

- El objetivo general de evaluación no clínica es determinar si nuevos medicamentos poseen la actividad farmacodinámica deseada y si tienen el potencial para causar efectos inesperados e indeseables.
- Objetivos de la evaluación no clínica:
 - Identificar:
 - Una dosis inicial segura y los planes de escalada de dosis posteriores.
 - La posible toxicidad y si es reversible.
 - Los parámetros de seguridad para monitoreo clínico.

Estudios farmacodinámicos:

- Determinan:
 - La actividad biológica farmacodinámica primaria y secundaria.
 - La seguridad farmacológica.

Estudios farmacocinéticos/toxicocinéticos:

- Es difícil establecer pautas uniformes para estudios farmacocinéticos de origen bioterapéutico.
- Las diferencias entre especies animales pueden tener un impacto significativo en la predictibilidad de los estudios o en la evaluación de las relaciones de toxicidad.

Evaluación:

- El uso de uno o más métodos de análisis debería abordarse caso por caso y debe proporcionarse la justificación científica.
- Un método validado generalmente se considera suficiente.

Estudios de toxicidad:

- La toxicidad de la mayoría de bioterapéuticos los derivados del rDNA está relacionada con sus mecanismos específicos de acción; por lo tanto, altas dosis pueden provocar efectos adversos que son evidentes en la farmacología.
- Para productos de uso crónico, los estudios de toxicidad serán con una duración seis meses en roedores o no roedores.
 - Los estudios de mayor duración generalmente no han proporcionado información útil o cambiado el curso del desarrollo clínico.

G. Evaluación clínica:

- Los estudios iniciales de seguridad y tolerabilidad son los primeros estudios de drogas en humanos después de la terminación de los estudios no clínicos esenciales.
- La seguridad de los participantes del estudio clínico es la consideración primordial al proceder a los estudios primero en humanos.

Estudios farmacogenéticos:

- Realizados temprano durante el desarrollo de los medicamentos pueden proporcionar información útil para el diseño de ensayos de fase sólida III como: la identificación del receptor, características fenotípicas o genéticas y respuesta de medicamentos en las poblaciones; uso de bioindicadores para identificar dosis respuesta en los individuos; y la identificación de pacientes con polimorfismos genéticos cuyas dosis de drogas deben ser ajustadas para mejorar la seguridad o eficacia.
- Los efectos de la farmacogenética no se ven comúnmente en bioterapéuticos con origen de rDNA.

Estudios farmacocinéticos:

- El perfil de estos estudios es una parte esencial de la descripción básica de un medicamento y siempre debe investigarse.
- Deben realizarse estos estudios para el rango de dosis prevista y las vías de administración.
- En general, deben caracterizarse absorción, distribución y eliminación del bioterapéutico con origen de rDNA durante condiciones de dosis única.

2.3 Regulación en la evaluación de bioterapéuticos derivados de ADN recombinante.

- Fecha: Octubre, 2015.

A. Expectativas reguladoras para bioterapéuticos derivados de rDNA, incluyendo productos bioterapéuticos similares.

- Las expectativas reguladoras para productos bioterapéuticos derivados del rDNA se encuentran en el texto principal de las Directrices que fueron aprobadas por el Comité de expertos de la OMS sobre normalización biológica, en su reunión de octubre de 2013.
- Estas directrices enfatizan la necesidad de una demostración frente a frente de la "semejanza" de los productos bioterapéuticos, sobre la calidad, seguridad y eficacia.
- Un ejercicio de comparabilidad frente a frente de un producto candidato bioterapéutico similar con un producto bioterapéutico de referencia es esencial para justificar los estudios clínicos y no clínicos para su autorización.
- Los estudios deben estar diseñados para demostrar la comparabilidad y para detectar cualquier diferencia potencial en la calidad, atributos clínicos y no clínicos.
- Debe garantizarse que las diferencias detectadas no tienen efecto clínicamente significativo sobre el rendimiento del producto.

B. Revisión de los productos en el mercado.

- Se han identificado problemas en algunos países donde, por diversas razones, productos bioterapéuticos fueron aprobados utilizando información que ahora no cumple con la actual expectativa reguladora.
 - A menudo poco se sabe sobre la seguridad y eficacia de los productos, ya que en muchos casos, la farmacovigilancia en los países en cuestión es débil y a veces inexistente.
 - Además, la terminología utilizada para estos productos es confusa y su trazabilidad es pobre.
- Las evaluaciones no clínicas y clínicas son componentes clave para la evaluación reguladora de todos los bioterapéuticos.
- Los productos ya aprobados por las regulaciones existentes tendrán que ser reevaluados para asegurar que cumplen los nuevos requisitos.
- Las Agencias Reguladoras nacionales deben realizar una revisión reguladora paso a paso de todos los productos bioterapéuticos ya autorizados para la comercialización, de la siguiente forma:
 - Primero: identificar los productos autorizados que no cumplan con las expectativas regulatorias de la OMS.



- Segundo: realizar una evaluación de los productos identificados y sus brechas, para decidir las medidas adecuadas para remediar la situación y los plazos para la implementación de esta acción.
- Tercero: los fabricantes deben someter al producto dentro de un período de tiempo definido – pero corto – a un plan de acción para abordar el problema.
 - El plan de acción debe consistir en un análisis de los datos disponibles y faltantes según las directrices de la OMS.
- Cuarto: evaluar el plan de acción propuesto por el fabricante.
- Quinto: evaluar los datos paso a paso (por ejemplo datos de fabricación, de calidad, no clínicos y clínicos según sea necesario).

C. Puntos por considerar en la evaluación paso a paso.

- Las Agencias Reguladoras deberán considerar:
 - El número de productos en el mercado que cuentan con licencia sin los datos adecuados sobre calidad, y pruebas no clínicas y clínicas.
 - La disponibilidad de las terapias alternativas con licencia en ese mercado.
 - Si el producto en cuestión y con licencia se fabrica en un país con una jurisdicción que tiene y sigue marcos regulatorios establecidos y que correspondan a todos los principios establecidos en esta guía de la OMS para productos bioterapéuticos.
 - La medida en que el expediente de registro de los productos bioterapéuticos cumple con la guía de la OMS sobre calidad, seguridad y eficacia de productos proteínicos bioterapéuticos.
 - La medida de la utilización del producto bioterapéutico y la disponibilidad de los productos alternativos.
 - La gravedad de la falta potencial de eficacia, así como cuestiones de seguridad que resulten del uso continuo del producto objeto de examen.
 - La capacidad del sistema de farmacovigilancia en el país para monitorear y determinar reacciones adversas o problemas de eficacia asociados con el producto bioterapéutico, si existen.
 - La experiencia y capacidad de los reguladores responsables de las licencias de los productos bioterapéuticos.
 - Atención a la transparencia con respecto a informar a los profesionales sanitarios, farmacéuticos y pacientes del proceso de revisión y sus plazos.

**D. Acciones reguladoras.**

- Las decisiones y acciones de Agencias Reguladoras pueden diferir dependiendo de las evaluaciones hechas y que serán específicas de cada jurisdicción.
- En un enfoque gradual, no quedaría comprometido el suministro y la autorización podría ser regularizada después del período de tiempo definido durante el cual el producto habría sido sometido a una evaluación reguladora adicional.
- El intercambio de información entre Agencias Reguladoras sobre las decisiones reglamentarias en productos bioterapéuticos, y la disponibilidad de la evaluación, se consideran un importante apoyo para las autoridades reguladoras que son menos experimentadas en el trato con estos productos altamente complejos.

CAPÍTULO 3 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA).

3.1 Consideraciones científicas en la demostración de biosimilaridad con un producto de referencia.

- Fecha: Abril, 2015.
- A. Aproximaciones para desarrollar y evaluar la evidencia para demostrar la biosimilaridad.**
- La FDA recomienda que los patrocinadores utilicen un método progresivo para desarrollar la evidencia necesaria para demostrar biosimilaridad.

Uso de un método progresivo para demostrar la biosimilaridad.

- La FDA recomienda a los patrocinadores utilizar un método progresivo para el desarrollo de los datos e información necesarios para apoyar la manifestación de biosimilaridad.
 - En cada paso, el patrocinador debe evaluar la medida en que hay incertidumbre residual sobre la biosimilaridad del producto propuesto y determinar pasos a seguir para intentar abordar la incertidumbre.
 - Deben diseñarse estudios para maximizar la demostración de biosimilaridad.
- El método progresivo debe comenzar con la extensa caracterización estructural y funcional del producto propuesto y el producto de referencia.
 - Que sirve como la base de un programa de desarrollo de biosimilares.
- El patrocinador debe considerar el papel de los datos en animales para evaluar la toxicidad para la demostración de biosimilaridad y contribuir a la evaluación de la inmunogenicidad.
- El patrocinador debe realizar estudios comparativos de inmunogenicidad de la clínica de los dos productos en una población de estudio apropiado.
- Si hay incertidumbre después de realizar los análisis estructurales, análisis funcionales, la experimentación con animales, estudios en humanos y la evaluación clínica de la inmunogenicidad, el patrocinador debe entonces considerar qué datos clínicos adicionales pueden ser necesario para abordar adecuadamente la incertidumbre.

Uso de la totalidad de la evidencia para evaluar una demostración de biosimilaridad.

- En la evaluación de biosimilaridad la FDA tendrá en cuenta la totalidad de los datos y la información presentada en la solicitud, incluyendo la caracterización estructural y funcional, evaluación no clínica, datos clínicos de inmunogenicidad y datos de estudios clínicos comparativos.

B. Demostración de biosimilaridad.

- Para demostrar biosimilaridad el patrocinador debe:
 - Proveer suficientes datos e información para mostrar que el producto de prueba y el producto de referencia son altamente similares.
 - Sin importar diferencias menores en componentes clínicos inactivos y que no hay diferencias clínicas significativas entre los dos productos en términos de seguridad, pureza y potencia.

Análisis estructurales

- Los patrocinadores deben utilizar metodologías analíticas apropiadas con adecuada sensibilidad y especificidad para la caracterización estructural de las proteínas. Estas pruebas incluyen las siguientes comparaciones del producto propuesto y el producto de referencia:
 - Las estructuras primarias, como aminoácido secuencia.
 - Mayor orden de las estructuras.
 - Incluyendo estructura secundaria, terciaria y cuaternaria.
 - Modificaciones enzimáticas postraduccionales, como la glicosilación y fosforilación.
 - Otras variaciones potenciales, tales como la oxidación.
- Los patrocinadores deben realizar una amplia caracterización estructural del producto propuesto y el producto de referencia en múltiples porciones representativas para entender la variabilidad lote a lote de ambos productos en los procesos de fabricación.
- La caracterización de los lotes fabricados durante el proceso de desarrollo del producto propuesto también puede ser útil.
- Los patrocinadores deben justificar la selección de las porciones representativas, incluyendo el número de lotes.

Ensayos Funcionales

- La actividad farmacológica de productos proteicos debe ser evaluada por ensayos funcionales in vitro o in vivo.
- Los ensayos in vitro pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos biológicos, ensayos de unión y cinética de la enzima.



- Los ensayos in vivo pueden incluir el uso de modelos de animales con la enfermedad para evaluar efectos funcionales sobre indicadores farmacodinámicos o medidas de eficacia.
- Los patrocinadores pueden utilizar ensayos funcionales para proporcionar evidencia adicional de que la actividad biológica y potencia del producto propuesto son muy similares a los del producto de referencia o para apoyar una conclusión de que no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia.
- Estos ensayos deben ser comparativos para que pueden proporcionar evidencia de la similitud o revelar diferencias en el rendimiento del producto propuesto en comparación con el producto de referencia.
 - Especialmente las diferencias resultantes de las variaciones de estructura que no puede detectarse mediante los métodos analíticos.
- La FDA también recomienda que los patrocinadores discutan las limitaciones de los ensayos utilizaron al interpretar los resultados.
 - Tales discusiones serían útiles para la evaluación de datos analíticos y pueden orientar si pruebas analíticas adicionales serían necesarios para apoyar una manifestación de biosimilaridad.

Datos en animales.

- Los resultados de estudios en animales pueden utilizarse para apoyar la evaluación de seguridad del producto propuesto y más generalmente para apoyar la manifestación de biosimilaridad entre el producto propuesto y el producto de referencia.

Estudios clínicos – Consideraciones generales.

- El patrocinador de un producto propuesto debe incluir en su presentación a la FDA información demostrando que "no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en cuanto a la seguridad, pureza y potencia del producto."
- La naturaleza y alcance del estudio clínico o estudios dependerá de la naturaleza y el grado de incertidumbre residual de biosimilaridad después de realizar la caracterización estructural y funcional y, en su caso, los estudios en animales.
- El alcance del programa clínico y el tipo de estudios clínicos debe justificarse científicamente por el patrocinador.
- Si sigue habiendo incertidumbre residual sobre biosimilaridad después de realizar estos estudios, un estudio clínico comparativo adicional o estudios se necesitarían para evaluar si existen diferencias clínicamente significativas entre los dos productos.

Datos farmacológicos en humanos.

- Los patrocinadores deben proporcionar una justificación científica para la selección de los humanos estudio de población y los parámetros, tomando en consideración la importancia y sensibilidad de tal población.
- En ciertos casos, establecer un perfil de inmunogenicidad puede proporcionar suficientes datos clínicos para apoyar una conclusión de que no hay diferencias clínicamente significativas entre los dos productos.

Evaluación de inmunogenicidad clínica.

- El objetivo de la evaluación de la inmunogenicidad clínica es evaluar las posibles diferencias entre el producto propuesto y el producto de referencia en la incidencia y severidad de la respuesta inmune humana.
- Establecer que no hay diferencias clínicamente significativas en la respuesta inmune entre un producto propuesto y el producto de referencia es un elemento clave en la demostración de biosimilaridad.
- El alcance y el tiempo de la evaluación de la inmunogenicidad clínica variará dependiendo de una serie de factores, incluyendo el grado de similitud analítica entre el producto propuesto y el producto de referencia y la incidencia y consecuencias clínicas de la respuesta inmune para el producto de referencia.
- La evaluación de inmunogenicidad global debe considerar la naturaleza de la respuesta inmune, la importancia clínica y gravedad de las consecuencias, la incidencia de la respuesta inmune y la población en estudio.
- La FDA recomienda el uso de un diseño paralelo comparativo en pacientes sin tratamiento como el diseño más sensible para un estudio de mercadotecnia para evaluar posibles diferencias en el riesgo de inmunogenicidad.
- El diseño de cualquier estudio para evaluar la inmunogenicidad y aceptar las diferencias en la incidencia y otros parámetros de la respuesta inmune se deben discutir con la FDA antes de iniciar el estudio.
 - Las diferencias en respuesta inmune entre un producto propuesto y el producto de referencia en ausencia de secuelas clínicas observadas pueden ser motivo de preocupación y pueden justificar una mayor evaluación.
- La población de estudio usada para comparar la inmunogenicidad debe ser justificada por el patrocinador y acordada por la Agencia Reguladora.
- Como una cuestión científica, un patrocinador debe evaluar los siguientes parámetros de anticuerpo en la evaluación clínica de la inmunogenicidad:



- Especificidad, isotipo correspondiente distribución, titulación, curso del tiempo de desarrollo, la persistencia, la desaparición, impacto y asociación con secuelas clínicas.
- Neutralización de la actividad producto.
- La FDA recomienda que los ensayos de inmunogenicidad sean desarrollados y validados temprano en el desarrollo y la validación debe considerar el producto propuesto y el producto de referencia.
- Los patrocinadores deben consultar con la FDA sobre la suficiencia de pruebas antes de iniciar cualquier evaluación de inmunogenicidad clínica.

Estudios clínicos comparativos

- Como una cuestión científica un estudio clínico comparativo será necesario para apoyar una manifestación de biosimilaridad si hay incertidumbre residual sobre si existen diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia basado en la caracterización estructural y funcional, experimentación animal y humana y evaluación clínica de la inmunogenicidad.
- El patrocinador deberá proporcionar una justificación científica si se considera que no es necesario un estudio clínico comparativo.

Criterios finales:

- Un patrocinador debe utilizar criterios de valoración que pueden determinar diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia en un estudio clínico comparativo.

Estudios en población:

- La elección de la población de estudio debe permitir una evaluación de diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia.
 - La población de estudio tiene características constantes con las de la población estudiada para la licencia del producto de referencia para la misma indicación.

Tamaño de la muestra y duración del estudio:

- El tamaño de muestra y la duración del estudio clínico comparativo deben ser adecuadas para permitir la detección de diferencias clínicamente significativas entre los dos productos.
 - En estos casos donde el tamaño y la duración del estudio clínico comparativo no pueden ser adecuados para la detección de señales de seguridad

correspondientes, se puede necesitar una evaluación independiente de seguridad y la inmunogenicidad.

Diseño de los estudios y análisis:

- Un estudio clínico comparativo de un programa de desarrollo de biosimilares debe ser diseñado para investigar si existen diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia.
- El diseño debe tener en cuenta la naturaleza y el grado de incertidumbre residual que queda sobre biosimilaridad basado en datos generados por caracterización comparativa estructural y funcional, la experimentación con animales, estudios en humanos y evaluación clínica de la inmunogenicidad.
- Un patrocinador debe proporcionar suficiente justificación científica para la elección del diseño del estudio, población de estudio, criterios finales de estudio, estimar el tamaño del efecto para el producto de referencia y límites.
- Los patrocinadores deben discutir su estudio clínico general y el desarrollo de un plan con la FDA antes de iniciar el estudios clínicos comparativos.

3.2 Consideraciones sobre la calidad en la demostración de biosimilaridad de un producto proteínico terapéutico con un producto de referencia.

- Fecha: Abril, 2015.
- Esta guía describe el pensamiento actual de la FDA sobre los factores a considerar para demostrar que un producto de la proteína terapéutica propuesta (en lo sucesivo producto propuesto o producto biosimilar propuesto) es muy similar a un producto de referencia.
- Específicamente esta guía pretende proporcionar recomendaciones para los patrocinadores en la información científica y técnica de la química y la fabricación.
- Esta guía es parte de una serie de guías que FDA está desarrollando para implementar la BPCI Act.

A. Alcances:

- Este documento:
 - Proporciona orientación sobre los estudios analíticos que son relevantes para evaluar si el producto propuesto y un producto de referencia son muy similares.
 - Se aplica específicamente a los productos de proteína terapéutica.
 - Los principios científicos generales contenidos en este documento pueden ser informativos para el desarrollo de otros productos de proteína.



- Si el producto de referencia o el producto propuesto no pueden ser adecuadamente caracterizados con tecnología de punta según las recomendaciones de esta guía, la solicitud puede no ser apropiada para la presentación del producto.
- Describe las consideraciones para obtener información adicional relevante para evaluar si el producto propuesto y el producto de referencia son altamente similares.

Nota:

1. Todas las solicitudes de producto deben contener una sección completa y profunda que proporcione la información necesaria y adecuada (caracterización, adventicias, agente seguridad, controles de proceso y especificaciones) para que el producto sea revisado adecuadamente.
- Puede usarse como un complemento de otras guías disponibles de la FDA que describen la información apropiada para la evaluación de productos proteínicos.

B. Principios generales.

- Los avances en las ciencias analíticas (físicoquímicas y biológicas) permiten algunos productos de proteína a ser caracterizado exhaustivamente en términos de sus propiedades físicoquímicas y biológicas.
- Los procedimientos analíticos han mejorado la capacidad de identificar y caracterizar no sólo el producto deseado sino también las sustancias relacionadas con el producto y las impurezas.
- A pesar de mejoras en las técnicas de análisis, la metodología analítica actual no puede ser capaz de detectar o caracterizar todas diferencias estructurales y funcionales relevantes entre dos productos proteínicos.
- Deben describirse claramente los fundamentos para la evaluación analítica de la similitud con la consideración de los atributos de calidad y las características del producto referencia específico.
- Los datos analíticos comparativos proporcionan la base para un programa de desarrollo de biosimilares.
 - Los datos pueden influir en las decisiones sobre el tipo y cantidad de datos animales y clínicos necesarios para apoyar una manifestación de biosimilaridad.
- Los datos analíticos deben estar disponibles para el desarrollo del producto.
 - Estos datos permitirán una discusión más detallada con la FDA.



