

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Lucia Dolores Cano Moreno
Alfonso Olivera Salas

Dictaminadores Especializados

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

Antecedentes

- A través de una consulta técnica se emitía un oficio blanco, indicando al laboratorio solicitante que su producto era un medicamento huérfano, por lo que no requerían registro sanitario (2005-2008).
- En el suplemento de la FEUM 8ª edición (2006), se incluyó en la sección “*Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario*” la definición de medicamento huérfano, sin embargo no se contempló en la Ley General de Salud, ni en el Reglamento de Insumos para la Salud.

Antecedentes

- En 2009 los medicamentos huérfanos se sometieron ante el Comité de Moléculas Nuevas con la finalidad de tener una opinión de los especialistas en el reconocimiento de la enfermedad para lo cual estaba propuesto el medicamento.
- En 2010 hubo un acuerdo entre los representantes de la Industria Farmacéutica y la COFEPRIS, con el fin de establecer los requisitos necesario para la asignación de un producto como huérfano.

Acuerdo entre COFEPRIS e Industria Farmacéutica

- Se remite un oficio de reconocimiento de producto huérfano y no de registro sanitario.
- Con el oficio de producto huérfano únicamente el titular del oficio podrá solicitar el permiso de importación.
- Las evaluaciones de producto huérfano se harán caso por caso para ajustar los requisitos de los productos fabricados en el territorio nacional.
- Se revisarán las notas del oficio y se le notificará a CANIFARMA en caso de cualquier cambio.
- A finales de agosto se emitió el primer paquete de oficios de reconocimiento de medicamentos huérfanos.
- Se les recuerda que el oficio de reconocimiento de producto huérfano es una medida emergente en lo que se publica la modificación al RIS.

Definición

Artículo 224 Bis:

Medicamentos huérfanos destinados a la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades raras, las que tienen un prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 mil habitantes.

Requisitos para la asignación y reconocimiento de un medicamento como huérfano

1. Solicitud por escrito libre (clave EL del número de control CIS).
2. No requiere presentación ante el Comité de Moléculas Nuevas.
3. Aviso de funcionamiento y/o licencia sanitaria del solicitante de la comercialización del producto y/o del distribuidor y/o almacén.
4. Aviso de Responsable Sanitario de cada uno de los establecimientos involucrados en la comercialización del producto.
5. Certificado de Libre Venta/Certificado de Producto Farmacéutico.

Requisitos para la asignación y reconocimiento de un medicamento como huérfano

6. Certificado de Buenas Prácticas del fabricante fármaco o biofármaco.
7. Certificado de buenas prácticas del fabricante del producto.
8. Carta de representación en caso de que el solicitante de la comercialización del producto no sea filial del titular en el país de origen.
9. Patente.*
10. Información del fármaco o biofármaco.*
11. Fórmula cuali-cuantitativa avalada por el responsable sanitario.

Requisitos para la asignación y reconocimiento de un medicamento como huérfano

12. Resumen y diagrama de flujo del proceso de manufactura del medicamento con la descripción de los controles del mismo.
13. Certificado de análisis del medicamento.
14. Descripción, especificaciones y certificados de análisis del envase primario.
15. Informe del estudio de estabilidad de origen.