- Los atributos de calidad ya conocidos pueden utilizarse para el desarrollo de biosimilares.
- Estudios comparativos amplios y robustos fisicoquímicos y funcionales se deben realizar para evaluar si el producto propuesto y el producto de referencia son muy similares.
- La capacidad de los métodos utilizados en las evaluaciones analíticas, así como sus limitaciones, debe describirse por el patrocinador.
- Los estudios de caracterización fisicoquímica y funcional deben ser suficientes para establecer los atributos de calidad relevantes, incluyendo aquellos que definen la identidad de un producto, cantidad, seguridad, pureza y potencia.
- Las impurezas relacionadas con el producto y con el proceso deben identificarse, ser caracterizadas según sea el caso, cuantificadas y comparadas con varios lotes del producto propuesto y del producto de referencia, en la medida factible y pertinente, como parte de una evaluación del posible impacto sobre la seguridad, pureza y potencia del producto.
- Una caracterización científica sólida que proporciona una comprensión completa de las características químicas, físicas y biológicas del producto propuesto es esencial para el diseño del proceso productivo y para la realización de estudios de desarrollo.
 - El conjunto de conocimientos que surge servirá para apoyar una demostración de la calidad del producto y la eficacia de un sistema de control adecuado durante el desarrollo y la aprobación del producto.
- Una extensa caracterización analítica también puede revelar las diferencias entre el producto de referencia y el producto propuesto.
 - Especialmente cuando se utilizan técnicas analíticas capaces de discriminar diferencias cualitativas o cuantitativas en atributos del producto.
- Basado en los resultados de estudios analíticos en la evaluación de las características fisicoquímicas y funcionales, incluyendo, por ejemplo, estructura de orden superior, modificaciones postraduccionales, perfiles de impureza y la degradación, el patrocinador puede tener una base científica adecuada para un enfoque selectivo y objetivo para estudios posteriores en animales o clínicos y así apoyar una manifestación de biosimilaridad.
- Puede ser útil comparar las diferencias en los atributos de calidad del producto propuesto con los del producto de referencia usando un algoritmo significativo de análisis ("finger print").
- El tipo, naturaleza y magnitud de las diferencias entre el producto propuesto y el producto de la referencia, deben ser claramente descritos y discutidos.



- La discusión debe incluir la identificación y comparación de los atributos de calidad relevantes de la caracterización del producto.
 - Esto es un factor importante para determinar si el producto propuesto es altamente similar al producto de referencia.
- Los efectos clínicos de las diferencias estructurales y funcionales observadas entre los dos productos deben ser evaluados y apoyados por estudios clínicos o en animales, si es necesario.

C. Factores de consideración en la evaluación de productos altamente similares:

Al evaluar si los productos son altamente similares, los fabricantes deben considerar una serie de factores:

Sistema de expresión:

- Las posibles diferencias entre el sistema de expresión del producto propuesto y el producto de referencia se deben considerar cuidadosamente porque el tipo de sistema expresión afectará los tipos de sustancias relacionadas con el proceso y el producto, las impurezas y los contaminantes que pueden estar presentes en el producto de la proteína.
- Minimizar las diferencias entre el producto propuesto y los sistemas de expresión del producto de referencia en la medida de lo posible puede mejorar la probabilidad de producir un producto de proteína altamente similar.
 - El uso de los diferentes sistemas de expresión se evaluará caso por caso.

Proceso de fabricación:

- Una comprensión integral de todos los pasos en el proceso de fabricación del producto propuesto debe establecerse durante el desarrollo de productos.
- Las pruebas de caracterización, controles de proceso y especificaciones que surgirán de la información obtenida durante el proceso de desarrollo deben ser específicas para el producto propuesto y el proceso de fabricación.
- El mejor desarrollo farmacéutico, junto con la gestión de riesgos de calidad y sistemas de calidad eficaces, facilitará la fabricación consistente de un producto de alta calidad.
- Un patrocinador, teniendo en cuenta los cambios de fabricación después de completar la evaluación inicial de similitud analítica o después de completar los estudios clínicos, tendrá que demostrar la comparabilidad entre el producto antes y después del cambio propuesto y puede necesitar llevar a cabo estudios analíticos adicionales.
 - La naturaleza y la magnitud de los cambios pueden determinar el grado de estos estudios de similitud adicional.



- Los estudios de similitud analítica deben incluir un número suficiente de lotes del producto biosimilar propuesto utilizado en estudios clínicos así como en el proceso comercial propuesto, si el proceso empleado para producir el material utilizado en los estudios clínicos es diferente.

Evaluación de propiedades fisicoquímicas:

- La evaluación fisicoquímica del producto propuesto y del producto de referencia debe considerar todas las características relevantes del producto de la proteína.
- El objetivo de esta evaluación es maximizar el potencial para la detección de diferencias en los atributos de calidad en el producto propuesto y el producto de referencia.
- El patrocinador debe abordar el concepto del producto deseado (y sus variantes) al diseñar y realizar los estudios de caracterización.
 - Será importante entender la heterogeneidad del producto propuesto y del producto de referencia y los rangos de variabilidad de diferentes isoformas, incluyendo aquellos que resultan de modificaciones postraduccionales.
- Las metodologías analíticas pueden utilizarse para evaluar características fisicoquímicas específicas de proteínas.
 - Estas metodologías se describen en documentos publicados, incluyendo la literatura científica, los lineamientos normativos y compendios farmacopéicos.
 - Algunas técnicas proveen información sobre múltiples características.
- Para abordar adecuadamente toda la gama de actividades biológicas o propiedades fisicoquímicas, es necesario aplicar más de un procedimiento analítico para evaluar el mismo atributo de calidad.
 - Los métodos que utilizan distintos principios físico-químicos o biológicos para evaluar el mismo atributo son especialmente valiosos porque proporcionan datos independientes para apoyar la calidad de ese atributo.

Actividades funcionales.

- Los ensayos funcionales responden a propósitos múltiples en la caracterización de productos proteicos.
 - Estas pruebas actúan como complemento de los análisis fisicoquímicos y son una medida cualitativa de la función de la proteína producto.
- Dependiendo de la complejidad estructural de la proteína y la tecnología de análisis disponible, el análisis físico-químico no puede confirmar la integridad de las estructuras de orden superior.



- En cambio, la integridad de estas estructuras generalmente se infiere de la actividad biológica del producto.
- Si los mecanismos clínicamente relevantes de la acción son conocidos por el producto de referencia o pueden determinarse razonablemente, el análisis funcional debe reflejar estos mecanismos de acción en la medida de lo posible.
- Se realizarán múltiples ensayos funcionales como parte de la evaluación analítica de la semejanza.
- La evaluación de la actividad funcional también es útil para proporcionar una estimación de la actividad específica de un producto como indicador de la consistencia del proceso de fabricación así como la pureza del producto, potencia y estabilidad.
- El patrocinador debe reconocer las limitaciones potenciales de algunos tipos de ensayos funcionales, tales como la alta variabilidad, lo que podría impedir la detección de pequeñas pero significativas diferencias entre el producto propuesto y el producto de referencia.
- Un ensayo altamente variable puede no proporcionar una evaluación significativa en cuanto a si el producto propuesto es altamente similar al producto de referencia.

Propiedades inmunoquímicas y uniones receptoras:

- Cuando propiedades vinculantes o inmunoquímicas son parte de la actividad atribuida al producto proteínico, las pruebas analíticas deben ser realizadas para caracterizar el producto propuesto en términos de estas propiedades específicas.
- Métodos como la microcalorimetría o el análisis clásico de Scatchard, pueden proporcionar información sobre la cinética y la termodinámica de la unión.
 - Dicha información puede ser relacionada con la actividad funcional y la caracterización de la estructura del orden superior del producto propuesto.

Impurezas:

- El patrocinador debe caracterizar, identificar y cuantificar las impurezas en el producto propuesto y en el producto de referencia, en la medida de lo posible.
- Una evaluación de riesgo debe realizarse en las diferencias de las impurezas relacionadas con el proceso entre el producto propuesto y el producto de referencia.
- Si un análisis fisicoquímico comparativo revela que las impurezas relacionadas con el producto comparable se encuentra en niveles similares entre los dos productos, estudios farmacológicos/toxicológicos para caracterizar los posibles efectos biológicos de las impurezas específicas no serán necesarios.
 - Si el proceso de fabricación utilizado para producir el producto propuesto introduce impurezas diferentes o niveles de impurezas mayores que los presentes

en el producto de referencia, pruebas farmacológicas/toxicológicas adicionales u otros estudios pueden ser necesarios.

- En la detección de impurezas, en todos los casos, los procedimientos analíticos elegidos deben ser adecuados para detectar, identificar y cuantificar con precisión los niveles biológicamente significativos de impurezas.

Producto de referencia y estándares de referencia:

- Una evaluación exhaustiva fisicoquímica y biológica del producto de referencia debe proporcionar una base de datos para desarrollar el producto propuesto y justificar la dependencia de ciertos conocimientos científicos existentes sobre el producto de referencia.
- Debe proporcionarse suficiente evidencia de que el producto propuesto es altamente similar al producto de referencia.
 - En un marco de tiempo apropiado para apoyar un enfoque selectivo.
- La evaluación de similitud analítica presentada con la solicitud de comercialización debe apoyar la demostración de biosimilaridad del producto propuesto en estudios clínicos.
- Si la sustancia de la droga ha sido extraída del producto de referencia para evaluar la similitud analítica, el patrocinador debe describir el procedimiento de extracción y apoyar que el procedimiento en sí no altera atributos de calidad del producto en cuestión.
 - Esto incluye la consideración de alteración o pérdida de los productos deseados y las impurezas y las sustancias relacionadas con el producto.
 - Debe incluir los controles adecuados para asegurar que las características de producto del producto de referencia no son significativamente alteradas por el procedimiento de extracción.
- Los estudios analíticos realizados apoyan la aprobación de un producto propuesto.
- No debe centrarse únicamente en la caracterización del producto propuesto en el aislamiento.
- Los estudios analíticos deben formar parte de una amplia comparación que incluye, pero no se limita a, el producto propuesto, el producto de referencia y normas de referencia aplicables.

Producto medicinal terminado:

- Los estudios de caracterización a menudo se realizan en una sustancia a granel, sin embargo, si una sustancia de drogas a granel es reformulada o expuesta a nuevos

materiales en la forma de dosificación acabada, se debe considerar el impacto de estos cambios.

- Siempre que sea posible, si el producto acabado es el más adecuado para un análisis particular, los patrocinadores deben analizar este producto.
- La caracterización debe comparar el producto final propuesto y el producto de referencia terminado.
- Los patrocinadores deben identificar claramente los excipientes utilizados en el producto propuesto que difieren en el producto de referencia.
- Los diferentes excipientes en el producto propuesto deben estar apoyados por datos toxicológicos existentes el excipiente o por estudios de toxicidad adicionales con la formulación del producto propuesto.
- Deben considerarse las interacciones del excipiente como toxicidad directa.
- Las proteínas son muy sensibles a su entorno, por ello las diferencias en los excipientes o envase primario pueden afectar la estabilidad del producto y rendimiento clínico.

Estabilidad:

- Como parte de una adecuada comparación fisicoquímica y funcional del perfil de estabilidad del producto propuesto con el del producto de referencia, los estudios de estabilidad así como los estudios de degradación forzada, pueden usarse para establecer perfiles de degradación y para proporcionar una comparación directa del producto propuesto con el producto de referencia.
- Estos estudios comparativos se deben realizar bajo múltiples condiciones de estrés (alta temperatura, hielo-deshielo, exposición a la luz y agitación) que pueden causar degradación del producto incremental durante un período de tiempo definido.
- Los resultados de los estudios de estabilidad pueden revelar diferencias del producto que requieren evaluaciones adicionales.
 - También pueden identificar las condiciones bajo las cuales controles adicionales deben ser empleados en la fabricación y almacenamiento.
- Los datos de estabilidad de la condición real del producto propuesto deberán apoyar la propuesta para su conservación.

3.3 Biosimilares: Preguntas y respuestas en relación con la implementación de la BPCI Act de 2009.

- Fecha: Abril, 2015.



- La BPCI Act crea una vía abreviada para la licencia de productos biológicos que demuestren ser biosimilares o intercambiables con un producto de referencia que cuente con licencia de la FDA.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

Biosimilaridad o intercambiabilidad.

Pregunta: ¿A quién debe contactar un patrocinador con preguntas sobre su propuesta de programa de desarrollo de biosimilares?

- Si el producto de referencia para un producto biosimilar propuesto está regulado por el CDER, deberá ponerse en contacto con el equipo de productos biológicos terapéuticos del CDER.
- Si el producto de referencia para un producto biosimilar propuesto está reglamentado por el CBER deberá ponerse en contacto con la Oficina de Comunicación y Desarrollo (OCOD).

Pregunta: ¿Cuándo un patrocinador debe solicitar una reunión con la FDA para discutir su programa de desarrollo de un biosimilar propuesto y qué datos e información debe proporcionar el patrocinador a la FDA como fondo para esta reunión?

- Los patrocinadores pueden solicitar reuniones en cualquier momento de su programa de desarrollo.
- Los datos e información son los contenidos en la Guía para las reuniones formales entre la FDA y los patrocinadores o solicitantes.

Pregunta: ¿Puede tener un producto biosimilar propuesto una formulación diferente que el producto de referencia?

- Sí, las diferencias entre la formulación de un producto propuesto y el producto de referencia pueden ser aceptables.

Pregunta: ¿Puede un producto biosimilar propuesto tener un dispositivo o envase-cierre diferente al de su producto de referencia?

- Sí, algunas diferencias de diseño en el dispositivo o envase-cierre utilizado con el producto biosimilar propuesto pueden ser aceptables.

Pregunta: ¿Puede un solicitante extrapolar los datos clínicos destinados a apoyar una manifestación de biosimilaridad en una condición de uso para obtener la licencia del producto biosimilar propuesto en una o más condiciones adicionales de uso para el cual está autorizado el producto de referencia?

- Sí. Si el producto propuesto cumple con los requisitos legales para obtener la licencia como un producto biosimilar conforme a la sección 351 de la PHS Act.

Pregunta: ¿Puede un solicitante obtener la licencia de un producto biosimilar propuesto con una menor cantidad de todas las condiciones de uso para el cual está autorizado el producto de referencia?

- Sí, un candidato biosimilar generalmente puede obtener licencia para una menor cantidad de todas las condiciones de uso para el cual está autorizado el producto de referencia.

Pregunta: ¿Un patrocinador puede usar datos comparativos de animales o datos clínicos con un producto sin licencia en E.U.A. para apoyar una demostración de que el producto propuesto es biosimilares para el producto de referencia?

- Sí, si es posible. Sin embargo, el producto requerirá aportar una mayor cantidad de estudios de comparabilidad entre el producto de referencia con el producto propuesto.

Pregunta: ¿Cuánto tiempo deben conservar los patrocinadores las muestras de reserva de los productos biológicos utilizados en los estudios clínicos comparativos o en los estudios diseñados para presentar la solicitud?

- La FDA recomienda que el patrocinador de un producto biosimilar propuesto conserve las muestras de reserva al menos 5 años después de un estudio comparativo clínico.

Pregunta: ¿Qué constituye la "información pública disponible " respecto a la determinación previa de la FDA de que el producto de referencia es seguro, puro y potente para incluirlo en una solicitud?

- La FDA tiene la intención de publicar la información disponible del sitio Web de la Agencia con respecto a la determinación previa de la misma sobre la seguridad, pureza y potencia de ciertos productos biológicos para facilitar programas de desarrollo de biosimilares y la presentación de las solicitudes.
 - Se toma nota de que la información pública disponible y publicada por la FDA en este contexto no necesariamente incluye toda la información.

Pregunta: ¿Puede un solicitante obtener una determinación de intercambiabilidad entre su producto propuesto y el producto de referencia en una solicitud original?

- Sí, conforme a la BPCI Act la FDA puede efectuar esa determinación de intercambiabilidad.

Pregunta: ¿Cómo puede un solicitante del producto biosimilar propuesto cumplir con los requisitos para la evaluación pediátrica bajo la Ley de igualdad de investigación pediátrica (PREA)?

- Los solicitantes de un producto biosimilar propuesto deben apegarse a los requisitos de la PREA.

Pregunta: ¿Cómo interpreta la FDA a la “proteína” en la definición de “producto biológico” conforme a la PHS Act?

- El término "proteína" significa cualquier polímero de aminoácidos alfa con una secuencia específica y definida que es mayor de 40 aminoácidos en su tamaño.

3.4 Reuniones formales entre la FDA y los patrocinadores o solicitantes de productos biológicos. Guías para la industria.

- Fecha: Noviembre, 2015.

A. Introducción.

- Esta guía proporciona recomendaciones a la industria sobre las reuniones formales entre la FDA y los patrocinadores o los solicitantes del registro de productos biológicos biosimilares.
- La FDA invita a patrocinadores y solicitantes a utilizar las reuniones descritas en esta guía para optimizar el desarrollo de los productos y facilitar la presentación de las solicitudes para la comercialización.
- La reunión formal incluye:
 - Cualquier reunión que es solicitada por un patrocinador o solicitante siguiendo los procedimientos de solicitud proporcionados en esta guía.
 - Reuniones realizadas en cualquier formato:
 - Cara a cara.
 - Teleconferencia.
 - Videoconferencia.
- Esta guía refleja un enfoque unificado para todas las reuniones formales entre los patrocinadores o los solicitantes y la FDA.
- Esta guía pretende ayudar a los patrocinadores o solicitantes en la generación y presentación de una solicitud de reunión y en la información de los productos biológicos biosimilares.
- Esta guía describe los principios de las buenas prácticas de gestión y describe procedimientos estandarizados para solicitar, preparar, programar, realizar y documentar dichas reuniones formales.



- Los documentos de orientación de la FDA, incluyendo esta guía, no establecen responsabilidades legales exigibles.
- Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tema y deben ser vistas sólo como recomendaciones.
 - A menos que se citen los requisitos reglamentarios o estatutarios específicos.

B. Antecedentes.

- Cada año el personal de revisión de la FDA participa en numerosas reuniones con patrocinadores o los solicitantes que buscan orientación relativa al desarrollo y revisión de productos biológicos biosimilares.
- Estas reuniones a menudo representan puntos críticos en el proceso regulador, por ello la importancia de que existan procedimientos eficientes y consistentes para la realización oportuna y eficaz de tales reuniones.
- Las buenas prácticas de gestión en esta guía pretenden proporcionar procedimientos consistentes que promuevan reuniones bien administradas y garantizar que dichas reuniones sean programadas dentro de un plazo razonable, realizadas eficientemente y documentadas apropiadamente.

C. Tipos de reunión:

- Son cinco los tipos de reuniones que pueden presentarse entre los patrocinadores o los solicitantes y el personal de la FDA para discutir del desarrollo de un producto biológico biosimilar:
 - Reunión inicial de asesoría en biosimilares.
 - Reunión tipo 1 de desarrollo de producto biológico biosimilar.
 - Reunión tipo 2 de desarrollo de producto biológico biosimilar.
 - Reunión tipo 3 de desarrollo de producto biológico biosimilar.
 - Reunión tipo 4 de desarrollo de producto biológico biosimilar.

Reunión inicial de asesoría o consulta.

- Es una reunión y evaluación inicial que se limita a una discusión general sobre si es factible que un producto obtenga la licencia bajo la sección 351(k) de la Ley PHS.
 - Asesoramiento general sobre el contenido esperado del programa de desarrollo.



- Este tipo de reunión no implica la revisión sustantiva del estudio completo de informes o datos de resumen.
 - Sin embargo, deben proporcionarse datos de similitud en el análisis comparativo preliminar de al menos un lote del producto biológico biosimilar propuesto en comparación con el producto de referencia con licencia en los Estados Unidos.
 - Los datos de similitud analítica deben ser suficientes para permitir a la FDA hacer una determinación preliminar sobre si la licencia referida en la sección 351 (k) de la Ley PHS puede ser factible para el producto en particular y así brindarle asesoramiento significativo.
 - También debe proporcionar una visión general del programa de desarrollo.
 - Incluyendo resúmenes de resultados, las conclusiones de estudios terminados y la información sobre estudios planificados.
- Datos analíticos, no clínicos y clínicos extensos no deben proporcionarse sino hasta la etapa de desarrollo del producto biológico biosimilar propuesto.

Nota:

1. Si el patrocinador o solicitante está buscando consejos específicos sobre la adecuación de los datos comparativos o asesoramiento extenso para cualquier aspecto del programa de desarrollo de biosimilares actuales, debe solicitarse un tipo de reunión diferente.

Reunión tipo 1 de desarrollo de producto biológico biosimilar (en adelante reunión tipo 1).

- Necesaria para ayudar al desarrollo estancado de un programa.
 - Ejemplos de reunión tipo 1:
 - Reuniones para tratar aspectos clínicos:
 - El patrocinador o solicitante busca cómo abordar los problemas.
 - La FDA y el patrocinador o solicitante aceptan que el desarrollo está estancado y debería debatirse una nueva de ruta avance.
 - Reuniones especiales de evaluación del protocolo:
 - Se solicitan después de haber recibido una carta de la FDA en respuesta a los protocolos presentados bajo los procedimientos de evaluación descritos en la sección VI de los objetivos de la BsUFA.
 - Reuniones para discutir un problema importante de seguridad:



- Cuando se identifica el problema y la FDA y el patrocinador o solicitante están de acuerdo en que el tema debe ser discutido.
- Reuniones para la solución de controversias.
 - Descritas en la sección VI de los objetivos de la BsUFA y en la guía “Resolución formal de disputas” (borrador o versión preliminar).

Reunión tipo 2 de desarrollo de producto biológico biosimilar (en adelante reunión tipo 2).

- Es una reunión para discutir un tema específico.
 - Ejemplo de temas:
 - Diseño del estudio propuesto de principio a fin.
- Es una reunión para preguntas donde la FDA proporcionará consejos dirigidos al programa continuo de desarrollo de productos biológicos biosimilares.

Nota:

1. Este tipo de reunión puede incluir una revisión sustantiva del resumen de los datos.
2. No incluye una revisión de los reportes de estudio completos.

Reunión tipo 3 de desarrollo de producto biológico biosimilar (en adelante reunión tipo 3).

- Es una revisión de los datos a profundidad.
- Es una reunión de asesoramiento con respecto a un programa continuo de desarrollo del producto biológico biosimilar.
- Este tipo de reuniones incluye:
 - Revisión sustantiva de los reportes de estudio completo o de un paquete extenso de información.
 - Por ejemplo: datos de similitud analítica detallada y robusta.
 - Consejos de la FDA con respecto a la similitud entre el producto biológico biosimilar propuesto y el producto de referencia.
 - Basado en un paquete de datos integral.



- Asesoría de la FDA con respecto a la necesidad de estudios adicionales, incluyendo el diseño y análisis.
 - Basado en un paquete de datos integral.
- Ejemplos para la solicitud de una reunión tipo 3:
 - Para presentar información integral analítica de similitud que permita a la FDA realizar una evaluación preliminar de esta información durante el desarrollo del producto.
 - El nivel de datos analíticos siempre debe ser similar al que el patrocinador o solicitante tenga la intención de presentar en informes o datos que soporten los informes.
 - Para presentar reportes completos de estudios clínicos.
- Basado en los datos o conjuntos de datos y resultados reportados en los reportes de estudio, la FDA fomenta al patrocinador o solicitante para proporcionar una actualización sobre el plan de desarrollo del producto biológico biosimilar propuesto.
- Ejemplos de temas que el patrocinador o solicitante puede tratar como parte de una reunión de tipo 3:
 - Propuesta de estudios adicionales programados.
 - Propuesta de extrapolación.

Reunión tipo 4 de desarrollo de producto biológico biosimilar (en adelante reunión tipo 4).

- Es una reunión para discutir el formato y el contenido de una solicitud o el anexo o suplemento de productos biológicos biosimilares que debe presentarse de acuerdo a la sección 351(k) de la Ley PHS.
 - Aunque el contenido propuesto en la solicitud será discutido, este tipo de reunión no incluye una revisión sustantiva del estudio completo o del resumen de los datos.
- Los patrocinadores o los solicitantes no están obligados a solicitar las reuniones en orden secuencial, por ejemplo, la reunión inicial de asesoría o consulta, tipo 2, tipo 3, tipo 4.

Notas:

1. El tipo de reunión solicitada depende de la etapa del programa de desarrollo y de la consulta o asesoría que se busca.



2. Aunque la FDA probablemente concedería una reunión inicial y una reunión tipo 4 para un producto biológico biosimilar, los solicitantes o los patrocinadores pueden solicitar, según proceda, reuniones tanto tipo 2 como tipo 3 como sea necesario, para apoyar el desarrollo de un producto biológico de biosimilar.

D. Participación en el Programa de Desarrollo de la FDA de un Producto Biológico Biosimilar.

- Por ley, un patrocinador o solicitante debe pagar una tarifa o cuota por el desarrollo de un producto biológico de biosimilar para participar en un programa de desarrollo de la FDA y le sea concedida una reunión tipo 1, 2, 3 o 4.
 - No hay tarifa o cuota para una reunión inicial de asesoría o consulta.
- La cuota o tarifa es anual y es producto, no por reunión o por revisión de actividades.
- Hay tres tipos de tarifas o cuotas:
 - Cuota inicial:
 - Deberá cumplirse con ella por la fecha en que un patrocinador o solicitante presente la solicitud de un fármaco nuevo en investigación para una investigación o dentro de los cinco días calendario, después de la FDA concede al solicitante o al patrocinador una reunión tipo 1, 2, 3 o 4.
 - Cuota anual.
 - Cubierta por el solicitante o patrocinador la cuota inicial, a inicios del siguiente ejercicio fiscal, se valorará una cuota anual para el producto hasta que el patrocinador o solicitante presente una solicitud de comercialización y ésta sea aceptada o deje de participar en el programa de evaluación del producto biológico biosimilar.
 - Cuota de reactivación.
 - Si un patrocinador o solicitante ha suspendido su participación en el programa de desarrollo de un producto y quiere retomar con la FDA el desarrollo del producto, el patrocinador debe pagar una cuota de reactivación para reanudar su participación en el programa de desarrollo de ese producto.
 - La cuota de reactivación será requerida para la fecha en que el patrocinador presente un medicamento nuevo para una investigación o dentro de los cinco días calendario, después de que la FDA otorgue al patrocinador o al solicitante una reunión tipo 1, 2, 3 o 4.



- La sección 744 de la Ley FD&Cg establece las consecuencias por el incumplimiento de pago de las cuotas o tarifas.
- Si la FDA concede una reunión tipo 1, 2, 3 o 4 y se da lugar a la obligación del pago de la cuota inicial o de reactivación, la reunión será cancelada si el patrocinador o el solicitante no efectúa el pago dentro de los cinco días calendario después de haber sido concedida oficialmente la reunión.
- Si un patrocinador o solicitante está en mora con respecto a la cuota anual, la FDA negará al patrocinador o al solicitante la solicitud de una reunión tipo 1, 2, 3 o 4 y cancelará las reuniones previstas.

E. Trámites de las reuniones.

- Cada tipo de reunión está sujeta a diferentes procedimientos:
 - Reunión inicial de consulta o asesoría:
 - Deberá ser agendada dentro de los noventa días calendario a partir de que la FDA recibió la solicitud por escrito de la reunión y el paquete de información para la reunión.
 - Si un patrocinador o solicitante pide una fecha de reunión más allá de los noventa días desde la fecha de la recepción de la solicitud, la FDA trabajará con el patrocinador o el solicitante para determinar la fecha más temprana y conveniente.
 - Reunión tipo 1:
 - Si los patrocinadores o los solicitantes están considerando la presentación de una solicitud para una reunión tipo 1, primero debe comunicarse con la división correspondiente del CBER o del CDER, para discutir la idoneidad de la solicitud.
 - Debe programarse para ocurrir dentro de los treinta días calendario a partir de la recepción, por la FDA, de la solicitud de reunión por escrito y del paquete de información.
 - Si un patrocinador o solicitante pide una fecha de reunión que esté más allá de los treinta días desde la fecha de la recepción de la solicitud, la FDA trabajará con el patrocinador o solicitante para determinar la fecha más temprana y conveniente.
 - Reunión tipo 2:



- Debe ser programados dentro de los setenta y cinco días calendario a partir de la recepción de la solicitud de reunión por escrito y del paquete de información, por la FDA.
 - Si un patrocinador o solicitante pide una fecha de reunión que esté más allá de los setenta y cinco días a partir de la fecha de recepción de la solicitud, la FDA trabajará con el patrocinador o solicitante para determinar la fecha más temprana y conveniente.
- Reunión tipo 3:
- Debe programarse para ocurrir dentro de los ciento veinte días calendario a partir de la recepción de la solicitud por escrito y del paquete de información, por la FDA.
 - Si un patrocinador o solicitante pide una fecha de reunión que está más allá de los ciento veinte días desde la fecha de la recepción de la solicitud, la FDA trabajará con el patrocinador o solicitante para determinar la fecha más temprana y conveniente.
- Reunión tipo 4:
- Debe programarse para ocurrir dentro de los sesenta días calendario a partir de la recepción de la solicitud de reunión por escrito y del paquete de información, por la FDA.
 - Si un patrocinador o solicitante pide una fecha de reunión que esté más allá de los sesenta días desde la fecha de la recepción de la solicitud, la FDA trabajará con el patrocinador o solicitante para determinar la fecha más temprana y conveniente.

F. Solicitudes de reunión por patrocinadores o solicitantes:

- Para un mayor eficaz uso de los recursos de la FDA, antes de buscar una reunión con el CBER o el CDER, los patrocinadores o solicitantes deben considerar recurrir a otras fuentes de información para su programa de desarrollo del producto:
 - Guías de la FDA y de la Conferencia Internacional de Armonización.
- Los escritos para solicitar una reunión deberán estar sujetos a un sistema documental controlado.
- Si no hay solicitud, la petición debe enviarse al director apropiado de la división del CDER con copia al jefe de la división del personal de gestión del proyecto o al Director de la división del CBER.



- Antes de presentar cualquier solicitud de reunión por fax o por correo electrónico, el patrocinador o solicitante debe comunicarse con la oficina (correspondiente al producto) del CBER, o la división apropiada o con el personal del programa de los biosimilares del CDER (Oficina de Nuevos Medicamentos) para determinar a quién deberá ser dirigida, cómo deberá presentarse y el formato adecuado de la solicitud.
 - También deberá solicitarse la confirmación de recepción de la solicitud.

Notas:

1. Este contacto reduce la posibilidad de que, por fax o por correo electrónico, las solicitudes sean pasadas por alto debido al volumen de faxes y correos electrónicos recibidos diariamente por el personal de la FDA.
 2. Por fax o por correo electrónico las solicitudes deben enviarse en el horario oficial: 8:00 a.m. a 4:30 p.m., de lunes a viernes (excepto días festivos federales).
- Una convocatoria de reunión para el desarrollo de un producto biológico biosimilar propuesto con múltiples indicaciones que abarcan múltiples divisiones de revisión debe presentarse a la división que tiene la supervisión regulatoria del producto de referencia.
 - La solicitud de reunión, independientemente del método de presentación, debe incluir información adecuada para la FDA para:
 - Evaluar la potencial utilidad de la reunión.
 - Identificar al personal de la FDA necesario para discutir los temas del programa propuesto.
 - La convocatoria de reunión debe incluir la siguiente información:
 - Nombre del producto.
 - Número de solicitud (si aplica).
 - Denominación química y estructura.
 - Producto de referencia.
 - Contexto de desarrollo del producto o indicaciones propuestas.
 - Tipo de reunión solicitada (reunión inicial o reunión tipo 1, 2, 3 o 4).
 - Una declaración breve del propósito y objetivos de la reunión.
 - Esta declaración debe incluir una breve reseña de las cuestiones subyacentes a la orden del día.



- Puede incluir un breve resumen de estudios completados o previstos y ensayos clínicos o datos que el patrocinador o solicitante tenga la intención de discutir en la reunión y preguntas críticas.

Nota:

1. Aunque la declaración no debe proporcionar documentación detallada de los diseños de prueba o estudios concluidos y ensayos clínicos, debe proporcionar suficiente información para facilitar la comprensión de los problemas, como una pequeña tabla que resuma los principales resultados.
 - Una lista de los objetivos específicos y resultados el solicitante espera de la reunión.
 - Agenda propuesta.
 - Que incluya el tiempo necesario estimado para la discusión de cada aspecto de la agenda.
 - Una lista de preguntas propuestas, agrupadas por disciplina.
 - Cada pregunta deberá tener una breve explicación del contexto y el propósito de la pregunta.
 - Las preguntas presentadas en una solicitud solo deben limitarse a las que pueden ser contestadas dentro del tiempo asignado, teniendo en cuenta la complejidad de las cuestiones planteadas.
 - Una lista de todos los participantes (con sus títulos y afiliaciones) que asistirán a la reunión solicitada por el patrocinador o por el solicitante.
 - Incluyendo consultores y traductores.

Nota:

1. Entre la solicitud y la reunión, los asistentes propuestos pueden cambiar.
2. Si hay cambios, una lista actualizada de los asistentes con sus títulos y afiliaciones deberá proporcionarse al contacto correspondiente de la FDA, por lo menos 1 semana antes de la reunión.
 - Una lista del personal de la FDA, si se conoce o sus disciplinas, que podría participar en la reunión solicitada.
 - Sugerencia de fechas y horarios (mañana o tarde) para la reunión, que estén dentro o fuera del marco de tiempo apropiado para el tipo de reunión solicitada.

- Fechas y horarios inhábiles deberán ser incluidos.
- El formato de la reunión:
 - Cara a cara.
 - Teleconferencia.
 - Videoconferencia.

G. Solicitud de reunión de evaluación.

- La solicitud de reunión deberá acompañarse con el paquete de información para la reunión.
 - Esto asegura que la FDA tenga información suficiente para evaluar la potencial utilidad de la reunión y pueda prepararse para la misma.
- Si el paquete de información para la reunión no está sometido a la división apropiada con la solicitud de reunión, la convocatoria de reunión será considerada como incompleta y la FDA generalmente negará la reunión. El director de división del CBER o del CDER:
 - Es la persona designada para recibir una solicitud de reunión.
 - Determinará si se va a celebrar la reunión.
 - Responderá al patrocinador o solicitante la concesión o denegación de la reunión dentro de catorce días calendario desde la recepción de la solicitud y el paquete de información para reuniones tipo 1 y dentro de veintiún días para reuniones de tipo 2, 3 o 4.

Reunión denegada:

- Si la solicitud de reunión es denegada, la notificación al patrocinador o al solicitante incluirá una explicación de la razón para la negación.
- Las negaciones se basarán en una razón sustantiva.
 - No sólo en la ausencia de un elemento de menor importancia de la convocatoria de reunión.

Reunión asentada:

- Si se concede una solicitud de reunión, el CBER o CDER notificará al patrocinador o solicitante de la decisión y planificará la reunión determinando el tipo de esta, fecha, hora, extensión, lugar y participantes esperados de la FDA.

- Toda la información de programación será enviada al patrocinador o solicitante tan pronto como sea posible después de la notificación de la concesión y dentro de los plazos correspondientes.

H. Reprogramación de reuniones:

- Situaciones en las que puede ser reprogramada una reunión:
 - Que el equipo de revisión determine que los requisitos para efectuar la reunión son insuficientes, o la dirección del patrocinador o las preguntas del solicitante u otros temas importantes para la discusión necesiten información adicional.
 - Por insuficiencia en el tiempo para la revisión del material para la reunión debido a su volumen.
 - Los asistentes no están disponibles para la fecha y la hora debido a una emergencia.
 - Que el personal de la FDA no esté disponible lo cual impide la celebración de la reunión.

I. Cancelación de reuniones:

- Cuando la FDA concede una solicitud de reunión tipo 1, 2, 3 o 4, el patrocinador o solicitante puede ser obligado a pagar una cuota o tarifa inicial o de reactivación dentro de los siguientes cinco días calendario.
- Situaciones en las que puede ser cancelada una reunión:
 - El patrocinador o solicitante no paga la tarifa dentro del plazo requerido.
 - El patrocinador o solicitante determina que las respuestas a sus preguntas son suficientes para sus necesidades y una discusión adicional no es necesaria.
 - El paquete de información para la reunión recibido por la FDA es manifiestamente insuficiente.

J. Contenido del paquete para la reunión y su entrega:

- La preparación previa de la reunión es fundamental para lograr una discusión productiva o intercambio de información.
- Preparar el paquete para la reunión debe ayudar al enfoque del patrocinador o solicitante debido a que describe sus principales áreas de interés.
- El paquete de reunión debe proporcionar información relevante de los temas de discusión y permitir a la FDA prepararse adecuadamente para la reunión.

Tiempo de entrega:

- Si el paquete de reunión no se presenta con la solicitud, la convocatoria de reunión será considerada incompleta y la FDA generalmente negará la reunión.

Dónde y cuántas copias del paquete de reunión se deben enviar:

- Una copia del archivo del paquete de reunión debe ser enviada con la solicitud correspondiente.
- Si no hay alguna indicación establecida, el patrocinador o solicitante debe comunicarse con la oficina para obtener instrucciones.
- La FDA recomienda a los patrocinadores o solicitantes presentar el paquete de reunión en un archivo electrónico.
- El número de copias de un paquete de reunión variará según el tipo de reunión.
- El responsable y punto de contacto aconsejará sobre el número de copias necesarias.
- Para facilitar el proceso de la reunión, la FDA sugiere proporcionar copias en formato electrónico y en papel.

Contenido del paquete para la reunión:

- El paquete de reunión debe proporcionar información relevante al producto, etapa de desarrollo, tipo de reunión solicitada y cualquier información adicional necesaria para desarrollar las respuestas a cuestiones planteadas por el patrocinador o solicitante o la división correspondiente.
- El paquete debe contener suficiente información para cumplir con la intención de alcanzar objetivos.
- Si un plan de desarrollo del producto se desvía de las prácticas actuales, la desviación debe ser reconocida y explicada.
- Los paquetes de reunión generalmente debe incluir la siguiente información:
 - Nombre del producto y número de solicitud (si aplica).
 - Denominación química y estructura.
 - Indicación propuesta.
 - Producto de referencia.
 - Indicaciones del producto.

- Contexto de desarrollo del producto.
- Dosificación, ruta de administración, y régimen de dosificación (frecuencia y duración).
- Una lista actualizada de los asistentes, sus afiliaciones y títulos.
- Una sección de antecedentes que incluya lo siguiente:
 - Breve historia del programa de desarrollo.
 - El estatus del desarrollo del producto.
- Una breve declaración que resuma el propósito de la reunión.
- Agenda propuesta.
- Una lista de preguntas finales para discusión, agrupadas por disciplina con un breve resumen de cada pregunta explicando el contexto de la misma.
- Datos por disciplina y por pregunta que apoyen el debate organizado.

K. Previo a la reunión y comunicación con los patrocinadores o solicitantes.

- CBER y CDER sostienen reuniones internas para analizar los paquetes para las reuniones y para obtener un acuerdo interno relativo a las respuestas preliminares de las preguntas de un patrocinador o solicitante.
 - Es posible comunicar las respuestas preliminares al patrocinador o solicitante.
- Las comunicaciones antes de la reunión entre patrocinadores o los solicitantes y la FDA, incluyendo respuestas preliminares, pueden servir de base para la discusión o pueden ser las respuestas de reunión final.

L. Procedimientos para la realización de las reuniones.

- Las reuniones estarán presididas por un funcionario de la FDA.
- Comenzarán con introducciones y una declaración de la agenda.
- Las presentaciones de los patrocinadores o los solicitantes generalmente no son necesarias porque la información necesaria para la revisión y la discusión debe ser parte de la reunión.
- Si un patrocinador o solicitante planea hacer una presentación, esta se debe discutir antes de tiempo con el punto de contacto del CBER o CDER para determinar si se justifica dicha presentación.

- Todas las presentaciones deben ser breves para maximizar el tiempo disponible para la discusión.
- No se incrementará la duración de la reunión para dar cabida a una presentación.
- Antes del final de la reunión, los asistentes de la FDA y los asistentes por parte del patrocinador o del solicitante deben resumir los puntos importantes de la discusión, acuerdos, aclaraciones y elementos de acción.
- El personal de la FDA puede agregar o aclarar otros puntos importantes no cubiertos en el resumen y estos elementos se pueden agregar a las actas o minutas de la reunión.
 - El resumen puede hacerse al final de la reunión o después de la discusión de cada pregunta.

M. Documentación de las reuniones.

- La documentación de los resultados de la reunión, de los acuerdos, de los desacuerdos y de los elementos de acción, es fundamental para garantizar que se conserve esta información como futura referencia.
- La FDA realizará el registro oficial de la reunión.
- Se emitirá el acta oficial final.
- La FDA tiene la intención de emitir el acta oficial dentro de los treinta días siguientes a partir de la reunión.

N. Resolución de conflictos en minutas.

- La FDA está sujeta a los procedimientos de apelación normal.
- Un patrocinador o solicitante que necesita aclaraciones adicionales de las actas o minutas emitidas por la FDA debe ponerse en contacto con la persona correspondiente para ello asignada por la FDA.
 - Este proceso resuelve problemas con el acta de la reunión solamente.
 - Si un patrocinador o solicitante necesita discutir cuestiones adicionales que no se abordaron en la reunión, deben presentar una nueva convocatoria de reunión.
- Si existen todavía diferencias en la comprensión del contenido de las actas de la reunión oficial, el patrocinador o solicitante debe notificarlo por escrito a la FDA.
- El patrocinador o solicitante deberá enviar su solicitud o remitir una carta a la dirección de la división responsable, con copia al punto de contacto describiendo la preocupación.



- Si después de la discusión con el patrocinador o con el solicitante, la FDA considera necesario un cambio a las actas oficiales, los cambios se documentarán en un anexo al acta oficial.

CAPÍTULO 4 EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA).

Los medicamentos para uso humano deben seguir unos estrictos procedimientos de autorización.

- Para demostrar que cumplen las normas de alta calidad y seguridad.
- Deben eliminarse las diferentes disposiciones nacionales con el fin de garantizar que los medicamentos estén disponibles en toda la UE.
- Dichos procedimientos han sido establecidos a través de Directivas y Directrices.

4.1 Directiva 2001/83/CE.

- Del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Fecha de emisión: Noviembre 6, 2001.
- Fecha de entrada en vigor: Diciembre 18, 2001.
- Establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
 - El código articula las disposiciones existentes sobre:
 - Venta.
 - Producción.
 - Etiquetado.
 - Clasificación.
 - Distribución.
 - Publicidad.

- De medicamentos para uso humano en la UE.

Nota:

1. Se han efectuado enmiendas a la Directiva 2001/83/CE, las cuales se han incorporado al texto actual.
- Todos los medicamentos en venta en la UE deben contar con una autorización previa.
 - De una autoridad nacional o de la EMA.