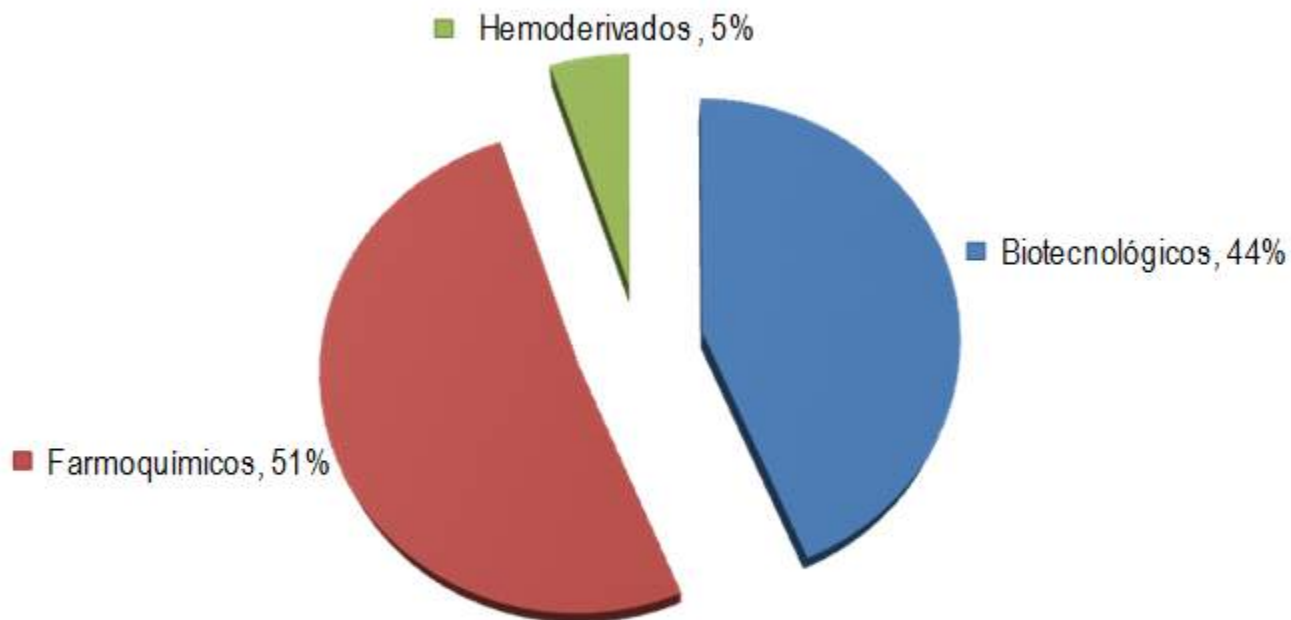
Requisitos para la asignación y reconocimiento de un medicamento como huérfano

16. Proyectos de marbete, instructivo e información para prescribir en su versión amplia y reducida, así como etiquetados o artes del país de origen.
17. Información sobre la prevalencia de los casos reportados de la enfermedad/padecimiento en la población, (5 pacientes por cada 10 000 habitantes). información de la base de datos internacional del reconocimiento de medicamento huérfano por otras Agencias Reguladoras Nacionales (ARN), como EMA, FDA, etc.
18. Información pre-clínica y clínica de origen.

Comparación de evaluación entre medicamentos

Requisito	Genérico	Molécula Nueva	Huérfano
Marco legal	Si	Si	No
Registro	Si	Si	No
Administrativo legal	Si	Si	Si
Reunión comité de moléculas nuevas	No	Si	No
Evaluación química	Si	Si	Si
Evaluación médica	Si	Si	Si (país de origen)
Prueba de intercambiabilidad	Si	No	No
Marbetes e IPP's	Si	Si	Si (revisión) Artes e inserto país de origen
Reconocimiento de huérfano ARN (FDA, EMA, entre otras).	No	No	Si

Naturaleza de los medicamentos (Origen del fármaco)



Asignación de medicamentos huérfanos

Año	Solicitudes	Reconocimiento
2010	20	14
2011	10	8
2012	9	5
Total	39	27

Renovación de medicamentos huérfanos 2012

Año	Por ser renovadas	Solicitud para renovación	Aprobadas	Proceso
2012	14	7	5	2

Módulo I. Información Administrativa legal

- 1.1. Escrito Libre. Carta solicitando el reconocimiento de producto huérfano, expresando claramente las condiciones solicitadas.
- 1.2. Licencia sanitaria.
- 1.3. Aviso de funcionamiento del sitio de almacén.
- 1.4. Aviso de funcionamiento del sitio de distribución.
- 1.5. Aviso de responsable sanitario de cada uno de los establecimientos involucrados en la comercialización del producto. (Almacén, distribuidor, titular del reconocimiento).

Módulo I. Información Administrativa legal

1.6. Marbetes.

- Norma mexicana vigente. NOM-072-SSA1-1993.
- Juego por duplicado de cada presentación (concentración) solicitada que correspondan con las expresadas en el Escrito libre.

1.7. Artes del país de origen.

Módulo I. Información Administrativa legal

1.8. Instructivo.

- Norma mexicana vigente. NOM-072-SSA1-1993. Etiquetado de Medicamentos.

1.9. Inserto del país de origen.

1.10. Información para prescribir amplia.

1.11. Información para prescribir reducida.

- Artículo 42 del reglamento de la Ley general de Salud en Materia de publicidad.
- Incluir en leyendas de protección: “Este medicamento solo podrá ser administrado por médicos especialistas”.
- Literatura exclusiva para el médico.

Módulo I. Información Administrativa legal

- 1.12. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del fármaco de síntesis química, de origen biológico o biofármaco empleado para el medicamento.
- 1.13. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) que participan en el proceso de fabricación del medicamento.

- 1.14. Certificado de Libre Venta o equivalente
- 1.15. Carta de representación. Solo aplica cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
- 1.16. Denominación distintiva (comercial)
- 1.17. Información de la patente del fármaco (s) de síntesis química, origen biológico o biofármaco (s).

Módulo II Información de calidad

1.0 Fármaco

1.1. Farmoquímicos o de síntesis química.

1.1.1. Información de fabricación: Nombre y sitio de fabricación, ruta de síntesis.

1.1.2. Información general: Nombre químico, denominación distintiva internacional (DCI), así como el nombre genérico, características fisicoquímicas, descripción estructural del fármaco, Indicar los disolventes utilizados e impurezas posibles generadas durante la síntesis, caracterización del fármaco a través de las diversas instrumentaciones analíticas.

Módulo II Información de calidad

1.0 Fármaco

1.1.3. Controles del fármaco: Especificaciones, métodos con referencias bibliográficas y certificados analíticos.

1.1.4. Estabilidad.

- Informe de estabilidad de uno a tres lotes: Protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones.

1.2. Biofármaco

1.2.1. Información de fabricación.

- a. Nombre y sitio de fabricación,
- b. Descripción del sistema de construcción de: gen, vector – huésped, cepa o línea celular, banco celular semilla, banco celular maestro y de trabajo.
- c. Descripción del proceso de fabricación con su diagrama de flujo con los controles fisicoquímicos.
- d. Indicar y describir en su caso si se realiza algún tipo de esterilización y/o liofilización durante la fabricación del biofármaco, el cual se deberá incluir.
- e. De igual forma señalar si se emplea algún aditivo en combinación durante la fabricación del biofármaco, para ello deberán indicar su función y controles del mismo.

1.2.2. Información general.

- a. Nombre químico, Denominación Común Internacional (DCI), Denominación Genérica.
- b. Características fisicoquímicas: descripción física (p. ej. polvo blanco, café, cristalino, etc), solubilidad, peso molecular, y demás que apliquen.

- c. Descripción de la estructura química y fórmula molecular del biofármaco.
- d. Caracterización del biofármaco.
 - Mediante el análisis estructural, p. ej.: Espectroscopia de masas, isoelectroenfoque (IEF), electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE), mapa peptídico, secuencia de la proteína o todas aquellas que apliquen.

- 1.2.3 Controles del biofármaco: Especificaciones con la justificación de cada prueba y/o determinación, métodos analíticos empleados, certificado analítico de uno a tres lotes.
- 1.2.4. Estabilidad: Informe de estabilidad de uno o tres lotes, con protocolo, tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo), conclusiones. Se aceptan los del país de origen.