- Para obtener la autorización los fabricantes deben proporcionar una serie de datos terapéuticos detallados sobre el producto.
 - Se incluyen los posibles efectos secundarios.
- La autorización puede denegarse si la relación riesgos-beneficios no se considera favorable o si el efecto terapéutico no ha sido suficientemente justificado.
- Las autoridades nacionales deben hacer todo lo posible para concluir el procedimiento de autorización.
 - Dentro de los 210 días siguientes a la presentación de una solicitud válida.
 - La autorización es válida durante cinco años.
 - Puede renovarse.
- Existe un procedimiento de reconocimiento mutuo que permite que los medicamentos que ya están autorizados en un país de la UE se vendan en otro país.
- La legislación determina detalladamente la información, como:
 - Precauciones de conservación.
 - Fecha de caducidad y número de lote.
 - Que debe figurar en el embalaje exterior.
- Los medicamentos se clasifican en función de si están sujetos a receta médica o no.
- A través de sistemas de farmacovigilancia nacionales se podrá reunir información sobre reacciones adversas en los seres humanos.
 - Potencialmente útil para la vigilancia de los medicamentos.
- La Comisión Europea ha emitido directrices sobre prácticas correctas en la fabricación de medicamentos.

Desde 2005, la UE a través de la EMA ha emitido Directrices en materia de medicamentos biosimilares. Dichas directrices fueron modificadas entre 2014 y 2015, sustituyendo a las originales.

4.2 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares.

- Directriz original: Septiembre, 2005.
- Directriz actual: Octubre, 2014.
- Entrada en vigor de la directriz actual: Abril 30, 2015.

Esta directriz describe los principios generales y aplicables para productos biosimilares, referidos en la Directiva 2001/83/CE:

- Describe y aborda la aplicación de:
 - El enfoque de biosimilares.
 - La elección del producto de referencia.
 - Los principios para el establecimiento de biosimilaridad.

A. Marco regulatorio.

Una empresa puede optar por desarrollar un medicamento biológico, afirmando que es "similar" a un medicamento de referencia, al cual se le ha concedido una autorización de comercialización en el EEE.

- Sobre la base de una documentación completa conforme a las disposiciones del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE.
- El artículo 10 (4) de la Directiva 2001/83/CE, sección 4, parte II, anexo I establece los requisitos para las solicitudes de autorización de comercialización.
 - Basados en la demostración de la naturaleza similar de los dos medicamentos biológicos.
- Se necesitan estudios de comparabilidad para generar evidencia que justifique la naturaleza similar.
 - En términos de calidad, seguridad y eficacia.

B. Alcances.

El CHMP emite directrices específicas sobre los datos científicos para justificar la afirmación de similitud para cualquier medicamento biológico.



- El alcance de la Directriz debe cumplir con el requisito de la sección 4, parte II, anexo I de la Directiva 2001/83/CE, que establece los principios generales a aplicar para los productos medicinales biológicos similares.

Propósito de esta directriz:

- Describir el concepto de productos medicinales biológicos similares o "biosimilares".
- Esbozar los principios generales a aplicar.

La directriz aborda:

- La planificación y realización de estudios de comparabilidad de biosimilares.
 - Deben leerse en conjunto con pautas científicas y disposiciones legislativas vigentes en la UE.

Las empresas que desarrollan biosimilares están invitadas a contactar con las autoridades reguladoras para obtener asesoramiento sobre el desarrollo de los medicamentos.

- Cuando haya necesidad de información más detallada que en las directrices ya disponibles.

La evaluación de medicamentos biosimilares para fines de autorización de la EMA no incluye recomendaciones sobre si un biosimilar puede usarse indistintamente con su medicamento de referencia.

- Las políticas de sustitución son competencia de los Estados miembros.

C. Principios generales:

- Aplicación del enfoque de biosimilares:
 - Biosimilar:
 - Medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto medicinal biológico original ya autorizado (medicamento de referencia) en el EEE.
 - Similitud con el medicamento de referencia.
 - En términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia:
 - Basada en un ejercicio de comparabilidad global debe establecerse.
 - El concepto de biosimilaridad es aplicable a cualquier medicamento biológico.



- Sin embargo, el éxito de desarrollar un biosimilar dependerá de:
 - La capacidad para producir un medicamento que es similar al medicamento de referencia.
 - Demostrar convincentemente la naturaleza similar de los productos en cuestión.

Notas:

1. Esto incluye comparación y caracterización fisicoquímica y biológica integral.
2. Se requiere conocimiento sobre cómo interpretar las diferencias entre un biosimilar y su medicamento de referencia.
 - El enfoque genérico estándar es aplicable a la mayoría de los productos medicinales derivados químicamente pero no es suficiente para demostrar la similitud de los productos biotecnológicos debido a su complejidad.
 - El enfoque de biosimilares, basado en un ejercicio completo de comparabilidad, tendrá que seguir.
 - El enfoque de biosimilares tiene mayor probabilidad de ser aplicado con éxito a los productos que son altamente purificados y pueden caracterizarse completamente.
 - El enfoque de biosimilares es más difícil de aplicar a otros tipos de medicamentos biológicos como sustancias biológicas derivadas de la extracción de fuentes biológicas.
 - La sustancia activa de un biosimilar debe ser similar, en términos moleculares y biológicos, a la sustancia activa del medicamento de referencia.
 - La posología y vía de administración de los biosimilares deben ser las mismas que las del medicamento de referencia.
 - Las desviaciones en el producto de referencia en cuanto a fuerza, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación requieren justificación.
 - Cualquier diferencia no debe comprometer la seguridad.
 - Las diferencias que podrían tener una ventaja en cuanto a seguridad deben abordarse.
 - Los biosimilares deben:
 - Cumplir con todos los requisitos definidos en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE.



- Satisfacer los requisitos técnicos de la Farmacopea Europea.
- Satisfacer cualquier requisito adicional.
- La seguridad y eficacia de un biosimilar con un producto de referencia tienen que ser demostradas o justificadas, de acuerdo a los requisitos establecidos en la Directiva 2001/83/CE.
- Si la biosimilaridad se ha demostrado en una indicación, la extrapolación a otras indicaciones del producto de referencia podría ser aceptable con la correspondiente justificación científica.
- No hay ningún requisito reglamentario para repetir la demostración de biosimilaridad contra el producto de referencia.
- En apoyo a la farmacovigilancia se debe identificar cualquier medicamento biológico que es objeto de sospecha de una reacción adversa.
- Elección del producto de referencia:
 - El medicamento de referencia debe ser un medicamento autorizado en el EEE, conforme al artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE.
 - Un medicamento de referencia debe utilizarse como el comparador en todo el programa de comparabilidad de los estudios de eficacia, seguridad y calidad durante el desarrollo de un biosimilar.
 - Para la demostración de comparabilidad de los biosimilares en el nivel de calidad, se realizarán análisis de side-by-side del producto biosimilar con el producto de referencia autorizado por el EEE.
 - Si se realizan ciertos estudios no clínicos e in vivo, en el programa de desarrollo, con el comparador no perteneciente al autorizado en el EEE, el solicitante debe proporcionar los datos adecuados para justificar la relevancia de estos datos comparativos y establecer un puente aceptable para el producto de referencia autorizado en el EEE.
 - El tipo de enlace de datos es necesario y siempre incluirá datos de estudios analíticos (datos estructurales y funcionales) que comparen los tres productos: biosimilar propuesto, el producto de referencia autorizado en el EEE y el comparador no autorizado en el EEE.
 - La aceptabilidad global de este enfoque y el tipo de enlace de datos necesarios será una decisión del caso-por-caso/tipo de producto y se recomienda para ser discutido por adelantado con las autoridades reguladoras.

Nota:

1. La determinación final de la adecuación de la justificación científica y el puente sólo se realizará durante la evaluación de la aplicación.
- Principios para establecer la biosimilaridad:
 - Principio rector de un programa de desarrollo de biosimilares:
 - Establecer la semejanza entre el biosimilar y el producto de referencia por el mejor medio posible, asegurando que la previamente probada seguridad y eficacia del medicamento de referencia también se aplica a los biosimilares.

Notas:

1. Un biosimilar debe ser muy similar del medicamento de referencia en términos fisicoquímicos y biológicos.
2. Cualquier diferencia observada tiene que ser debidamente justificada con respecto a su potencial impacto sobre la seguridad y eficacia.
 - Se recomienda un enfoque “paso a paso” en todo el programa de desarrollo:
 - A partir de una caracterización fisicoquímica y biológica integral.
 - La extensión y naturaleza de los estudios in vivo no clínicos y estudios clínicos a realizar dependen del nivel de las pruebas obtenidas en los pasos anteriores.
 - Incluyendo la robustez de los datos in vitro fisicoquímicos, biológicos y no clínicos.
 - Los datos clínicos no pueden utilizarse para justificar las diferencias substanciales en atributos de calidad si el ejercicio de comparabilidad de biosimilares indica que hay diferencias relevantes entre el biosimilar propuesto y el medicamento de referencia.
 - Objetivo final del ejercicio de comparabilidad de los biosimilares:
 - Excluir cualquier diferencia relevante entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

Notas:

1. Los estudios deben ser lo suficientemente sensibles en cuanto a diseño, conducta, o población para detectar las diferencias.

2. En circunstancias específicas, un ensayo confirmatorio puede no ser necesario.
3. Se requiere que el perfil de la impureza y la naturaleza de los excipientes de los biosimilares no den lugar a preocupación alguna.
4. Se recomienda discutir estos enfoques simplificados con autoridades reguladoras.

4.3 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contengan como sustancia activa proteínas derivadas de la biotecnología: aspectos no clínicos y clínicos.

- Directriz original: Febrero, 2006.
- Directriz actual: Enero, 2015.
- Entrada en vigor de la directriz actual: Julio 1, 2015.

Esta guía establece los requisitos clínicos y no clínicos de un medicamento biológico similar o biosimilar.

- La sección sobre requisitos no clínicos aborda la evaluación fármaco-toxicológica.
- La sección clínica aborda los requisitos de farmacocinética, farmacodinámica y estudios de eficacia.
- Los estudios clínicos de seguridad, inmunogenicidad, así como el plan de manejo de riesgos se abordan en la sección sobre seguridad clínica y farmacovigilancia.

La revisión actual aborda:

- Un enfoque por etapas para el diseño de los estudios no clínicos.
- El uso de indicadores farmacodinámicos.
- Diseño del estudio.
- Elección apropiada de la población de pacientes y variables de evaluación clínica en ensayos de eficacia.
- Seguridad clínica:
 - Incluyendo el diseño de los estudios de inmunogenicidad, plan de gestión de riesgos y farmacovigilancia y extrapolación de la seguridad y eficacia.

Nota:

1. La directriz recomienda la realización de estudios clínicos y no clínicos paso a paso.



- **Biosimilar:**
 - Medicamento biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto biológico medicinal ya autorizado (medicamento de referencia) en el EEE.
 - Debe establecerse similitud con el medicamento de referencia en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basadas en un ejercicio de comparabilidad global.

El expediente de solicitud de autorización de comercialización de un medicamento biosimilar deberá presentar:

- Un dossier de calidad junto con datos de demostración de comparabilidad con el medicamento de referencia mediante el uso apropiado de pruebas biológicas físico-químicas e in vitro, los estudios no clínicos y estudios clínicos.

Notas:

1. La naturaleza y complejidad del producto de referencia tienen un impacto sobre el alcance de los estudios clínicos.
 2. Debe tomarse en cuenta el modo de acción de la sustancia activa en todas las indicaciones autorizadas del producto de referencia y mecanismos patogénicos implicados en los trastornos incluidos en las indicaciones terapéuticas, así como de la inmunogenicidad del medicamento de referencia.
- El solicitante debe revisar los datos del producto de referencia en el valor predictivo para los ensayos in vitro así como correlaciones entre dosis, exposición y farmacodinámica.
 - El solicitante debe atender la correlación entre la farmacodinámica y la respuesta clínica.
 - El perfil de seguridad del producto de referencia determinará principalmente el enfoque de los estudios de seguridad clínica previos y posteriores a la autorización.

A. Alcances.

Esta guía aborda los principios generales para el desarrollo de las pruebas clínicas y no clínicas y la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de biosimilares que contengan proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa.

Nota:

1. Los principios explicados en este documento podrían aplicarse a otros productos biológicos, sobre una base caso por caso.

2. Esta guía no contempla el ejercicio de comparabilidad para cambios introducidos en la fabricación de un producto determinado (cambios durante el desarrollo y posterior a la autorización).

B. Bases legales y directrices relevantes.

- Directiva 2001/83/EC.
- Directiva 2010/63/EU sobre la protección de los animales utilizados para fines científicos.
- Directriz sobre productos biológicos similares.
- Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa: aspectos de calidad.
- Q5E Comparabilidad de productos biotecnológicos/biológicos.
- Directriz en la elección del margen de no inferioridad.
- Nota de orientación sobre la elección del grupo de control en ensayos clínicos.
- Directriz para la evaluación de la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas derivadas de la biotecnología.
- Directriz para la evaluación de la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales para uso clínico in vivo.
- Directriz sobre la investigación clínica de la farmacocinética de proteínas terapéuticas.
- Directriz sobre la investigación de bioequivalencia.
- Directriz sobre la validación del método bioanalítico.
- Directrices específicas de la clase de producto en varios productos biosimilares.
- Directriz sobre buenas prácticas de farmacovigilancia.

C. Estudios no clínicos.

En apoyo a la biosimilaridad, los estudios no clínicos relevantes se deben realizar antes de iniciar los ensayos clínicos.

- Se recomienda un enfoque “paso a paso” para la evaluación de la similitud del biosimilar y el producto de referencia.

Diseño de un programa de estudio no clínico adecuado:



- Se requiere una comprensión clara de las características del producto de referencia.

Los resultados de los estudios de caracterización físico-química y biológica:

- Deben ser revisados desde el punto de vista del impacto potencial sobre la eficacia y seguridad.
- **Paso 1: estudios in vitro.**
 - Para evaluar cualquier diferencia de potencial de actividad biológica entre el biosimilar y el medicamento de referencia, deberán ser previstos los datos de un número de estudios comparativos in vitro.
 - Algunos de los cuales ya pueden estar disponibles en ensayos relacionados con la calidad.
 - Para obtener resultados sin ambigüedades, los métodos utilizados deben ser científicamente válidos y adecuados para su propósito.
 - Deben ser sensibles, específicos y suficientemente discriminatorios para proporcionar evidencia de que observaron las diferencias en los atributos de calidad y que estas son clínicamente irrelevantes.
 - Los estudios deben comparar la relación concentración – actividad/enlace entre el biosimilar y el producto medicinal de referencia.
 - Cubriendo un rango de concentración donde más sensible se detectan diferencias de potencial.
 - Se debe realizar con un número adecuado de lotes del producto de referencia.
 - El número de pruebas debe ser suficiente para extraer conclusiones significativas sobre la variabilidad de un parámetro dado por el biosimilar y el producto de referencia y en la similitud de ambos productos.

Nota:

1. Estos ensayos deben cubrir todo el espectro de aspectos farmacológicos/toxicológicos conocidos por ser de relevancia clínica para el producto de referencia y para la clase de producto.
 - El solicitante debe analizar hasta qué punto los ensayos in vitro que se utilizan son representativos o predictivos para la situación clínica según los conocimientos científicos actuales.



Nota:

1. Debido a que los estudios in vitro pueden ser más específicos y sensibles para detectar diferencias entre el biosimilar y el producto de referencia que los estudios en animales, estos ensayos pueden ser considerados primordiales para el ejercicio de comparabilidad.
- **Paso 2: Determinación de la necesidad de estudios in vivo.**
 - Se reconoce que las proteínas derivadas de biotecnología pueden mediar efectos in vivo que no pueden ser completamente esclarecidos por estudios in vitro.
 - La evaluación no clínica en estudios in vivo puede ser necesaria para proporcionar información complementaria, siempre que exista un modelo in vivo pertinente con respecto a la especie o el diseño.
 - Factores a considerar cuando se evalúa la necesidad de estudios no clínicos in vivo:
 - Presencia de atributos de calidad potencialmente relevantes que no han sido detectados en el producto de referencia.
 - Presencia de diferencias cuantitativas potencialmente relevantes en atributos de calidad entre el biosimilar y el producto de referencia.
 - Diferencias relevantes en la formulación.
 - Como el uso de excipientes no ampliamente utilizados para las proteínas derivadas de biotecnología.

Nota:

1. Aunque cada uno de los factores antes mencionados no necesariamente garantizan los ensayos in vivo, estos aspectos deben considerarse de manera conjunta para evaluar el nivel de preocupación y si hay una necesidad de ensayos in vivo.
 - Si el ejercicio de comparabilidad de los biosimilares para la caracterización físico-química y los estudios in vitro no clínicos se consideran satisfactorios y no se identificaron problemas en los estudios in vivo que interfirieran en la aplicación a humanos directa en los seres humanos, un estudio in vivo de animales generalmente no se considera necesario.
 - Si factores como la glicosilación extensiva no pueden caracterizarse suficientemente en cuanto al nivel de calidad, los estudios in vivo pueden ser necesarios.
 - El solicitante considerará si los estudios deben realizarse en animales o como parte de las pruebas clínicas.



- Si hay una necesidad de información adicional in vivo, se debe considerar la disponibilidad de una especie animal relevante u otros modelos pertinentes.

Nota:

1. Si no existe un modelo animal in vivo pertinente, el solicitante puede optar por proceder a estudios en humanos teniendo en cuenta los principios para mitigar cualquier riesgo potencial.

- **Paso 3: estudios in vivo.**

- Si una evaluación in vivo se considera necesaria, el enfoque de los estudios dependerá de la necesidad de información adicional.
 - Los estudios en animales deben diseñarse para maximizar la información obtenida.
 - En el diseño de cualquier estudio in vivo deben considerarse los principios de las 3 Rs: reemplazo, reducción y refinamiento.
 - Según el artículo 4 de la Directiva 2010/63/UE.
 - Dependiendo de los parámetros utilizados, no sería necesario sacrificar a los animales al final del estudio.
 - La duración del estudio, incluyendo el período de observación, debe justificarse teniendo en cuenta el comportamiento farmacocinético del medicamento de referencia y su uso clínico.
- La realización de estudios de toxicidad de dosis repetida estándar en primates generalmente no es recomendada.
- La realización de estudios de toxicidad en especies no relevantes no se recomienda.
- Debido a los diferentes procesos de producción utilizados por los fabricantes de biosimilares y de los productos de referencia, las diferencias cualitativas del proceso relacionadas con impurezas pueden ocurrir.
 - El nivel de tales impurezas debe mantenerse a un mínimo.
 - Es la mejor estrategia para minimizar cualquier riesgo asociado.
- La diferencia cualitativa o cuantitativa de variantes relacionadas con el producto puede afectar las funciones biológicas de las proteínas derivadas de biotecnología y debe evaluarse mediante ensayos in vitro.

Notas:

1. Estas diferencias y las impurezas pueden tener un efecto potencial inmunogénico y el potencial para causar hipersensibilidad.
2. Se reconoce que estos efectos son difíciles de predecir a partir de los estudios en animales y deben evaluarse más en estudios clínicos.
 - Aunque la evaluación de la inmunogenicidad en animales no es generalmente predictiva de inmunogenicidad en los seres humanos, puede ser necesaria para la interpretación de los estudios in vivo en animales.
 - Se deben tomar muestras de sangre y ser almacenadas para futuras evaluaciones de datos farmacocinéticos/toxicocinéticos.
 - Estudios sobre carcinogenicidad, seguridad farmacológica y toxicología de la reproducción no son necesarios para los ensayos no clínicos de biosimilares.
 - Generalmente no se requieren estudios sobre tolerancia local.
 - Sin embargo, si se introducen excipientes porque hay poca o ninguna experiencia con la vía clínica de administración prevista, la tolerancia local debe ser evaluada.
 - Si se realizan otros estudios in vivo, la evaluación de tolerancia local puede ser parte del diseño del estudio en lugar de la realización de estudios de tolerancia local independiente.

D. Estudios clínicos.

El proceso de fabricación del producto biosimilar debe optimizarse durante su desarrollo.

- Se recomienda generar los datos clínicos requeridos para el ejercicio de comparabilidad biosimilar con el producto biosimilar derivado del proceso de fabricación comercial.

Nota:

1. Cualquier desviación de esta recomendación debe ser justificada y apoyada por los datos adecuados como se describe en la directriz ICH Q5E.
- El ejercicio de comparabilidad clínica de biosimilares es normalmente un procedimiento paso a paso que debe comenzar con PK y PD, seguidos de estudios en eficacia clínica y pruebas de seguridad.
 - En algunos casos, confirmación de PK o PD para demostrar la comparabilidad clínica biosimilares.

Estudios Farmacocinéticos

Los estudios comparativos de farmacocinética son una parte esencial del programa de desarrollo de biosimilares.

- El diseño de un PK depende de varios factores:
 - Contexto clínico.
 - Seguridad.
 - Características de los PK del producto de referencia:
 - Período de tiempo-dependencia.
 - Disposición mediada por el blanco.
 - PK lineal o no lineal.
 - Como se indica en la Directriz sobre la investigación clínica de la farmacocinética de proteínas terapéuticas y la Directriz en investigación de bioequivalencia.
- Los límites de la comparabilidad de biosimilares para los principales parámetros de PK deben ser definidos y justificados antes de realizar el estudio.
- Los criterios utilizados en los estudios clínicos de bioequivalencia, inicialmente desarrollados para productos químicamente derivados, pueden ser una base razonable para la planificación de ensayos farmacocinéticos comparativos de productos biológicos ante la ausencia de criterios específicos.
 - La interpretación de los estudios de bioequivalencia para productos biológicos es menos sencilla que para moléculas pequeñas.
 - En este último caso las moléculas se consideran idénticas, mientras que para los productos biológicos, los PK se utilizan para detectar posibles diferencias en la interacción del cuerpo entre el original y el biosimilar.
- Un estudio cruzado de dosis única con una caracterización completa del perfil PK, incluyendo la última fase de eliminación, es preferible.
- Los PK no siempre son factibles en voluntarios sanos.
 - Los PK necesitan ser realizados en los pacientes como parte de un estudio de dosis múltiples.
 - Si no es factible un estudio de dosis única.

➤ Un modelo de población sensible debe ser explorada.

- Si el producto de referencia puede ser administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea, la evaluación de la administración subcutánea generalmente será suficiente ya que cubre tanto la absorción y eliminación.

Nota:

1. Es posible renunciar a la evaluación de la administración intravenosa si la comparabilidad de los biosimilares en la absorción y en la eliminación se ha demostrado para la vía subcutánea.
2. La omisión de los PK de la administración intravenosa debe ser justificada.

Estudios de farmacodinamia.

Es aconsejable que indicadores de PD sean agregados a los estudios farmacocinéticos siempre que sea posible.

- Los indicadores de PD deben seleccionarse sobre la base de su relevancia para el resultado clínico.

En ciertos casos los PK/PD pueden ser suficientes para demostrar la comparabilidad clínica de los biosimilares y del medicamento de referencia, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- Que el bioindicador de los PD sea un indicador sustituto aceptado y esté relacionado con los resultados de los pacientes.
- Pueden ser indicadores de PD no sustitutos pero que sean relevantes para la acción farmacológica de la sustancia activa y que hayan demostrado una clara respuesta a la dosis.

Nota:

1. En casos excepcionales, el ensayo clínico confirmatorio puede no ser exigido si los análisis fisicoquímicos, estructurales, biológicos in vitro y los PK en humanos junto con una combinación de indicadores de PD que reflejan la acción farmacológica y concentración de la sustancia activa, pueden proporcionar pruebas sólidas para la comparabilidad de los biosimilares.
- Cuando la evidencia para establecer la comparabilidad clínica de los biosimilares se derivara de PK apoyados por PD con bioindicadores, se recomienda discutir este planteamiento con las autoridades reguladoras.
 - El plan debe incluir una propuesta del margen de equivalencia con su justificación clínica, así como de las medidas para la demostración del perfil de seguridad de un comparable.

Pruebas de eficacia.

- Ante la ausencia de indicadores sustitutos, es necesario demostrar la eficacia clínica comparable de los biosimilares y del medicamento de referencia de manera adecuada, aleatoria y con pruebas clínicas comparativas de grupos paralelos.
- La población de estudio generalmente debe ser representativas de indicaciones terapéuticas aprobadas del producto de referencia y ser sensible para detectar diferencias potenciales entre los biosimilares y el producto referencia.
- Los cambios en la práctica clínica pueden requerir una desviación de la indicación terapéutica aprobada.
 - Desviaciones que deben ser justificadas y discutidas con las autoridades reguladoras.

Diseño de los estudios.

- En general, debe utilizarse un diseño de equivalencia.
- El uso de un diseño de no-inferioridad puede ser aceptable si se justifica sobre la base de un fundamento científico sólido.
 - Teniendo en cuenta las características del producto de referencia:
 - Perfil de seguridad/tolerabilidad.
 - Rango de la dosis.
 - Relación dosis-respuesta.
- Un ensayo de no inferioridad puede aceptarse sólo donde la posibilidad de un aumento importante y clínicamente relevante en la eficacia puede ser excluido por motivos científicos.
- En pruebas de equivalencia un análisis de sensibilidad debe ser considerado.
- Se recomienda discutir el uso de un diseño de no-inferioridad con las autoridades reguladoras.

Eficacia.

- Los ensayos de eficacia de los medicamentos biosimilares no tienen como objetivo demostrar eficacia per se, puesto que esta ya se ha establecido con el producto de referencia.
- Propósito de los ensayos de eficacia:

- Confirmar el desempeño clínico comparable del biosimilar y con el del producto de referencia.

Nota:

1. El CHMP ha emitido directrices de enfermedades específicas para el desarrollo de medicamentos innovadores.
 2. Estas directrices específicas orientan el desarrollo de medicamentos biosimilares en ciertas áreas.
 3. En ausencia de tal directriz, la comparabilidad debe demostrarse en modelos clínicos adecuadamente sensibles y condiciones del estudio.
- El solicitante debe justificar que el modelo elegido es relevante y sensible para detectar posibles diferencias con respecto a la eficacia y la seguridad.
 - Siempre se deben analizar las diferencias detectadas entre la eficacia de los productos biosimilares y el producto de referencia en cuanto a que sean clínicamente relevantes.
 - Los datos clínicos no pueden utilizarse para justificar las diferencias substanciales en los atributos de calidad.
 - Los márgenes de comparabilidad deben ser pre-especificados y justificados por motivos estadísticos y clínicos mediante el uso de los datos del producto de referencia.
 - En todos los diseños de pruebas clínicas comparativas, los ensayos de sensibilidad tienen que ser consideradas.

Seguridad clínica.

- La seguridad clínica es importante a lo largo del desarrollo del programa clínico y se recopila durante las evaluaciones iniciales de los PK o de los PD.
 - También como parte del estudio de eficacia clínica fundamental.
 - El registro de los datos comparativos sobre seguridad debe ser pre-autorizados.
 - La cantidad de los datos dependerá del tipo y de la severidad de los problemas de seguridad conocidos por el producto de referencia.
 - Se debe tener cuidado al comparar el tipo, la severidad y la frecuencia de las reacciones adversas entre el biosimilar y el producto de referencia.
- El solicitante debe presentar en el expediente una evaluación de los riesgos específicos que se anticipan para los biosimilares:



- Descripción de las preocupaciones sobre la seguridad.
 - Que puedan resultar del proceso de fabricación y difieren del producto de referencia.
- El potencial de inmunogenicidad de un biosimilar debe investigarse de manera comparativa en el producto de referencia y debe seguir los principios establecidos en las directrices del CHMP.
 - A menos que se puede justificar, la investigación del potencial de inmunogenicidad debe investigarse.
 - El tipo y la cantidad de datos de inmunogenicidad dependerá de la experiencia adquirida con el producto de referencia y la clase de producto.
- Pruebas de inmunogenicidad del biosimilar y del producto de referencia:
 - Se deben realizar en el ejercicio de comparabilidad de biosimilares.
 - Utilizando el mismo formato de ensayo y horario de muestreo que debe cumplir todos los estándares actuales.
 - Los ensayos analíticos deben realizarse con la molécula de la referencia y con el biosimilar de forma paralela y de manera anónima para medir la respuesta inmune contra el producto que fue recibido por cada paciente.
 - Los ensayos analíticos, preferiblemente deberán ser capaces de detectar anticuerpos tanto en los biosimilares como en la molécula de referencia.
 - Al menos debe ser capaces de detectar todos los anticuerpos desarrollados contra la molécula de biosimilares.
- Generalmente, la incidencia y la naturaleza de anticuerpos y su valoración deben medirse, evaluarse e interpretarse en relación con su posible efecto sobre la eficacia clínica y los parámetros de seguridad.
- La duración de los estudios de inmunogenicidad debe justificarse:
 - En una base de caso por caso.
 - Dependiendo de la duración del curso del tratamiento, desaparición del producto de la circulación y el tiempo para la aparición de la respuesta inmune.
 - Una mayor inmunogenicidad en comparación con el producto de referencia puede convertirse en un problema para el análisis riesgos/beneficios y cuestionar la biosimilaridad.

- Una menor inmunogenicidad para los biosimilares es un escenario posible, que no impediría la aprobación como un biosimilar.

E. Extrapolación de la eficacia y de la seguridad de una indicación terapéutica a otra.

El medicamento de referencia puede tener más de una indicación terapéutica.

- Cuando la comparabilidad en los biosimilares ha sido demostrada en una indicación, la extrapolación de los datos clínicos para otras indicaciones del producto de referencia podría ser aceptable.
 - Justificándose científicamente.
 - En caso de que no esté claro si la seguridad y la eficacia en una indicación sean relevantes para otra indicación, será necesario proporcionar datos adicionales.
- La extrapolación debe considerarse a la luz de la totalidad de los datos:
 - Calidad.
 - Datos clínicos.
 - Datos no clínicos.

Se espera que la seguridad y la eficacia se pueden extrapolar en la comparabilidad del biosimilar.

- Demostrada por exhaustivos análisis físico-químicos y estructurales.
 - Así como por ensayos funcionales in vitro complementadas con datos clínicos:
 - Eficacia y seguridad de datos de PK/PD en una indicación terapéutica.
 - Datos adicionales son necesarios cuando:
 - La sustancia activa del producto de referencia interactúa con varios receptores.
 - Los receptores pueden tener un impacto diferente en las indicaciones terapéuticas probadas y no probadas.
 - La propia sustancia activa se ha fijado y esto puede tener un impacto en otras indicaciones terapéuticas
 - La indicación terapéutica estudiada no es relevante para otros en términos de eficacia o seguridad.
 - No es sensible a las diferencias en todos los aspectos relevantes de eficacia y seguridad.
- La inmunogenicidad está relacionada con múltiples factores.



- Incluyendo la vía de administración, dosis, régimen, factores relacionados con el paciente y factores relacionados con la enfermedad.
- La inmunogenicidad podría diferir entre las indicaciones.
 - Debe justificarse la extrapolación de la inmunogenicidad de la indicación estudiada/vía de administración a otros usos del producto de referencia.

F. Farmacovigilancia.

- Los datos de estudios clínicos pre-autorizados son generalmente insuficientes para identificar efectos adversos raros.
 - La seguridad clínica de los biosimilares debe controlarse muy de cerca durante la fase posterior a la aprobación.
 - Incluyendo la evaluación continua del riesgo/beneficio.
- Dentro del procedimiento de autorización, el solicitante debe presentar:
 - Una descripción del sistema de farmacovigilancia.
 - Un plan de manejo de riesgo con arreglo a la legislación local actual y a las directrices de farmacovigilancia. El plan debe:
 - Tener en cuenta, e identificados, los riesgos potenciales asociados con el uso del producto de referencia.
 - Detallar cómo se abordarán los temas respecto al seguimiento posterior a la comercialización.

Nota:

1. La inmunogenicidad debe abordarse específicamente en este contexto.
 2. Cualquier control de seguridad impuesto en el medicamento de referencia debe abordarse adecuadamente en el plan de farmacovigilancia de los biosimilares.
- Se recomienda a los solicitantes participar en estudios farmacoepidemiológicos determinados para el producto de referencia.
 - Las actividades para la minimización de riesgos establecidas para el medicamento de referencia también se deben incluir en el programa de manejo de riesgos de los biosimilares.
 - Cualquier variación debe justificarse.

- Deben tomarse las medidas apropiadas para identificar claramente un medicamento biológico objeto de sospecha de reacción adversa.

4.4 Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contengan como sustancia activa proteínas derivadas de la biotecnología: aspectos de calidad.

- Directriz original: Febrero de 2006.
- Directriz actual: Junio de 2014.
- Entrada en vigor de la directriz actual: Diciembre 1, 2014.

La directriz aborda:

- Requisitos relativos a los procesos de fabricación.
- Ejercicio de comparabilidad en la calidad de los biosimilares.
 - Teniendo en cuenta la elección del medicamento de referencia.
- Métodos analíticos.
- Caracterización físico-química.
- Actividad biológica.
- Pureza y atributos de calidad de las especificaciones pertinentes del medicamento biológico similar.

Una empresa puede optar por desarrollar un nuevo medicamento biológico que pretenda ser similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un medicamento de referencia.

- El desarrollo de un medicamento biosimilar se basa, en parte, en el conocimiento científico obtenido del medicamento de referencia.
 - Siempre que la sustancia activa de los biosimilares ha demostrado ser similar, en términos fisicoquímicos y biológicos, a la sustancia activa del medicamento de referencia.

Los biosimilares son fabricados y controlados según su propio desarrollo:

- Con enfoques de vanguardia y teniendo en cuenta la información relevante y actualizada.
- El desarrollo del producto debe realizarse de acuerdo a las directrices sobre calidad.

El biosimilar debe demostrar la similaridad con un medicamento de referencia aprobado, el cual es seleccionado por la empresa de desarrollo de los biosimilares.

- Un ejercicio de amplia comparabilidad con el medicamento de referencia deberá demostrar que el producto biosimilar tiene un perfil similar en términos de calidad, seguridad y eficacia del medicamento de referencia.



- Se reconoce que el fabricante al desarrollar un producto biosimilar normalmente no tendría acceso a toda la información que podría permitir una comparación exhaustiva con el medicamento de referencia.
 - Particularmente en relación con el proceso de fabricación.
 - Sin embargo, los datos analíticos presentados deben establecer conclusiones firmes sobre la similitud fisicoquímica y biológica entre el medicamento de referencia y el biosimilar.
- Si se realiza adecuadamente el ejercicio de comparabilidad de los biosimilares en un nivel de calidad óptimo, incluyendo el análisis de los atributos de calidad con suficientes elementos analíticos, es posible permitir la presentación de una solicitud de autorización de comercialización, conforme al artículo 10 (4) de la Directiva 2001/83/CE.
 - Ante ello el solicitante necesitaría desarrollar programas de comparabilidad no clínica y clínica para completar el desarrollo de biosimilares.
 - Establecidos en la legislación y normas técnicas.

A. Alcances.

Esta directriz refiere aspectos de calidad para la demostración de comparabilidad de productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas del ADN recombinante y sus derivados para apoyar una solicitud de autorización de comercialización de biosimilares.

- Los principios explicados en este documento podrían aplicarse a otros productos biológicos en una base de caso por caso.
- Esta directriz no contempla el ejercicio de comparabilidad para cambios introducidos en el proceso de fabricación de un producto:
 - Cambios durante el desarrollo y posterior a la autorización.

B. Base legal y lineamientos relevantes.

Esta directriz debe leerse conjuntamente con la introducción y principios generales que se describen en el artículo 10 (4) y en la parte II del anexo I Directiva 2001/83/CE.

- Un dossier de calidad es requerido como se detalla en la legislación vigente.
- Los solicitantes deben tener en cuenta que el ejercicio de comparabilidad para un producto biosimilar vs. el medicamento de referencia es un elemento adicional a los requisitos normales del dossier de calidad.
- En particular deben consultarse las siguientes directrices:



- Directriz sobre productos medicinales biológicos similares.
- Directriz sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: aspectos clínicos y no clínicos.
- Directriz en productos medicinales biológicos similares que contienen anticuerpos monoclonales: aspectos no clínicos y clínicos.
- Nota de orientación sobre productos biotecnológicos/biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación.
- Nota explicativa sobre la calidad de los productos biotecnológicos: ensayos de estabilidad de productos biotecnológicos/biológicos.
- Nota de orientación sobre especificaciones: procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos.
- Directrices generales sobre calidad (EMA).

C. Proceso de fabricación de un producto medicinal biológico similar.

El desarrollo y la documentación para biosimilares deben cubrir dos aspectos distintos:

- Características moleculares y atributos de calidad del perfil del producto.
 - Deben ser comparables a las del medicamento de referencia.
- Rendimiento y consistencia del proceso de fabricación de los biosimilares.

El perfil de calidad deseado para el producto biosimilar debe basarse en los datos recogidos en el medicamento de referencia:

- Incluyendo la información pública disponible y los datos obtenidos de una amplia caracterización del medicamento de referencia.

El perfil de calidad debe constituir la base del desarrollo del producto biosimilar y su proceso de fabricación.

- Este perfil debe considerarse como una herramienta de desarrollo.

Un biosimilar es fabricado y controlado según su propio desarrollo:

- Teniendo en cuenta la información actual y disponible sobre los procesos de fabricación y las consecuencias en las características del producto.

El medicamento biosimilar se define por la composición molecular de la sustancia activa resultante de su proceso de fabricación.

- Puede presentar sus propias variantes moleculares, isoformas u otras sustancias relacionadas con el producto, así como las impurezas relacionadas con el proceso.



- El proceso de fabricación debe diseñarse adecuadamente para lograr el perfil de calidad deseado.
- El sistema de expresión debe seleccionarse cuidadosamente, tomando en cuenta las diferencias que pueden resultar en consecuencias no deseadas:
 - Como el patrón de glicosilación anormal, mayor variabilidad o un perfil diferente de la impureza, en comparación con el medicamento de referencia.

La formulación de los biosimilares debe seleccionarse teniendo en cuenta los avances actuales de la tecnología.

- Sin ser idéntica a la del medicamento de referencia.

Nota:

1. Independientemente de la formulación seleccionada, la idoneidad de la fórmula propuesta en cuanto a estabilidad, compatibilidad, integridad, actividad y fuerza de la sustancia activa deben demostrarse.
2. Si se selecciona un sistema diferente de la formulación o del envase/cierre del medicamento de referencia, su potencial impacto en la eficacia y seguridad de los biosimilares debe justificarse apropiadamente.

La estabilidad del producto biosimilar debe ser determinada.

- Cualquier requerimiento con respecto a la estabilidad y a la compatibilidad deben ser apoyados por datos y no se pueden extrapolar desde el medicamento de referencia.

Se reconoce que el biosimilar tendrá su propio ciclo de vida.

- Cuando se introducen cambios al proceso de fabricación durante el desarrollo, debe realizarse una evaluación de comparabilidad.
 - Cualquier ejercicio de comparabilidad para los cambios presentados durante el desarrollo, debe ser claramente identificado en el expediente y abordado por separado para demostrar la biosimilaridad versus el medicamento de referencia.
 - Los cambios en el proceso pueden ocurrir durante el desarrollo del producto biosimilar.
 - Se recomienda generar la calidad requerida, seguridad e información de eficacia para la demostración de biosimilaridad versus el medicamento de referencia.
 - Utilizando productos fabricados con el proceso comercial y que represente el perfil de calidad de los lotes para ser comercializados.

D. Ejercicio de comparabilidad vs. medicamento de referencia. Aspectos de calidad.

Medicamento de referencia.

- Los requisitos generales para el medicamento de referencia, incluyendo las consideraciones para el desarrollo global de los biosimilares, se establecen en la directriz sobre productos medicinales biológicos similares.
- El nivel de calidad del medicamento de referencia utilizado en el ejercicio de comparabilidad de los biosimilares debe estar claramente identificado:
 - Marca.
 - Forma farmacéutica.
 - Formulación.
 - Fuerza.
 - Origen del medicamento de referencia.
 - Número de lotes.
 - Diferentes lotes del medicamento de referencia puede usarse para proporcionar datos duros de comparabilidad y generar un perfil representativo de la calidad.
 - La selección debe justificarse apropiadamente.
 - Edad de los lotes.
 - Debe considerarse cuando se establece el perfil de calidad de deseado.
 - Uso.
- Estándares disponibles de referencia para el público no pueden usarse para la demostración de biosimilaridad.
 - Sin embargo, el uso de estos estándares juega un papel importante en calificación del método y su estandarización.

Ejercicio de comparabilidad del biosimilar.

- Un ejercicio de amplia comparabilidad será necesario para demostrar que el biosimilar tiene un perfil muy similar de calidad en comparación con el medicamento de referencia.
 - Se debe incluir un análisis exhaustivo del biosimilar propuesto y del medicamento de referencia.



- Utilizando métodos sensibles para determinar no sólo las semejanzas, sino también las posibles diferencias en los atributos de calidad.
- Deben incluir estudios comparativos: "side-by-side".
 - A menos que se justifique lo contrario.
- Cualquier diferencia detectada en los atributos de calidad tendrán que justificarse adecuadamente en cuanto a su potencial de impacto sobre la seguridad y eficacia.
- Si se confirman diferencias relevantes de calidad, puede ser difícil pretender una semejanza con el medicamento de referencia.
 - El solicitante podrá considerar adecuada la revisión del proceso de fabricación para minimizar o evitar estas diferencias.
- El ejercicio de comparabilidad de biosimilares pretende demostrar que el producto biosimilar y el producto medicinal de referencia elegido por el solicitante son similares en el nivel del medicamento terminado.
 - No se espera que todos los atributos de calidad de los productos biosimilares sean idénticos al del medicamento de referencia.
 - Donde las diferencias cualitativas o cuantitativas son detectadas.
 - Tales diferencias deben justificadas y demostrar que no tienen impacto en el rendimiento clínico del producto.
 - Esto puede incluir datos no clínicos y clínicos adicionales.
 - Debe prestarse especial atención a los atributos de calidad que pudiesen tener un impacto en la inmunogenicidad o en la potencia y que no han sido identificados en el medicamento de referencia.
- El solicitante debe demostrar que el producto final biosimilar es similar al medicamento de referencia.
 - Las impurezas relacionadas con el proceso pueden diferir entre el de referencia y los productos biosimilares.
 - Estas deben reducirse al mínimo.
 - Es preferible confiar en procesos de purificación para eliminar las impurezas, en lugar de establecer un programa de pruebas no clínicas para su calificación.
 - Las diferencias que pueden conferir una ventaja de seguridad deben explicarse pero se descartaría la biosimilaridad.