2. Producto terminado

- 2.1.1. Descripción del producto: Fórmula cuali-cuantitativa, forma farmacéutica, vía de administración.
- 2.1.2. Fabricación: Descripción del proceso de fabricación, incluir diagrama de flujo, controles del proceso, en caso que implique un proceso de esterilización se deberá incluir su descripción. Se sugiere presentar órdenes de producción y acondicionamiento de los lotes sometidos a estabilidad.
- 2.1.3. Control de Producto Terminado: Especificaciones del medicamento con la justificación de cada especificación de las pruebas, descripción de los métodos analíticos empleados y certificado analítico del medicamento de uno a tres lotes.

2. Producto terminado

- 2.1.4. Estabilidad de Producto Terminado de uno a tres lotes sometidos: Protocolo del estudio de estabilidad, en caso que el producto huérfano se mezcle con alguna solución o vehículo para su administración, se deberá presentar el estudio de estabilidad de la mezcla. Si el solicitante requiere presentaciones con diferentes sistemas contenedores cierre, deberán presentar el estudio de estabilidad para cada uno de ellos. Tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones.

2.1.5. Sistema Contenedor - Cierre:

Descripción y capacidad del envase primario así como el secundario, Información y/o registro del dispositivo anexo, especificaciones, monografía y resultados de la prueba de hermeticidad (si aplica) o prueba que garantice que el sistema contenedor cierre evita fugas que puedan causar daño a la salud o contaminar química o microbiológicamente al medicamento.

3. Para medicamentos huérfanos (hemoderivado)

3.1. Materiales de partida: Certificado de análisis de lote del plasma a utilizar en la producción (fraccionamiento), que demuestre no contener: Virus de hepatitis, Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, o algunos agentes adventicios.

- Certificado del Archivo Maestro de Plasma emitido por la agencia reguladora nacional del país de origen, autenticado y con traducción al español realizado por perito traductor.

3. Para medicamentos huérfanos (hemoderivados).
 - 3.2. Proceso de fabricación: Diagrama de flujo con los controles en proceso del fraccionamiento, obtención, purificación, remoción viral e inactivación, liofilizado (si aplica), llenado y acondicionado, controles del fraccionamiento y certificado de análisis.

3. Para medicamentos huérfanos (hemoderivados).

3.3. Producto terminado:

- Especificaciones, descripción de los métodos analíticos, incluyendo su bibliografía respectiva así como la monografía farmacopeica (si aplica).
- Estabilidades de uno a tres lotes sometidos: Protocolo del estudio de estabilidad, Tabla de resultados de los parámetros evaluados (condiciones aceleradas y largo plazo) y conclusiones.

Módulo III. Información que avala al producto como huérfano

1. Información de la prevalencia de los casos reportados de la enfermedad en la población, la cual no deberá ser más de 5 pacientes por cada 10000 habitantes.
2. Información de la base de datos a nivel internacional del reconocimiento de producto huérfano emitida por Agencias Reguladoras Nacionales (ARN), así como: EMA, FDA de EUA, etc.

Módulo III. Información que avala al producto como huérfano

3. De ser posible remitir información de casos diagnosticados en México, especialmente para aquellos productos cuyos países no sean reconocido como huérfanos.

- La información aceptada es la generada por Instituciones de Salud (reconocidos), p. ej. IMSS, ISSSTE, Institutos de Salud, etc.
- No se acepta de médicos particulares.

Modulo IV. información de estudios preclínicos.

1. Resumen de estudios farmacodinámicos.
 - Mecanismos de acción.
2. Resumen de estudios farmacocinéticos.
 - Absorción, distribución, vida media, concentración máxima, excreción.
3. Resumen de Toxicología.
 - Subaguda, aguda o crónica de la reproducción, genotoxicidad, mutagenicidad y teratogenicidad.

Módulo V. Información de estudios clínicos.

1. Resumen del estudio clínico Fase I.

- Estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionen información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

2. Resumen del estudio clínico Fase II.

- Se realizará en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés.
- Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

Módulo V. Información de estudios clínicos.

3. Resumen del estudio clínico Fase III.

- Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada.

Lucía D. Cano Moreno

Alfonso Olivera Salas

☎: 52 (55) 5080 5200

✉: lcano@cofepris.gob.mx

aolivera@cofepris.gob.mx