- Se deben establecer rangos cuantitativos para el ejercicio de comparabilidad de los biosimilares.
 - Estos rangos deben basarse en la medición de los atributos de calidad del medicamento de referencia.
 - Deben discutirse los rangos teniendo en cuenta:
 - El número de lotes probados del medicamento de referencia.
 - El atributo de calidad investigado.
 - La edad de los lotes en el momento de la prueba.
 - El método de ensayo utilizado.
 - Podría utilizarse un enfoque estadístico descriptivo para establecer los rangos de los atributos de calidad, si se justifica adecuadamente.

Nota:

1. Cabe señalar que los rangos aceptables utilizados para el ejercicio de comparabilidad de biosimilares versus el medicamento de referencia deben ser manejados por separado de las especificaciones de liberación.
- El proceso de fabricación del medicamento de referencia, dentro del cual se incluye su ciclo de vida, puede conducir a diferencias detectables en algunos atributos de calidad.
 - Los rangos identificados antes y después del cambio observado en el perfil de calidad podrían utilizarse para apoyar el ejercicio de comparabilidad de los biosimilares en el nivel de calidad.
 - Los valores de los atributos de calidad que están fuera o entre los intervalos determinados para un atributo de calidad del medicamento de referencia deben justificarse apropiadamente con respecto a su impacto en el potencial sobre la seguridad y eficacia.

Nota:

1. No hay ningún requisito reglamentario para la demostración de biosimilaridad una vez que se concede la autorización de comercialización.

Consideraciones analíticas.

- Estudios de amplia caracterización deben realizarse a los medicamentos biosimilares para demostrar un alto nivel de seguridad y que la calidad de los biosimilares es comparable a la del medicamento de referencia.



- Es responsabilidad del solicitante demostrar que los métodos seleccionados en el ejercicio de comparabilidad de los biosimilares son capaces de detectar pequeñas diferencias en todos los aspectos pertinentes a la evaluación de la calidad.
- Los métodos utilizados en los estudios de caracterización forman parte integral del paquete de datos de calidad y deben matizarse adecuadamente para efectos de comparabilidad.
 - Se deben utilizar normas y materiales de referencia para la calificación del método y la estandarización.
- Para algunas técnicas de análisis, un análisis directo o side-by-side de los medicamentos biosimilares y con el de referencia no puede ser factible o puede dar información limitada.
 - Así podrían prepararse las muestras del producto final.
 - En tales casos, deben esbozarse las técnicas utilizadas para preparar las muestras, y su impacto en estas debe ser adecuadamente documentado y discutido.

Propiedades físico-químicas.

- La comparación físico-química comprende la evaluación de parámetros fisicoquímicos y la identificación estructural de sustancias relacionadas con el producto y las impurezas.
- Un programa de caracterización físico-química debe incluir:
 - Determinación de la composición.
 - Propiedades físicas.
 - Estructuras de orden primario y superior de los biosimilares.
 - Utilizando metodologías apropiadas.
- La secuencia de aminoácidos de los biosimilares debe ser confirmada y se espera que sea la misma que la del medicamento de referencia.
- Cualquier modificación o truncamiento deben ser cuantificados y cualquier variabilidad de expresión intrínseca o relacionada con el sistema debe ser descrita.
- Cualquier diferencia detectada entre el biosimilar y el producto medicinal de referencia debe justificarse en relación con el patrón micro heterogéneo del medicamento de referencia.
- Deben caracterizarse adecuadamente la presencia y la magnitud de las modificaciones post-traduccionales:
 - Glicosilación.
 - Oxidación.



➤ Truncamiento.

- Deben compararse completamente las estructuras de los hidratos de carbono, en caso de presentarse; el perfil general de glicanos y los patrones de glicosilación específica
- La presencia de estructuras de glicosilación o variantes no observadas en el producto de referencia podrán generar inquietudes y requerir la justificación apropiada.

Actividad biológica.

- El ejercicio de comparabilidad debe incluir una evaluación de las propiedades biológicas de los biosimilares y del medicamento de referencia como un paso esencial en el establecimiento de un perfil de caracterización completa.
- Actividad biológica:
 - Capacidad específica o la capacidad del producto para lograr un efecto biológico definido.
 - Los ensayos biológicos utilizando enfoques diferentes y complementarios para medir la actividad biológica deben ser considerados.
 - Debe demostrarse que los ensayos biológicos son sensibles, específicos y suficientemente discriminatorios.
 - Los resultados relevantes de los ensayos biológicos deben ser expresados en unidades de actividad calibradas contra una estándar de referencia nacional o internacional disponible y adecuado.
 - Estos ensayos deben cumplir con los requisitos pertinentes de la Farmacopea Europea para los ensayos biológicos.

Propiedades inmunoquímicas.

- Deben compararse completamente las funciones inmunológicas de anticuerpos monoclonales y de sustancias relacionadas.
 - Esto normalmente incluye una comparación de la afinidad de los productos con el producto que se pretende producir.
- Deben emplearse metodologías apropiadas para comparar la capacidad para inducir funciones efectoras asociadas.

Pureza e impurezas.

- Deben compararse los perfiles de pureza e impureza de los biosimilares y del medicamento de referencia, tanto cualitativa como cuantitativamente por una combinación de procedimientos analíticos.
- Los métodos ortogonales actuales apropiados pueden usarse para identificar y comparar las sustancias relacionadas con el producto y las impurezas.
 - Esta comparación debe tener en cuenta las vías de degradación específica de los biosimilares y del potencial de las modificaciones post-traduccionales de las proteínas.
 - Debe mencionarse la edad/caducidad del medicamento de referencia en el momento de la prueba, y su potencial efecto sobre el perfil de calidad debe discutirse, cuando proceda.
 - La comparación de los atributos relevantes de calidad podría utilizarse para apoyar la similitud de las formas de degradación del medicamento de referencia y de los biosimilares.
- Se espera que las impurezas relacionadas con el proceso difieran cualitativamente de un proceso a otro.
 - Por lo tanto, la comparación cualitativa de estos parámetros puede no ser relevante en el ejercicio de comparabilidad de los biosimilares.
 - Se deben aplicar tecnologías analíticas de vanguardia siguiendo las directrices existentes, los requisitos farmacopeicos y los riesgos potenciales relacionados con estas impurezas identificadas.
 - Esto tendrá que ser debidamente documentado y justificado.

Cantidad.

- La cantidad se determinará mediante un análisis apropiado.
 - Debe expresarse en las mismas unidades que el medicamento de referencia.
 - Una comparabilidad sólida o fuerte entre el medicamento biosimilar y el de referencia debe ser confirmada.

E. Especificaciones.

- En cuanto a los productos derivados de biotecnología, la selección de ensayos para su inclusión en las especificaciones del producto deben ser definidas.
- La vida útil del producto debe justificarse con datos de estabilidad obtenidos del medicamento biosimilar.

- No se requieren estudios en tiempo real o de condiciones reales de estabilidad entre el medicamento biosimilar y referencia.

4.5 Guías sobre productos medicinales biosimilares (EMA).

Actualmente existen nueve guías sobre el desarrollo no clínico y clínico de productos medicinales biológicamente similares. Dichas guías fueron elaboradas por el CHMP de la EMA.

A. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan insulina humana recombinante.

- Fecha: Febrero 22, 2006.
- Es anexo de la Directiva sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: aspectos clínicos y no clínicos (EMA/CPMP/42832/05).
- Establece los requisitos clínicos y no clínicos para los productos que dicen ser similares a otro ya comercializado y que contengan insulina soluble.
- Sección no clínicos:
 - Aborda la evaluación fármaco-toxicológica.
- Sección clínica:
 - Aborda los requisitos para estudios de:
 - Farmacocinética.
 - Farmacodinámicos.
 - Eficacia.
 - Seguridad.
 - Así como el plan de manejo de riesgo.
- Define a la insulina humana recombinante.
- Menciona sus usos y efectos.
- Establece los requisitos generales para la demostración de la naturaleza similar de los productos biológicos en términos de seguridad y eficacia.
- Base legal:

- Directiva 2001/83/EC.
- Estudios no clínicos:
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.
 - Toxicológicos.
- Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Estudios farmacodinámicos.
 - Estudios de eficacia clínica.
- Seguridad clínica:
 - Inmunogenicidad.
 - Reacciones locales.
- Plan de farmacovigilancia.
- Referencias.

B. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan somatropina.

- Fecha: Febrero 22, 2006.
- Es anexo de la Directiva sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa.
- Establece los requisitos clínicos y no clínicos para los medicamentos que contienen somatropina y dicen ser similares a otro ya comercializado.
- Sección no clínica:
 - Aborda la evaluación fármaco-toxicológica.
- Sección clínica:
 - Aborda los requisitos para los estudios de:

- Farmacocinética.
- Farmacodinamia.
- Eficacia.
- Seguridad.
 - Así como el plan de manejo de riesgo.
- Se discuten criterios de extrapolación de los datos clínicos para otras indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia.
- Define a la somatropina.
- Menciona sus usos e implicaciones.
- Establece los requisitos generales para la demostración de la naturaleza similar de los productos biológicos en términos de seguridad y eficacia.
- Base legal:
 - Directiva 2001/83/EC.
- Estudios no clínicos:
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.
 - Toxicológicos.
- Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Estudios farmacodinámicos.
 - Estudios de eficacia clínica.
- Seguridad clínica.
- Plan de farmacovigilancia.
- Extensión de la indicación.

- Referencias.
- C. **Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan factor estimulante de colonias de granulocitos.**
 - Fecha: Febrero 22, 2006.
 - Es anexo de la Directiva sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología.
 - Proporciona una guía para la demostración de comparabilidad de dos medicamentos que contengan factor estimulante de colonias de granulocitos.
 - Sección no clínica:
 - Aborda la necesidad de estudios farmacodinámicos y toxicológicos adecuados.
 - Sección clínica:
 - Brinda orientación en estudios:
 - Farmacodinámicos.
 - Farmacocinéticos.
 - De eficacia.
 - De seguridad.
 - Estudios convenientes para la demostración de comparabilidad de dos productos medicinales que contengan factor estimulante así como en las medidas de gestión de riesgo específico.
 - Se discuten los criterios para la extrapolación de los datos clínicos para otras indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia.
- Define al factor estimulante de colonias de granulocitos y su caracterización.
- Menciona las implicaciones en su uso.
- Establece los requisitos generales para la demostración de la naturaleza similar de los productos biológicos en términos de seguridad y eficacia.
- Es una guía de clase específica del producto.
- Presenta la visión actual del CHMP sobre la aplicación de la guía principal para la demostración de comparabilidad de productos medicinales que contengan el factor estimulante de colonias de granulocitos.



- Esta guía debe leerse conjuntamente con los requisitos establecidos en la legislación farmacéutica de la UE y con las directrices aplicables del CHMP.
- Base legal:
 - Directiva 2001/83/EC.
- Estudios no clínicos:
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.
 - Toxicológicos.
- Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Estudios farmacodinámicos.
 - Estudios de eficacia clínica.
 - Seguridad clínica.
- Plan de farmacovigilancia.
- Referencias.

D. Guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de productos medicinales biosimilares que contengan interferón alfa recombinante.

- Fecha: Abril 23, 2009.
- Establece las consideraciones sobre el desarrollo clínico y no clínico de interferón alfa recombinante que contienen medicamentos que dicen ser similares a otros productos ya autorizados.
- Pretende resaltar algunos principios que serían aplicables para el desarrollo de un medicamento similar que contiene interferón alfa recombinante o interferón alfa.
- Sección no clínica:
 - Aborda principios a considerar para la evaluación comparativa tóxico-farmacológica.

- Sección clínica:
 - Aborda los requisitos:
 - Farmacocinéticos.
 - Farmacodinámicos.
 - De eficacia.
 - De seguridad comparativa.
 - Así como el plan de manejo de riesgo.
- Define al interferón alfa y caracteriza su estructura.
- Menciona sus usos e implicaciones.
- Establece los requisitos generales para la demostración de la naturaleza similar de los productos biológicos en términos de seguridad y eficacia.
- Base legal:
 - Directiva 2001/83/EC.
- Estudios no clínicos:
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.
 - Toxicológicos.
- Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Estudios farmacodinámicos.
- Eficacia:
 - Población de pacientes:
 - Mecanismo de acción y sus efectos.
 - Diseño del estudio y su duración.

- Criterios:
 - Primarios.
 - Secundarios.
 - Seguridad:
 - Inmunogenicidad.
 - Extrapolación de la evidencia.
 - Plan de farmacovigilancia.
 - Referencias
- E. Guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de productos medicinales biosimilares que contengan eritropoyetina recombinante.**
- Fecha: Marzo 18, 2010.
 - Establece los requisitos clínicos y no clínicos de la eritropoyetina recombinante humana, que contienen medicamentos que dicen ser similares a otro ya comercializados.
 - La sección no clínicos aborda la evaluación fármaco-toxicológica.
 - La sección clínica aborda los requisitos para los estudios de:
 - Farmacocinética.
 - Farmacodinamia.
 - Eficacia.
 - Seguridad.
 - Así como el plan de manejo de riesgo.
 - Se discuten criterios de extrapolación de los datos clínicos para otras indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia.
 - Define a la Eritropoyetina humana como:
 - Glicoproteína de 165 aminoácidos producida principalmente en los riñones.
 - Responsable de la estimulación de la producción de glóbulos rojos.
 - Para uso clínico.

- Producida por tecnología de ADN recombinante.
 - Utilizando células de mamíferos como sistema de expresión.
- Menciona:
 - Las implicaciones y los efectos de variabilidad que pueden presentarse.
 - La respuesta farmacodinámica.
- El expediente de autorización de comercialización de un producto que afirma que es similar a un producto de referencia ya autorizado, deberá presentar la manifestación de comparabilidad, calidad, seguridad y eficacia del producto de prueba para un producto de referencia autorizado en la UE.
- Guía específica del producto.
- Presenta los requisitos de datos clínicos y no clínicos para la demostración de comparabilidad de productos medicinales que contengan la epoetina dos 4/8.
- Debe leerse conjuntamente con los requisitos establecidos en la legislación farmacéutica de la UE y con otras directrices relevantes del CHMP.
- Tiene como fundamento legal:
 - Directiva 2001/83/EC.
- Principal texto de la guía:
 - Estudios no clínicos
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.
 - Toxicológicos.
 - Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Estudios farmacodinámicos.
 - Estudios de eficacia clínica.
 - Seguridad clínica.

- Plan de farmacovigilancia.
- Extensión de la indicación.
- Referencias:
 - Científicas.
 - Legales.

F. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan anticuerpos monoclonales.

- Fecha: Mayo 30, 2012.
- Establece los requisitos clínicos y no clínicos para medicamentos que dicen ser similares a otro ya autorizado y que contienen el anticuerpo monoclonal. L
- Sección no clínica:
 - Aborda los requisitos para realizar estudios tóxico-farmacológicos.
- Sección clínica:
 - Aborda los requisitos para la realización de estudios de:
 - Farmacocinética.
 - Farmacodinamia.
 - De eficacia.
 - De seguridad.
 - Así como los aspectos de farmacovigilancia.
- Objetivo general de la guía:
 - Establecer principios generales que permitan a los solicitantes tener un programa de desarrollo que establezca la comparabilidad de un medicamento biosimilar con un medicamento de referencia.
 - Asegurando previamente que la probada seguridad y eficacia de la droga se conserva.
 - Se recomienda un enfoque paso a paso durante todo el programa de desarrollo.



- El grado y naturaleza del programa no clínico y clínico depende del nivel de las pruebas obtenidas en los pasos anteriores.
- Todos los estudios deben planificarse con la intención de detectar diferencias potenciales entre el medicamento biosimilar y referencia y determinar la relevancia de tales diferencias, si ocurren.
- Desarrollo no clínico:
 - Se recomienda un enfoque paso a paso para evaluar el anticuerpo monoclonal para decidir sobre la elección y el grado de estudios in vitro e in vivo sobre una base caso por caso.
- Desarrollo clínico:
 - Los pacientes generalmente están inscritos en consonancia con el nivel de las pruebas obtenidas de los pasos anteriores que apoyan la comparabilidad.
 - Un estudio farmacocinético comparativo en una población de estudio lo suficientemente sensible y homogénea (voluntarios sanos o pacientes) normalmente forma un paso inicial de desarrollo de biosimilares con anticuerpo monoclonal.
 - Los datos farmacocinéticos pueden ser útiles para extrapolar datos de eficacia y seguridad entre diferentes indicaciones clínicas del medicamento biológico de referencia.
 - Sobre una base caso por caso, será necesario emprender estudios farmacocinéticos multidosis en pacientes, o incluso para realizar la evaluación farmacocinética como parte del estudio clínico diseñado para establecer la eficacia y seguridad similares.
- Establece los requisitos clínicos y no clínicos para productos medicinales que contienen el anticuerpo monoclonal y que pretenden ser similares a otro uno ya autorizado.
- Los estudios descritos en la guía deben planificarse con la intención de detectar diferencias potenciales entre el medicamento biosimilar y el de referencia y determinar la relevancia de tales diferencias, si ocurren.
- Un medicamento biosimilar debe ser similar al medicamento de referencia en términos fisicoquímicos y biológicos.
- Ninguna diferencia relevante observada tendría que justificarse debidamente y podría contradecir el principio de biosimilares.
- Es una guía específica para anticuerpos monoclonales.



- Presenta la visión actual del CHMP sobre la aplicación de la guía para la demostración de comparabilidad de productos medicinales.
- Fundamento legal y guías relevantes:
 - Directiva 2001/83/EC.
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares (CHMP/437/04).
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: aspectos clínicos y no clínicos (EMA/CHMP/42832/2005).
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de la biotecnología como sustancia activa: problemas de calidad (EMA/CHMP/BWP/49348/2005).
 - Directriz sobre el desarrollo, producción, caracterización y especificaciones de anticuerpos monoclonales y sustancias relacionadas (EMA/CHMP/BWP/157653/07).
 - Evaluación de seguridad preclínica S 6 (R1) de productos farmacéuticos derivados de la biotecnología con la directriz ICH (EMA/CHMP/ICH/731268/1998).
 - Guía sobre la investigación clínica de la farmacocinética de proteínas terapéuticas (CHMP/EWP/89249/2004).
 - Guía en la investigación de bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98).
 - Guía sobre validación de un método bioanalítico (EMA/CHMP/EWP/192217/2009).
 - Guía de evaluación de medicamentos contra el cáncer en el hombre. (CHMP/EWP/205/95)
 - Guía en la elección de un margen de no inferioridad (EMA/CPMP/EWP/2158/99).
 - Documento de reflexión sobre la extrapolación de los resultados de los estudios clínicos realizados fuera de Europa a la población de la UE (EMA/CHMP/EWP/692702/08).
 - Guía de evaluación de la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas derivadas de la biotecnología (EMA/CHMP/BMWP/14327/06).
 - Guía de evaluación de la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales para uso clínico in vivo (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010).

- Volumen 9A de las normas que rigen medicamentos en la Unión Europea: directrices sobre la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano Eudralex (CPMP/ICH/377/95).
- Nota de orientación sobre la planificación de las actividades de farmacovigilancia ICH E2E (CPMP/ICH/5716/03).
- Estudios no clínicos:
 - Estudios in vitro = Paso 1.
 - Determinación de la necesidad de estudios in vivo = Paso 2.
 - Estudios in vivo = Paso 3.
- Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos = Paso 1.
 - Diseño del estudio.
 - Elección de muestras.
 - Parámetros de interés.
 - Evaluación.
 - Estudios farmacodinámicos.
 - Marcadores farmacodinámicos que sustentan el establecimiento de biocomparabilidad.
 - Marcadores farmacodinámicos como prueba fundamental de la comparabilidad.
 - Eficacia clínica = Paso 2.
 - Consideraciones adicionales para medicamentos con licencia en indicaciones contra el cáncer.
 - Seguridad clínica.
- Extrapolación de indicaciones.
- Farmacovigilancia.

G. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan heparinas.

- Fecha: Enero 17, 2013.
- Establece los requisitos clínicos y no clínicos de las heparinas de bajo peso molecular contenidos en medicamentos que dicen ser similares a uno ya aprobado.
- La sección no clínica aborda:
 - Requisitos tóxico-farmacológicos.
- La sección clínica aborda:
 - Requisitos farmacocinéticos y farmacodinámicos.
 - Estudios de eficacia y seguridad.
 - Así como aspectos de farmacovigilancia.
- Define a las heparinas.
- Menciona sus usos e implicaciones.
- Establece los requisitos generales para la demostración de la naturaleza similar de dos productos biológicos en términos de eficacia y seguridad.
- Base legal y guías relevantes:
 - Directiva 2001/83/CE.
 - Guía sobre productos medicinales biológicos (CHMP/437/04).
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa: aspectos clínicos y no clínicos (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa.
 - Guía en investigación clínica de medicamentos para la profilaxis (CPMP/EWP/707/98).
 - Guía de proteínas terapéuticas derivadas de evaluación de la inmunogenicidad de la biotecnología (EMA / CHMP/BMWP/14327/2006).
 - Guía en buenas prácticas de farmacovigilancia (EMA-500020-2012).

- Guía sobre buenas prácticas de farmacovigilancia, módulo V – sistemas de gestión de riesgos 127 (EMA/838713/2011).
 - Estudios no clínicos:
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.
 - Toxicológicos.
 - Estudios clínicos:
 - Estudios farmacodinámicos/farmacocinéticos.
 - Eficacia clínica.
 - Seguridad clínica.
 - Plan de farmacovigilancia.
 - Extrapolación de las indicaciones.
- H. Guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de productos medicinales biosimilares que contengan hormona folículo estimulante humana recombinante.**
- Fecha: Febrero 21, 2013.
 - Establece los requisitos clínicos y no clínicos de los medicamentos que contengan hormona folículo estimulante humana recombinante que dicen ser similares a otro ya comercializado.
 - Sección no clínica:
 - Aborda requisitos toxicológicos del fármaco.
 - Sección clínica:
 - Aborda los requisitos farmacodinámicos, farmacocinéticos, de eficacia y de seguridad.
 - Estudios convenientes para la demostración de comparabilidad de productos medicinales que contengan el biofármaco.
 - Se discuten criterios de extrapolación de los datos clínicos para otras indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia.



- Define a la hormona folículo estimulante humana recombinante.
- Menciona sus usos e implicaciones.
- Establece los requisitos generales para la demostración de la naturaleza similar de los productos biológicos en términos de seguridad y eficacia.
- Guía de clase específica del producto sobre los requisitos clínicos y no clínicos para la demostración de comparabilidad de productos medicinales que contengan hormona folículo estimulante humana recombinante.
- Esta guía debe leerse conjuntamente con los requisitos establecidos en la legislación farmacéutica de la UE y con las directrices aplicables del CHMP.
- Base legal y guías relevantes:
 - Directiva 2001/83/EC.
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares - CHMP/437/04.
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa: aspectos clínicos y no clínicos - EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa: problemas de calidad - EMEA/CHMP/BWP/49348/2005 and EMA/CHMP/BWP/247713/2012.
 - Guía ICH S 6 (R1) Evaluación de seguridad preclínica de fármacos derivados de la biotecnología (EMA/CHMP/ICH/731268/1998).
 - Guía de evaluación de la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas derivadas de la biotecnología - EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
 - Guía en la investigación de bioequivalencia - CPMP/EWP/QWP/1401/98
 - Nota de orientación sobre la evaluación de seguridad preclínica de fármacos derivados de la biotecnología - EMA/CHMP/ICH/731268/1998 (ICH S6)
 - Guía sobre buenas prácticas de farmacovigilancia, Módulo V – Sistemas de gestión de riesgo (EMA/838713/2011).
- Estudios no clínicos:
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.

- Toxicológicos.
- Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Estudios farmacodinámicos.
 - Estudios de eficacia clínica.
 - Seguridad clínica.
- Plan de farmacovigilancia.
- Extrapolación de indicaciones.
- I. Guía sobre productos medicinales biosimilares que contengan Interferón beta.**
- Fecha: Febrero 21, 2013.
- Establece los requisitos clínicos y no clínicos de interferón contenido en medicamentos que dicen ser similares a otro con interferón beta ya comercializado.
- Sección no clínica:
 - Aborda los requisitos tóxico-farmacológicos.
- Sección clínica:
 - Aborda los requisitos para estudios de:
 - Farmacocinética.
 - Farmacodinamia.
 - De eficacia.
 - De seguridad.
 - Así como los aspectos de farmacovigilancia.
- Define al interferón beta.
- Menciona sus usos, implicaciones y reacciones adversas.
- Establece los requisitos generales para la demostración de la naturaleza similar de los productos biológicos en términos de seguridad y eficacia.

- Base legal:
 - Esta guía debe leerse conjuntamente con la introducción y principios generales y parte I y II del anexo I de la Directiva 2001/83/CE.
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares - CHMP/437/04.
 - Nota de orientación sobre la evaluación de seguridad preclínica de fármacos derivados de la biotecnología - EMA/CHMP/ICH/731268/1998 (ICH S6(R1)).
 - Guía sobre productos medicinales biológicos similares que contienen proteínas de derivadas de la biotecnología como sustancia activa: aspectos no clínicos y clínicos - EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.
 - Guía de investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple - CPMP/EWP/561/98.
 - Guía en la investigación de bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **).
 - Guía sobre la investigación clínica de la farmacocinética de proteínas terapéuticas (CHMP/EWP/89249/2004).
 - Pauta para la evaluación de la inmunogenicidad de proteínas terapéuticas derivadas de la biotecnología - EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006.
 - Informe del grupo de trabajo de biológicos al CHMP sobre beta-interferones y anticuerpos neutralizantes (en esclerosis múltiple)- EMEA/CHMP/BWP/580136/2007.
 - Pauta sobre buenas prácticas de farmacovigilancia (GVP) módulo V – sistemas de gestión de riesgo – EMA/838713/2011.
- Estudios no clínicos:
 - Farmacodinámicos:
 - Estudios in vitro.
 - Estudios in vivo.
 - Toxicológicos.
- Estudios clínicos:
 - Estudios farmacocinéticos.
 - Estudios farmacodinámicos.



- Estudios de eficacia clínica.
- Seguridad clínica.
- Farmacovigilancia.
- Extrapelación de indicaciones.

ANEXO I

DISPOSICIONES JURÍDICAS REFERIDAS EN EL CAPÍTULO 1.

A. LGS

Artículo 17 bis.- La Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios que conforme a la presente Ley, a la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, y los demás ordenamientos aplicables le corresponden a dicha dependencia en las materias a que se refiere el artículo 30. de esta Ley en sus fracciones I, en lo relativo al control y vigilancia de los establecimientos de salud a los que se refieren los artículos 34 y 35 de esta Ley: XIII, XIV, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, ésta salvo por lo que se refiere a cadáveres y XXVII, esta última salvo por lo que se refiere a personas, a través de un órgano desconcentrado que se denominará Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Para efectos de lo dispuesto en el párrafo anterior compete a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios:

I. Efectuar la evaluación de riesgos a la salud en las materias de su competencia, así como identificar y evaluar los riesgos para la salud humana que generen los sitios en donde se manejen residuos peligrosos;

II. Proponer al Secretario de Salud la política nacional de protección contra riesgos sanitarios así como su instrumentación en materia de: establecimientos de salud; medicamentos y otros insumos para la salud; disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes; alimentos y bebidas, productos cosméticos; productos de aseo; tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas o peligrosas para la salud; productos biotecnológicos, suplementos alimenticios, materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos anteriores; así como de prevención y control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre, salud ocupacional y saneamiento básico;

III. Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios y establecimientos materia de su competencia, salvo en las materias a que se refieren las fracciones I y XXVI del artículo 30. de esta Ley;

IV. Evaluar, expedir o revocar las autorizaciones que en las materias de su competencia se requieran, así como aquellos actos de autoridad que para la regulación, el control y el fomento sanitario se establecen o derivan de esta Ley, sus reglamentos, las normas oficiales mexicanas y los demás ordenamientos aplicables;

V. Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia;

VI. Ejercer el control y vigilancia sanitarios de los productos señalados en la fracción II de este artículo, de las actividades relacionadas con los primeros, de su importación y exportación, así como de los establecimientos destinados al proceso de dichos productos y los establecimientos de salud, con independencia de las facultades que en materia de procesos y prácticas aplicables

en los establecimientos dedicados al sacrificio de animales y procesamiento primario de bienes de origen animal para consumo humano, tenga la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación en términos de lo dispuesto por la Ley Federal de Sanidad Animal;

VII. Ejercer el control y vigilancia sanitarios de la publicidad de las actividades, productos y servicios a los que se refiere esta Ley y sus reglamentos;

VIII. Ejercer el control y la vigilancia sanitarios de la disposición y trasplantes de órganos y tejidos y células de seres humanos, salvo lo dispuesto por los artículos 329, 332, 338 y 339 de esta Ley;

IX. Ejercer las atribuciones que esta Ley y sus reglamentos le confieren a la Secretaría de Salud en materia de sanidad internacional, con excepción de lo relativo a personas;

X. Imponer sanciones y aplicar medidas de seguridad en el ámbito de su competencia;

XI. Ejercer las atribuciones que la presente Ley, la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, y los demás ordenamientos aplicables le confieren a la Secretaría de Salud en materia de efectos del ambiente en la salud, salud ocupacional, residuos peligrosos, saneamiento básico y accidentes que involucren sustancias tóxicas, peligrosas o radiaciones;

XII. Participar, en coordinación con las unidades administrativas competentes de la Secretaría de Salud, en la instrumentación de las acciones de prevención y control de enfermedades, así como de vigilancia epidemiológica, especialmente cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los productos, actividades o establecimientos materia de su competencia, y

XIII. Las demás facultades que otras disposiciones legales le confieren a la Secretaría de Salud en las materias que conforme a lo dispuesto en este artículo sean competencia de la Comisión.

Artículo 221.- Para los efectos de esta Ley, se entiende por:

I. Medicamentos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

II. Fármaco: Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento;

III. Materia prima: sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos;

IV. Aditivo: toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad, y

V. Materiales: los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.

Artículo 222 Bis.- Para efectos de esta Ley, se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables. La forma de identificación de estos productos será determinada en las disposiciones reglamentarias.

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, el solicitante deberá cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, de conformidad con las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables y una vez comercializado el medicamento biotecnológico se deberá realizar la farmacovigilancia de éste conforme la normatividad correspondiente.

El solicitante de registro sanitario de medicamentos biocomparables que sustente su solicitud en un medicamento biotecnológico de referencia, deberá presentar los estudios clínicos y, en su caso in- vitro que sean necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto.

En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica.

Los medicamentos biotecnológicos deberán incluir en sus etiquetas el fabricante del biofármaco y su origen, el lugar del envasado y en su caso el importador, debiendo asignarse la misma Denominación Común Internacional que al medicamento de referencia correspondiente sin que esto implique una separación en las claves del Cuadro Básico y de los catálogos de medicamentos de las instituciones de salud asignadas para estos.

Artículo 282 bis.- Para los efectos de esta Ley, se consideran productos biotecnológicos, aquellos alimentos, ingredientes, aditivos, materias primas, insumos para la salud, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas, y sus desechos, en cuyo proceso intervengan organismos vivos o parte de ellos, modificados por técnica tradicional o ingeniería genética.

Artículo 282 bis 1.- Se deberá notificar a la Secretaría de Salud, de todos aquellos productos biotecnológicos o de los derivados de éstos, que se destinen al uso o consumo humano.

Artículo 282 bis 2.- Las disposiciones y especificaciones relacionadas con el proceso, características y etiquetas de los productos objeto de este capítulo, se establecerán en las normas oficiales mexicanas correspondientes.

Artículo 368.- La autorización sanitaria es el acto administrativo mediante el cual la autoridad sanitaria competente permite a una persona pública o privada, la realización de actividades relacionadas con la salud humana, en los casos y con los requisitos y modalidades que determine esta Ley y demás disposiciones generales aplicables.

Artículo 371.- Las autoridades sanitarias competentes expedirán las autorizaciones respectivas cuando el solicitante hubiere satisfecho los requisitos que señalen las normas aplicables y cubierto, en su caso, los derechos que establezca la legislación fiscal.

Transitorio Cuarto. El Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos al que hace referencia el artículo 222 Bis, contará con al menos cinco integrantes de entre los cuales deberá asegurarse la inclusión de un representante de cada una de las siguientes instituciones: Instituto Nacional de Medicina Genómica, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Politécnico Nacional, además de la representación por parte de la autoridad sanitaria y del Consejo de Salubridad General, y deberá establecerse dentro de los 90 días posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

B. RIS

Artículo 2. Para efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

...

VII Bis 1. Estudios clínicos, a las pruebas realizadas en seres humanos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos;

...

VII Bis 3. Estudios preclínicos, a los estudios in vitro o en animales para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto y cuyos resultados se puedan extrapolar a los humanos;

...

X Bis. Información técnica, a los ensayos, análisis, estudios preclínicos y clínicos necesarios, en su caso, para demostrar la calidad, seguridad y eficacia requeridos por la Secretaría para la obtención del registro sanitario;

...

XIII Bis 1. 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, este Reglamento y demás disposiciones aplicables;

XIII Bis 2. Medicamento biotecnológico innovador, al medicamento biotecnológico que obtenga el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría;



XIII Bis 3. Medicamento biotecnológico de referencia, al medicamento biotecnológico innovador que se utilice de referencia para el registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables y que sea reconocido como tal por la Secretaría. Cuando el medicamento biotecnológico innovador no se encuentre registrado en México, se podrá reconocer como tal a un medicamento biotecnológico biocomparable previamente registrado ante la Secretaría;

...

XVIII. Tercero Autorizado, a la persona autorizada por la Secretaría para emitir dictámenes respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría o en las Normas correspondientes o para realizar estudios, para efectos de trámites o autorizaciones sanitarias.

Artículo 8. La Secretaría fijará las características que deberá reunir un producto para ser considerado como medicamento u otro Insumo en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las Normas correspondientes.

Asimismo, las especificaciones de calidad de los aditivos, fármacos y medicamentos y los procedimientos para evaluarlos, serán los indicados en la edición vigente, al momento de la evaluación, de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos. Cuando en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

Artículo 9. Las Normas que emita la Secretaría, de acuerdo con la naturaleza del Insumo, establecerán las especificaciones microbiológicas, toxicológicas o de riesgo para la salud, así como las técnicas sanitarias de producción para asegurar dichas especificaciones y los métodos de muestreo, prueba y análisis correspondientes.

Artículo 81. Para efectos del presente Reglamento, se considera biofármaco a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.

Asimismo, se entiende por medicamento biotecnológico a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Los biofármacos y los medicamentos biotecnológicos podrán ser:

- I. Proteínas recombinantes: Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procariote o eucariote al que se le introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;
- II. Anticuerpos monoclonales: Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunoconjugados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de inmunoglobulinas;

III. Péptidos sintéticos: Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;

IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética, y

V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

Artículo 81-bis. La farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos deberá realizarse de conformidad con la norma correspondiente. Dicha farmacovigilancia deberá permitir una clara identificación del medicamento biotecnológico, refiriéndose específicamente a su fabricante, a la Denominación Común Internacional, a la denominación distintiva y al número de lote. Asimismo, esta farmacovigilancia deberá facilitar la identificación de las terapias biotecnológicas administradas en todas las etapas del tratamiento.

Artículo 113. Los establecimientos que fabriquen biofármacos y medicamentos biotecnológicos requerirán instalaciones de acuerdo a los procesos que realicen y en su caso contar con áreas separadas para cepas o líneas celulares, animales o vegetales; además de dar cumplimiento a las disposiciones jurídicas aplicables, incluyendo la licencia sanitaria señalada en el artículo 198 de la Ley. En caso de ser de fabricación extranjera deberán contar con certificación del cumplimiento de buenas prácticas de fabricación.

Para que el fabricante de biofármacos y de medicamentos biotecnológicos libere un lote, requerirá cumplir las disposiciones aplicables que correspondan para garantizar que el producto es de calidad.

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.

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 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.



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.

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.

Artículo 177-bis 3. El alcance de las pruebas clínicas de biocomparabilidad deberá estar sustentado en las pruebas de caracterización del biofármaco y del medicamento biotecnológico biocomparable, y mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia clínica se requerirá.

La posología, la dosis y la ruta de administración del medicamento biotecnológico biocomparable deben ser las mismas que las del medicamento biotecnológico de referencia.

Artículo 177-bis 4. Los estudios preclínicos y clínicos, en los que el solicitante del registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables sustente su solicitud, deberán utilizar el medicamento biotecnológico de referencia correspondiente, para la realización de los estudios comparativos y físico-químicos. Para tal efecto deberá presentar la siguiente información documental:

- I. Los estudios in vitro. No se requerirán de éstos cuando la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, así lo determine;
- II. Los reportes de los estudios preclínicos en animales incluyendo la información que compare al medicamento biotecnológico de referencia y al medicamento biotecnológico biocomparable. Dichos estudios preclínicos deberán realizarse en especies animales relevantes para el modelo de estudio y deben incluir, de conformidad con la opinión que al efecto emita el Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, los siguientes datos:
 - a. Reporte comparativo del efecto farmacodinámico y actividad relevante para la aplicación clínica;
 - b. Reporte comparativo de toxicología en al menos un estudio de toxicidad de dosis repetida, incluyendo mediciones toxicocinéticas;
 - c. La duración reportada de los estudios debe estar técnicamente justificada para permitir la detección de diferencias relevantes en la toxicidad y respuestas inmunes entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia;



- d. Si los resultados de los estudios mencionados no son suficientes, se deberán incluir observaciones relevantes en el mismo estudio toxicológico de dosis repetida, incluyendo, tolerabilidad local, e
 - e. Sólo se requerirán reportes de otros estudios toxicológicos como seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, mutagénesis y carcinogénesis para la evaluación de medicamentos biotecnológicos biocomparables, si los resultados de los estudios de dosis repetida así lo requieren;
- III. Un reporte de estudios comparativos de farmacocinética cuando así lo determine la Secretaría, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, para demostrar biocomparabilidad farmacocinética entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia en relación a los parámetros claves;
- IV. Los reportes de estudios de farmacodinamia con las siguientes características:
- a. Los marcadores para farmacodinamia deben seleccionarse de acuerdo a su relevancia para demostrar eficacia terapéutica del producto;
 - b. El efecto farmacodinámico del medicamento biotecnológico biocomparable y del medicamento biotecnológico de referencia debe compararse en una población donde puedan observarse las posibles diferencias, e
 - c. El diseño y duración de los estudios deben justificarse.

Los estudios combinados de farmacocinética y farmacodinamia pueden proporcionar información de utilidad sobre la relación entre la exposición y el efecto, y

- V. Los estudios clínicos de eficacia y seguridad comparativa para demostrar semejanza clínica entre el medicamento biotecnológico biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia. Dichos estudios deberán contar con las siguientes características:
- a. Los parámetros y márgenes de biocomparabilidad clínica deben haberse justificado y especificado previamente a la realización de dichos estudios y deben estar claramente señalados en el reporte de los estudios de eficacia y seguridad comparativos que se presente a evaluación;
 - b. Cumplir con la normatividad aplicable de buenas prácticas de investigación clínica que aseguren la validez científica del estudio, e
 - c. Para aquellos medicamentos en donde la respuesta inmune pudiera afectar a la proteína endógena o a su función biológica, las pruebas de anticuerpos deben realizarse en los ensayos clínicos de seguridad, tomando en cuenta el papel que pudieran tener la hipersensibilidad, reacciones de infusión, la autogenicidad y pérdida de la eficacia.

Para efecto de las fracciones anteriores, los requerimientos específicos para la aprobación de cada medicamento biotecnológico biocomparable serán determinados por la Secretaría considerando, la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

Para el caso de los estudios de biocomparabilidad en relación con un medicamento biotecnológico de referencia, el mismo deberá ser usado durante todo el desarrollo del medicamento biotecnológico biocomparable, para comparar la calidad y los estudios preclínicos y clínicos.

Una vez otorgado el primer registro de un medicamento biotecnológico biocomparable, respecto de una molécula identificada por la Denominación Común Internacional, el listado de los requisitos relativos a la información técnica con base en los que se otorgó el registro, deberá ser publicado por la Secretaría en el Diario Oficial de la Federación. Los mismos requisitos deberán cumplirse para la obtención del registro de los medicamentos biotecnológicos biocomparables subsecuentes que correspondan a la misma Denominación Común Internacional. Dichos requisitos podrán variar, tomando en cuenta los avances de la ciencia y la tecnología, lo que de ser así, se dará a conocer por la Secretaría, mediante publicación que se realice en el Diario Oficial de la Federación. Cuando en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y en sus suplementos no exista información pertinente, ni tampoco en guías o monografías nacionales, la Secretaría podrá evaluar las pruebas de biocomparabilidad utilizando la información de guías internacionales.

Los estudios clínicos de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, deberán realizarse en México, cuando así lo determine la Secretaría con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

Para el caso de medicamentos biotecnológicos biocomparables de fabricación extranjera además de los documentos anteriores se deberán anexar los establecidos en las fracciones I, II y III del artículo 170 del presente Reglamento.

La Secretaría resolverá las solicitudes de registro de medicamentos biotecnológicos biocomparables en un plazo de ciento ochenta días naturales, contados a partir del día siguiente a aquel en que se presente la solicitud de registro correspondiente. La Secretaría podrá solicitar información faltante, por única ocasión, dentro de los primeros ciento veinte días naturales del plazo antes referido, teniendo el interesado un máximo de cien días hábiles, contados a partir del día siguiente a aquel en que haya sido notificado de la prevención respectiva para su desahogo.

En caso de que la Secretaría no emita la resolución respectiva en el plazo señalado, la solicitud de registro se entenderá resuelta en sentido negativo.

Artículo 177 bis 5. Un medicamento biotecnológico innovador o un medicamento biotecnológico biocomparable puede ser aprobado para su uso en otras indicaciones clínicas, 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.

Artículo 178. Cada lote de biomedicamento fabricado antes de ser liberado deberá cumplir con lo que establezca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia. Cuando no exista la información correspondiente podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional.

C. NOM-177-SSA1-2013

11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios de biocomparabilidad

11.1 Disposiciones generales.

11.1.1 Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad preclínicas, clínicas y analíticas deben realizarse por los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias en territorio nacional y excepcionalmente en el extranjero, cuando así lo determine la Secretaría, con base en la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

11.2.1 Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar con lotes del M.B. de prueba que cuenten con un certificado de análisis conforme a la FEUM vigente en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia; cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o utilizar métodos analíticos validados.

11.2.8 Antes de iniciar los estudios, los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben asegurarse que los medicamentos de referencia y de prueba cuentan con todas las pruebas de calidad, pureza, identidad y potencia.

11.2.9 La caracterización fisicoquímica y estructural del M.B. de prueba y de referencia, deben demostrar la identidad, heterogeneidad, homogeneidad y pureza de éstos, empleando equipo y metodología para este fin. La cual debe ser realizada por el fabricante del M.B. de prueba y proporcionada para sustentar las pruebas clínicas de éste.

11.8.1 Disposiciones Generales.

11.8.1.1 Las Unidades Preclínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen los estudios preclínicos, deben de contar con instalaciones, equipo y metodología analítica, farmacológica y toxicológica que permita llevar a

cabo las pruebas biológicas y de seguridad en modelos animales y modelos de laboratorio capaces de mostrar la identidad biológica de los medicamentos en estudio.

11.8.1.2 El Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta con el Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos podrá solicitar la extensión de pruebas de caracterización fisicoquímica y biológica cuando así lo considere pertinente.

11.8.3.1 El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evaluará los protocolos preclínicos (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente para productos nacionales.

11.8.3.3 Mientras más caracterizado esté el biofármaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia preclínica se requerirá.

11.8.3.3.1 El M.B. a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al M.B. innovador.

11.8.3.4 Los métodos y técnicas analíticas empleadas deben validarse con los parámetros de validación que demuestren que cumplen con el propósito para el cual fueron diseñados.

11.8.3.5 Los estudios fisicoquímicos y biológicos deben permitir distinguir atributos con respecto de la composición, estructura primaria y estructura de orden superior de los biofármacos.

11.8.3.6 El análisis de la estructura de orden superior debe realizarse empleando métodos analíticos que permitan conocer la estructura tridimensional e integridad química, a saber: plegamiento, estabilidad termodinámica, tamaño, modificaciones postraduccionales, isoformas y variantes de carga (oxidaciones, de amidaciones, isomerizaciones, entre otras), masa absoluta y todas aquellas que aporten información sobre la identidad, heterogeneidad y pureza del biofármaco.

11.8.3.7 Cada protocolo de estudio preclínico debe ser elaborado y revisado por el Investigador Titular, avalado por el Responsable de aseguramiento de calidad, Responsable Sanitario, Patrocinador y en el caso de que el estudio implique el uso de animales, por el Comité Interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

11.8.3.8 El protocolo debe ser acorde al tipo de producto a evaluar, de acuerdo a lo señalado en el Apéndice I Normativo.

11.8.3.9 Las pruebas requeridas deben cumplir con lo establecido en el Reglamento de Insumos para la Salud y con las BPL.

11.8.3.12 Las pruebas preclínicas se pueden clasificar como pruebas de seguridad y pruebas de actividad biológica.



11.8.3.12.1 Pruebas de seguridad. Se realizarán para definir los efectos toxicológicos y farmacológicos previos a los estudios en humanos a través del desarrollo del estudio clínico. Tanto estudios *in vitro* como *in vivo*, pueden contribuir a la caracterización del medicamento biocomparable. El M.B. que sea estructural y farmacológicamente comparable al innovador y del cual existe amplia experiencia en la práctica clínica necesitará estudios toxicológicos menos extensos. Los estudios de seguridad preclínica deben considerar:

...

11.8.3.12.1.10 Los estudios de seguridad deben de estar diseñados considerando al menos: la edad, el estado fisiológico y el sexo de las especies relevantes.

11.8.3.12.1.11 Todos los estudios de toxicidad deben ser efectuados en cumplimiento a las BPL.

11.8.3.12.2 Pruebas para evaluar actividad biológica y farmacodinámica: La actividad biológica debe ser evaluada mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo* que puedan demostrar efectos del producto relacionados con la actividad biológica descrita, éstos deben considerar:

...

11.8.3.12.2.7 Todos los estudios de actividad biológica o farmacodinámica deben ser efectuados en cumplimiento de las BPL.

11.9.1.1 Los estudios clínicos se deben de realizar de conformidad con la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, las Normas Oficiales Mexicanas (véase capítulo de referencias), las BPC y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.9.1.2 Las Unidades Clínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben tener lo necesario para realizar alguno de los siguientes estudios para establecer la biocomparabilidad de los M.B. de prueba: estudios de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad (inmunogenicidad), cuando aplique, según el tipo de producto biotecnológico biocomparable del que se trate.

11.9.2.1 Para la correcta ejecución de los estudios, los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben solicitar al patrocinador toda la información con respecto a la caracterización fisicoquímica, estudios preclínicos de los productos bajo estudio y demás documentos, así como la información necesaria para la elaboración del protocolo clínico.

11.9.2.2 Cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en 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.

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 M.B. a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al M.B. innovador.

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.

11.9.2.13 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 oficial mexicana correspondiente.

11.10.1.1.1 Antes de iniciar la validación, debe elaborarse un protocolo de validación, que incluya: la descripción detallada del método analítico, los parámetros a evaluar y los criterios de aceptación o rechazo.

11.10.1.1.2 Los métodos analíticos para la cuantificación de muestras biológicas deben cumplir con las características de desempeño indicadas por la Secretaría de Salud en esta Norma o cuando por avances tecnológicos no esté contemplado dentro del marco normativo, se podrá recurrir a lo descrito por organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

11.10.1.1.3 Los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados total o parcialmente en el sitio de análisis para el propósito para el cual fue diseñado, independientemente si son metodologías desarrolladas o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

11.10.1.1.5.1 Los criterios de aceptación de los parámetros de validación deben justificarse científicamente de acuerdo al caso particular del producto biotecnológico en estudio.

11.10.1.1.5.2 El método analítico debe proporcionar resultados confiables y demostrar caso por caso que es adecuado para el propósito intencionado, evaluando los parámetros establecidos y justificados en el protocolo respectivo.

11.10.1.1.5.3 La validación del método podrá ser completa, parcial o cruzada.

11.10.1.1.5.4 La validación completa se llevará a cabo contemplando los parámetros señalados en el protocolo y de acuerdo a la tecnología empleada.

11.10.1.1.5.5 La validación parcial se lleva a cabo cuando existen cambios menores en métodos analíticos que ya hayan sido previamente validados; las características de desempeño a evaluar, dependerán de la magnitud de los cambios que se hagan al método analítico y deberán estar justificados.

11.11 Estudios Farmacocinéticos.

11.11.1 Se podrán realizar estudios de una sola dosis o de dosis múltiple.

11.11.2 Los intervalos de aceptación para cualquier parámetro farmacocinético se deben basar en el criterio clínico, tomando en cuenta toda la información disponible de eficacia y seguridad en los productos de referencia y de prueba.

11.12 Estudios Farmacodinámicos.

11.12.1 Los biomarcadores farmacodinámicos deben seleccionarse con base en la relevancia que tengan para demostrar la eficacia terapéutica del producto.

11.12.2 La duración y el diseño de los estudios deben de ser justificados, los estudios combinados defarmacocinética/farmacodinamia pueden dar información útil sobre la relación entre la exposición y el efecto.

D. NOM-257-SSA1-2014

5. Directrices generales de operación para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos

5.1 Generalidades.

5.1.3 La Secretaría, con base en la opinión del CMN, previa consulta que éste realice al SEPB, determinará las pruebas de biocomparabilidad que permitan la autorización de las indicaciones terapéuticas a los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

5.1.4 El SEPB para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro y prórroga de medicamentos biotecnológicos aplicará, conforme al Reglamento Interior del CMN.

5.1.5 El SEPB de conformidad con su reglamento, podrá evaluar cualquier información técnica y científica, y emitirá una opinión relacionada con:

...

5.1.5.3 Medicamentos biotecnológicos biocomparables, tanto en etapa de desarrollo como con estudios concluidos;

...

6. Control de la fabricación de medicamentos biotecnológicos

6.1 El particular deberá someter tanto para un medicamento biotecnológico innovador como para un medicamento biotecnológico biocomparable, el programa de aseguramiento de calidad del producto, que establezca lo siguiente:

6.1.1 Programa de validaciones y/o revalidaciones de los procesos;

6.1.2 Información de los parámetros críticos de validación obtenidos;

6.1.3 Programa de auditorías internas del producto y del proceso;

6.1.4 Para las validaciones y programas de auditorías internas deberán reportar las acciones preventivas y correctivas relacionadas con los parámetros críticos del producto y del proceso;

7. Autorización de protocolos

7.1 Los estudios de investigación clínica para medicamentos biotecnológicos innovadores y medicamentos biotecnológicos biocomparables seguirán el mismo procedimiento de autorización de cualquier protocolo de investigación clínica. En caso de que el estudio tenga fines de registro, el particular podrá notificarlo por escrito junto con la documentación sometida para autorización del protocolo.

10. Estudios de biocomparabilidad de medicamentos biotecnológicos

10.1 Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad deberán realizarse de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana, citada en el punto 3.7, del Capítulo de Referencias de esta Norma.

ANEXO II

LINEAMIENTOS DEL FUNCIONAMIENTO DEL CMN

1. SOLICITUD DE REUNIÓN TÉCNICA:

1.1. La reunión técnica con el Comité de Moléculas Nuevas (CMN) que refiere el artículo 166 fracción III del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), deberá ingresarse ante el Centro Integral de Servicios (CIS) de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), mediante Escrito Libre (EL) indicando la denominación del trámite como: "Solicitud de Reunión Técnica con el Comité de Moléculas Nuevas".

1.2. El usuario deberá anexar a su solicitud la siguiente información:

1.2.1. Motivo de su solicitud;

1.2.2. Razón social y domicilio del solicitante;

1.2.3. Razón social y domicilio del fabricante;

1.2.4. Nombre genérico de la molécula;

1.2.5. Nombre comercial de la molécula (si aplica);

1.2.6. Forma farmacéutica, concentración, y vía de administración;

1.2.7. Indicación terapéutica tentativa;

1.2.8. Resumen del mecanismo de acción de la molécula;

1.2.9. Si cuentan con estudios clínicos que incluyen población mexicana, referenciar el nombre y número del protocolo de investigación, así como el estatus del mismo (activo, suspendido o concluido);

1.2.10. Indicar la clasificación de su producto de acuerdo a lo siguiente:

- Nueva Entidad Molecular sin registro a nivel mundial;
- Nueva Entidad Molecular con información controvertida o experiencia clínica limitada, registrada en otro (s) país (es), indicando los países en los cuáles está registrada, así como su respectivo número de autorización de comercialización;
- Nueva combinación;

- Nueva indicación terapéutica, indicando las indicaciones autorizadas previas con su respectivo número de registro.

1.2.11. Medio de contacto con el usuario responsable de la reunión (teléfono, fax y correo electrónico).

2. CONFIRMACIÓN DE REUNIÓN TÉCNICA:

2.1.1. El presidente y vicepresidente del CMN evaluarán la solicitud ingresada, para confirmar, que su producto es clasificado como molécula nueva según lo referido en el artículo 20 del RIS;

2.1.1.1 Si su producto no requiere presentación ante el CMN, se le enviará un oficio de respuesta a su solicitud, concluyendo con ello su trámite ingresado.

2.1.1.2 Si su producto es clasificado como molécula nueva, se programará una reunión técnica con el CMN;

- El presidente o vicepresidente del CMN, a través de su área de apoyo administrativo, se comunicara con el usuario mediante correo electrónico institucional, confirmando que su producto requiere reunión ante el CMN, solicitando además la fecha tentativa de reunión, a partir de la cual el usuario estaría en posibilidad de presentar su información ante el CMN;

3. ASIGNACIÓN DE FECHA DE REUNIÓN:

3.1. Las reuniones ordinarias del CMN se programaran semanalmente en días hábiles;

3.2. Las reuniones extraordinarias del CMN serán convocadas a consideración del Presidente del CMN con la justificación correspondiente;

3.3. Las reuniones serán calendarizadas cronológicamente en base al número de entrada y fecha de entrada asignada por el CIS, además considerando el área terapéutica;

3.4. La asignación de fecha de reunión dependerá de la disponibilidad de lugares por área terapéutica pero no podrá exceder de 60 días hábiles desde el ingreso de su solicitud, en su caso, el Presidente del CMN podrá establecer un mecanismo adicional para la atención de solicitudes si fuese requerido;

3.5. La fecha de reunión se le dará a conocer al usuario por correo electrónico institucional con al menos 20 días de anticipación, y el usuario deberá aceptar o rechazar la fecha de reunión en un plazo no mayor a 5 días hábiles por la misma vía electrónica;

3.6. Si el usuario rechaza la fecha de reunión disponible inicialmente o no responde en tiempo a la notificación, podrá reprogramarse la reunión a petición del usuario en un plazo no mayor a 40 días hábiles contados a partir del rechazo de la fecha de reunión;

3.7. Si el usuario no responde o rechaza por segunda ocasión la fecha de reunión disponible se dará por atendido y concluida su solicitud mediante oficio de notificación.

4. INVITACIÓN A LOS MIEMBROS DEL COMITÉ Y REPRESENTANTES DE ASOCIACIONES ACADÉMICAS:

4.1. El Presidente a través de su área de apoyo administrativo, enviará dentro de los primeros cinco días del mes en curso a los miembros del Comité (Vicepresidente y Secretario Técnico), mediante correo electrónico, la propuesta de agenda mensual de sesiones del CMN;

4.2. El Presidente a través de su área de apoyo administrativo, enviará dentro de los primeros cinco días del mes en curso a los miembros invitados (a representantes de la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC), Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) y Consejo de Salubridad General (CSG), mediante correo electrónico, la propuesta de agenda mensual de sesiones del CMN;

4.3. El Presidente seleccionará a los Representantes de Asociaciones Académicas (RAA) que participen en la reunión del CMN de acuerdo al área terapéutica a la que va dirigida la molécula nueva;

4.3.1. La selección de RAA se basará en el listado que tenga disponible el CMN derivado de la convocatoria pública para la selección de los mismos;

4.3.2. Solo podrán participar en la reunión aquellos RAA que cumplan los criterios y perfil establecidos en la convocatoria antes referida, donde se demuestre que los RAA son personas distinguidas por sus conocimientos científicos, técnicos, académicos y regulatorios, y con su experiencia en temas relacionados con el ámbito de competencia de la COFEPRIS;

4.3.3. Todos y cada uno de los RAA seleccionados deberán proporcionar al CMN su número de cédula profesional y su currículum vitae actualizado, en el formato establecido en la convocatoria;

4.4. El Presidente a través de su área de apoyo administrativo enviará a los RAA, mediante correo electrónico, la invitación para participar en la reunión específica del CMN;

4.4.1. La invitación incluirá solo aspectos generales (área terapéutica, indicación propuesta, fecha de reunión y nombre del solicitante) del contenido de la reunión;

4.4.2. Cada uno de los RAA deberá confirmar su aceptación para participar en la reunión;

4.5. El Presidente a través de su área de apoyo administrativo enviará a los RAA que aceptaron participar en la reunión, mediante correo electrónico, los formatos de "Carta de Confidencialidad de la Información" y "No Conflicto de Intereses";

4.6. Los RAA deberán enviar mediante vía electrónica, en un plazo no mayor de 3 días hábiles, los formatos firmados y fechados de "Carta de Confidencialidad de la Información" y "No Conflicto de Intereses";

4.6.1. Solo podrán participar en las reuniones del CMN aquellos RAA que enviaron los formatos arriba citados.

5. INFORMACIÓN TÉCNICA PREVIA A LA REUNIÓN:

5.1. El usuario deberá enviar vía electrónica la información abajo citada, con al menos 10 días hábiles previos a la fecha de reunión:

- Resumen de los resultados de estudios preclínicos y clínicos previos sobre el producto, estudios concluidos y (o) en proceso;
- Resumen de las características fisicoquímicas del producto;
- Metodología y resumen de la validación de métodos necesarios para el control de calidad del producto terminado, resumen del proceso de fabricación, estudios de estabilidad y certificado de análisis del producto;
- Copia de la presentación que se mostrará en la reunión del CMN.

5.2. El Presidente a través de su área de apoyo administrativo confirmará la recepción de la información, y en su caso, aclarará o solicitará completar la misma.

6. ENVÍO DE INFORMACIÓN A LOS MIEMBROS DEL COMITÉ:

6.1. El Presidente a través de su área de apoyo administrativo enviará a los miembros del Comité, miembros invitados y RAA la información técnica del producto y la agenda de reunión;

6.2. Cada uno de los invitados deberá confirmar la recepción de la información y reconfirmar su asistencia;

7. LOGÍSTICA DE REUNIÓN EN PLENO DEL COMITÉ:

7.1. Apertura de la sesión por parte del Presidente, Vicepresidente o Coordinador del CMN;

- 7.2. Presentación de todos y cada uno de los asistentes;
- 7.3. Presentación del producto por el usuario;
- 7.4. Sesión de preguntas y respuestas;
- 7.5. Sesión de análisis del Comité por bloque (indicación terapéutica; datos de estudios clínicos previos; farmacovigilancia/seguridad del producto; aspectos de calidad del producto; patente (si aplica);
- 7.6. Sesión de deliberación y acuerdos de los miembros del Comité;
- 7.7. Conclusiones emitidas por el Presidente, Vicepresidente o Coordinador del CMN;
- 7.8. Se levanta el Acta de reunión y firma por los asistentes.

8. REGISTROS DE LA REUNIÓN:

Los asistentes a la reunión no podrán retirarse sin completar los siguientes documentos:

- Lista de Asistencia;
- Cartas de Confidencialidad de la Información;
- Cartas de No Conflicto de Interés;
- Cédula de evaluación de la información presentada;
- Acta de Sesión.

9. DOCUMENTOS DERIVADOS DE LA REUNIÓN:

- 9.1. El Vicepresidente a través del Coordinador del CMN, elaborara la nota informativa derivada de la reunión del CMN, la cual se adjuntará al dossier del registro de la molécula en apoyo al dictamen;
- 9.2. El Vicepresidente a través del Coordinador del CMN, enviará mediante oficio en respuesta al número de entrada de la solicitud de reunión, los acuerdos derivados de la reunión del CMN, en un lapso no mayor a 20 días hábiles posteriores a la fecha de reunión;
- 9.3. El Vicepresidente a través del Coordinador del CMN y su área de apoyo administrativo, enviará mediante correo electrónico, los acuerdos derivados de la reunión del CMN a los miembros de dicho Comité que asistieron a la reunión.

10. FUNCIONAMIENTO GENERAL DE LOS SUBCOMITÉS:

- 10.1. El funcionamiento, funciones y facultades del Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos (SEPBB) aplicara en los casos previstos en la legislación;
- 10.2. El CMN podrá establecer las Reglas de operación Interna de cada Subcomité;
- 10.3. Previo a la reunión del CMN, cuando se trate de productos biotecnológicos, se podrá llevar a cabo una reunión técnica con el SEPBB para evaluar la información científica presentada para sustentar la solicitud de registro;
- 10.4. Si la solicitud de molécula nueva corresponde a un producto biotecnológico, el Presidente o Vicepresidente del CMN convocará a la reunión al SEPBB (Secretario técnico y 5 RAA del área biotecnológica);

11. OTRAS FUNCIONES DEL COMITÉ:

- 11.1. El CMN podrá llevar a cabo reuniones extraordinarias para emitir la opinión técnica que le sea requerida respecto a otros insumos para la salud, distintos a moléculas nuevas, y en su caso, respecto de aquellos productos y servicios cuya regulación se encuentre dentro del ámbito de competencia de la COFEPRIS;
- 11.2. Las demás funciones, que en su caso, llegaran a establecerse en ordenamientos legales aplicables;
- 11.3. El CMN podrá llevar a cabo reuniones extraordinarias para emitir la opinión técnica respecto de las pruebas clínicas y preclínicas que se pretenden realizar para sustentar la calidad, seguridad y eficacia de un producto en desarrollo;
- 11.4. El CMN podrá llevar a cabo reuniones extraordinarias para emitir la opinión técnica respecto de las pruebas clínicas y preclínicas que se pretenden realizar para sustentar la calidad, seguridad y eficacia de productos huérfanos;
- 11.5. El CMN podrá llevar a cabo reuniones extraordinarias para emitir la opinión técnica respecto de las pruebas clínicas y preclínicas que se pretenden realizar para sustentar la equivalencia terapéutica de algún insumo para la salud.

TRANSITORIOS

PRIMERO. Los presentes lineamientos entraran en vigor al día siguiente al de su publicación.

SEGUNDO. Los presentes lineamientos son susceptibles de reforma, adición o derogación a solicitud del Presidente y/o Vicepresidente del Comité de Moléculas Nuevas.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

NORMATIVIDAD:

- Ley General de Salud.
- Reglamento de Insumos para la Salud.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. 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.
- Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014 En materia de medicamentos biotecnológicos.

COFEPRIS:

- <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Marco-Juridico.aspx>
- <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Lineamientos.aspx>
- <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Lineamientos/190612lineamientosmedbiotecbiocom.pdf>

OMS:

- http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
- http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf
- [http://www.who.int/biologicals/RA_for_BTP_for_WHO_web_editor_2_Nov_2015\(2\).pdf](http://www.who.int/biologicals/RA_for_BTP_for_WHO_web_editor_2_Nov_2015(2).pdf)

FDA:

- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf>
- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf>
- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM345649.pdf>



EMA:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf