

**NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3 fracciones XXIII y XXIV, 13 A, fracción IX, 17 bis fracción III, 58, fracciones V Bis y VI, 107, 194 último párrafo, 194 Bis, 195 primer párrafo, 197, 210, 212, 214, 221, 222, 222 Bis, 223, 224, 224 Bis 1, 225, 226, 227, 231, 256, 391 Bis y 392 de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracciones I, XI, XIII y XVIII, 41, 43 y 48 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 fracciones VII Bis 2, XIII Bis 1, 11, 18, 24, 38, 81 Bis, 131, 177 Bis 2, 177 Bis 3, 177 Bis 4 y 177 Bis 5 del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 2 inciso C) fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3 fracciones I literal b y II y 10 fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, y

#### CONSIDERANDO

Que el artículo 222 Bis de la Ley General de Salud prevé que todos los medicamentos biotecnológicos deben obtener el registro sanitario, siempre y cuando cumplan con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto;

Que el 19 de octubre de 2011, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, estableciendo con ello los requerimientos que permiten verificar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables, en función de las características y complejidad de su propia naturaleza;

Que el Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, entró en vigor el día 17 de abril de 2012;

Que derivado de la publicación del Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, es necesario contar con una norma que regule el procedimiento para el otorgamiento del registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos y así garantizar su calidad, seguridad y eficacia;

Que de conformidad con el artículo 38 del Reglamento de Insumos para la Salud los titulares de los registros, distribuidores o comercializadores de medicamentos tienen la obligación de hacer del conocimiento de la Secretaría de aquellas reacciones adversas de los medicamentos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, de las notificadas por los profesionales de la salud, de las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, por lo que es necesario establecer los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de farmacovigilancia específica para medicamentos biotecnológicos;

Que es necesario realizar estudios de biocomparabilidad para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable garantice la calidad, seguridad y eficacia comparables a las del medicamento biotecnológico de referencia;

Que mientras más caracterizado esté el biomedicamento y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia preclínica y clínica se requerirá;

Que los protocolos de investigación preclínicos y clínicos de medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables serán autorizados por la Secretaría cuando éstos sean realizados en México;

Que de conformidad con lo dispuesto por el artículo 56 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, con fecha 28 de noviembre de 2011, se remitió al Secretariado Técnico de la Comisión Nacional de Normalización el programa de trabajo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario;

Que en el programa de trabajo del año 2012, se inscribieron diversos temas a desarrollar con el objeto de adecuar y actualizar las normas oficiales mexicanas a fin de dar cumplimiento a lo establecido en el segundo

transitorio del Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud;

Que el Programa Nacional de Normalización fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 13 de abril de 2012;

Que la elaboración y modificación de normas oficiales mexicanas está sujeta a un procedimiento establecido en la Ley Federal sobre Metrología y Normalización y su respectivo Reglamento, el cual está sujeto al cumplimiento de plazos;

Que de la fecha de aprobación del Programa Nacional de Normalización a la fecha se han realizado las acciones correspondientes para adecuar y actualizar las normas oficiales mexicanas correspondientes para dar cumplimiento al segundo transitorio del Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud, sin embargo el procedimiento de su adecuación y actualización no ha concluido;

Que en atención a las anteriores consideraciones se actualiza el caso de excepción a que se refiere el artículo 48 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, toda vez que es necesario contar con una norma que regule el procedimiento para el otorgamiento del registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos y así garantizar su calidad, seguridad y eficacia, los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de farmacovigilancia específica para medicamentos biotecnológicos y los criterios y requisitos que deben cumplirse en la realización de las pruebas para demostrar la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos biocomparables, garantizando con ello las finalidades que se persiguen con su emisión, en términos de los dispuesto por las fracciones I, XI, XIII y XVIII del artículo 40 del citado ordenamiento; por lo que se expide la:

**NORMA OFICIAL MEXICANA DE EMERGENCIA NOM-EM-001-SSA1-2012, MEDICAMENTOS BIOTECNOLOGICOS Y SUS BIOFARMACOS. BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION. CARACTERISTICAS TECNICAS Y CIENTIFICAS QUE DEBEN CUMPLIR ESTOS, PARA DEMOSTRAR SU SEGURIDAD, EFICACIA Y CALIDAD. ETIQUETADO. REQUISITOS PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE BIOCUMPARABILIDAD Y FARMACOVIGILANCIA**

**PREFACIO**

En la elaboración de la presente norma oficial mexicana de emergencia participaron las siguientes Instituciones y Organismos:

SECRETARIA DE SALUD.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Operación Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos.

Comisión de Fomento Sanitario.

Coordinación General Jurídica y Consultiva.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

Facultad de Medicina.

Axis Clinicals Latina, S.A. de C.V.

Centro de Estudios de Bioequivalencia, A.C.

Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C.

Ipharma, S.A. de C.V.

Laboratorios Clínicos de Puebla de Bioequivalencia, S.A. de C.V.

Red FARMED.

CANIFARMA.

## INDICE

0. Introducción.
  1. Objetivo y campo de aplicación.
  2. Referencias.
  3. Definiciones.
  4. Símbolos y abreviaturas.
  5. Requisitos de buenas prácticas de fabricación de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos.
  6. Requisitos para el registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos.
  7. Farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos.
  8. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
  9. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
  10. Bibliografía.
  11. Observancia de la norma.
  12. Vigencia.
- Apéndice normativo A. Formatos de Protocolo Clínico para estudios de Biocomparabilidad.
- Apéndice normativo B. Formatos de Protocolo preclínico.

### 0. Introducción

Los medicamentos biotecnológicos representan un incremento en la esperanza y/o calidad de vida de los pacientes con enfermedades hereditarias y crónico degenerativas, por lo que es necesario permitir el acceso de biotecnológicos innovadores y biocomparables a la población mexicana para que se beneficien de ellos. La fabricación de los productos de origen biotecnológico debe ser conforme a lo establecido en la legislación vigente. Por tal razón, es necesario fortalecer el marco regulatorio que los norma. Derivado de lo anterior, se generaron las modificaciones correspondientes en la Ley General de Salud y en el Reglamento de Insumos para la Salud para regular a los medicamentos biotecnológicos haciendo necesaria la emisión de la presente norma para establecer los requisitos técnicos para el control sanitario de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables.

### 1. Objetivo y campo de aplicación

#### 1.1 Objetivo

Esta norma oficial mexicana establece los requisitos para el control sanitario de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos:

**1.1.1** Los requisitos mínimos necesarios para las Buenas Prácticas de Fabricación de biofármacos y medicamentos biotecnológicos.

**1.1.2** Las características técnicas y científicas que deben cumplir los medicamentos biotecnológicos, para demostrar su seguridad, eficacia y calidad.

**1.1.3** Los requisitos que debe contener el etiquetado de los medicamentos biotecnológicos y sus instructivos.

**1.1.4** Los criterios y requisitos a que se deben sujetar los solicitantes de un registro sanitario de biotecnológicos, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que lleven a cabo las pruebas para demostrar la biocomparabilidad de los medicamentos biotecnológicos biocomparables.

**1.1.5** Los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos.

#### 1.2 Campo de aplicación

Esta norma oficial mexicana es de observancia obligatoria para los titulares del registro sanitario, establecimientos dedicados al proceso de biofármacos y medicamentos biotecnológicos y para todos los solicitantes de un registro sanitario de biotecnológicos, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas para demostrar la biocomparabilidad, así como las pruebas que determine la Secretaría de Salud.

## 2. Referencias

Para la correcta aplicación de la presente norma oficial mexicana, es necesario consultar las siguientes normas o las que las sustituyan:

**2.1** Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

**2.2** Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos.

**2.3** Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

**2.4** Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

**2.5** Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2004, Instalación y operación de la Farmacovigilancia en México.

**2.6** Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano.

**2.7** Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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.

**2.8** Norma Oficial Mexicana NOM-166-SSA1-1997, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.

**2.9** Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, Del Expediente Clínico.

**2.10** Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.

**2.11** Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema General de Unidades de Medida.

**2.12** Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.

**2.13** Norma Oficial Mexicana NOM-019-STPS-2011, Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene.

**2.14** Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

**2.15** Norma Oficial Mexicana NOM-051-ZOO-1995, Trato humanitario en la movilización de animales.

**2.16** Norma Oficial Mexicana NOM-197-SSA1-2000, Que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada.

**2.17** Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

**2.18** Norma Oficial Mexicana NOM-054-SEMARNAT-1993, Que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos.

## 3. Definiciones

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se entiende por:

**3.1 Aditivo**, a 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.

**3.2 Afinidad**, a la suma de todos los enlaces que participan para estabilizar la unión entre dos moléculas (anticuerpo-antígeno, ligando-receptor, etc.) definida por una constante de equilibrio (K) según la ley de acción de masas.

**3.3 Agentes adventicios**, a los microorganismos contaminantes de un cultivo celular y/o de los materiales de partida (incluyendo bacterias, hongos, mycoplasma-espiroplasma, mycobacterias, rickettsia, virus, protozoarios, parásitos, priones, agentes de la encefalopatía espongiforme transmisible u otras formas moleculares) que se introducen de manera no intencional dentro del proceso de fabricación y que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas usadas en la producción.

**3.4 Banco Celular de Trabajo**, al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas

**3.5 Banco Celular Maestro**, alícuota de una colección celular que ha sido preparada de las células clonadas seleccionadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.

**3.6 Biocarga**, al número y tipo de microorganismos en un sistema dado.

**3.7 Biodisponibilidad**, a la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

**3.8 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.

**3.9 Bioterio**, al conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

**3.10 Buenas Prácticas Clínicas**, al estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de seres humanos.

**3.11 Buenas Prácticas de Fabricación**, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

**3.12 Buenas Prácticas de Laboratorio**, al conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

**3.13 Calibración**, la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiado.

**3.14 Calidad**, la aptitud de un fármaco o medicamento para su uso previsto. Este término incluye atributos como la identidad, potencia y pureza.

**3.15 Cegado**, desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico.

**3.16 Certificado analítico**, al documento que avala los resultados obtenidos en un estudio para determinar la composición o naturaleza de una muestra, de conformidad con las disposiciones de la Ley, el presente Reglamento y demás disposiciones aplicables.

**3.17 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.

**3.18 Certificado de Libre Venta**, al documento emitido por la autoridad competente de un país en el cual se avala la comercialización de un medicamento por un laboratorio farmacéutico bajo las condiciones sanitarias autorizadas.

**3.19 Certificado de Producto Farmacéutico**, al documento que representa el acuerdo formal entre las naciones participantes en la Organización Mundial de la Salud para proporcionar información fidedigna sobre la situación de registro sanitario del medicamento en el país de origen y del cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de los medicamentos que se pretenda exportar.

**3.20 Comité de Bioseguridad**, al encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base a las disposiciones jurídicas aplicables.

**3.21 Comité de ética en Investigación**, al responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones. Se deben sujetar a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética.

**3.22 Comité Interno y uso de los animales de laboratorio**, al que tiene como función el asegurar la existencia de un mecanismo encargado de revisar que el cuidado y uso de los animales de laboratorio con propósitos de investigación y que la conducción de las pruebas sea de manera apropiada y humanitaria.

**3.23 Comité de Moléculas Nuevas**, al 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 Secretaría y que

puedan contener una molécula nueva en términos del Reglamento de Insumos para la Salud y la normatividad aplicable en la materia.

**3.24 Componente**, a cualquier ingrediente utilizado en la fabricación de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

**3.25 Confidencialidad**, a la garantía de no divulgar la identidad u otra información de los pacientes, conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas. Así como mantener confidencial la información proporcionada por el patrocinador.

**3.26 Consentimiento informado**, al acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

**3.27 Contaminante**, a las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, introducidas a una materia prima, intermedio o fármaco durante la producción, muestreo, empaque o reempaque, almacenamiento o transporte.

**3.28 Control en proceso**, a las verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso y/o a la supervisión para asegurar que el intermedio o fármaco cumpla con sus especificaciones.

**3.29 Cromatograma o espectrograma**, a la figura gráfica de la respuesta analítica derivada de la aplicación de la técnica y el método analíticos correspondientes.

**3.30 Denominación Común Internacional**, al nombre que identifica una sustancia farmacéutica o principio activo farmacéutico mediante un nombre único que es reconocido a nivel mundial y es de dominio público.

**3.31 Denominación distintiva**, al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirlas de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

**3.32 Denominación genérica**, al nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

**3.33 Eficacia**, al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.

**3.34 Enmienda al protocolo**, a la descripción escrita de una modificación o clarificación formal de un protocolo.

**3.35 Envase primario**, a los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el biofármaco o el medicamento.

**3.36 Envase secundario**, a los componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el insumo y no están en contacto directo con él.

**3.37 Especificación**, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**3.38 Estabilidad**, a la capacidad de un biofármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su período de vida útil.

**3.39 Estudio de biocomparabilidad**, a las pruebas, ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico biocomparable tiene las mismas características de calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia.

**3.40 Estudios clínicos**, a las pruebas realizadas en seres humanos para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

**3.41 Estudios preclínicos**, a los estudios in vitro o en animales para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto y cuyos resultados pudieran ser extrapolados a los humanos.

**3.42 Estudios de estabilidad**, a las pruebas que se efectúan a un biofármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene.

**3.43 Etiqueta**, al marbete, rótulo, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, estarcido, marcado, marcado en relieve o en hueco, grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible de contener el insumo (medicamento) incluyendo el envase mismo.

**3.44 Evento adverso/experiencia adversa**, a cualquier ocurrencia medica indeseable que pueda presentarse con el uso de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

**3.45 Fabricante alterno**, al establecimiento en el que se fabrica un biofármaco o un medicamento biotecnológico, distinto o adicional al previamente autorizado en el Registro Sanitario.

**3.46 Farmacovigilancia**, a la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de eventos adversos o cualquier problema relacionado a los insumos para la salud.

**3.47 Gene**, a la unidad natural de material hereditario que es la base física para la transmisión de las características de organismos vivos de una generación a otra.

**3.48 Genotoxicidad**, a cualquier modificación que afecta negativamente al material genético independientemente del mecanismo por el cual se induce dicha modificación.

**3.49 Inactivación viral**, a la reducción de la actividad viral, causada por modificación química o física.

**3.50 Inmunogenicidad**, a la capacidad de una sustancia que puede inducir una respuesta inmune.

**3.51 Instalación**, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

**3.52 Insumos**, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.

**3.53 Justificación**, al informe que contiene los datos técnicos y la evaluación de profesionales expertos que fundamentan las decisiones correspondientes.

**3.54 Línea Celular**, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.

**3.55 Lote**, a la cantidad específica de cualquier materia prima o Insumo, que haya sido elaborada en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación y durante un período determinado.

**3.56 Lote de producción**, al lote destinado para comercialización.

**3.57 Materia prima**, a cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

**3.58 Medicamentos**, a 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, electrólitos, 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.

**3.59 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.

**3.60 Medicamento biotecnológico biocomparable**, al medicamento biotecnológico no innovador que demuestre ser biocomparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

**3.61 Medicamento biotecnológico innovador**, al medicamento biotecnológico que sea el primero en obtener el registro sanitario en México, así reconocido por la Secretaría.

**3.62 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.

**3.63 Medicamento huérfano**, al medicamento que esté destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras, las cuales tienen una prevalencia de no más de 5 personas por cada 10,000 habitantes.

**3.64 Mejora de la calidad**, a incrementar la capacidad de cumplir con los requisitos establecidos.

**3.65 Placebo**, muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del fármaco.

**3.66 Plan de manejo de riesgos**, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deben tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes: 1) especificación sobre la seguridad del producto y características epidemiológicas a tratar, 2) plan de farmacovigilancia, y 3) actividades de minimización de riesgos (acciones propuestas de cómo minimizar las preocupaciones relacionadas a asuntos de seguridad).

**3.67 Producto intermedio**, Material obtenido durante etapas de la producción de un fármaco, que sufre otros cambios moleculares o purificación antes de convertirse en un fármaco. Puede o no estar aislado.

**3.68 Protocolo**, al documento que describe el objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio, incluyendo sus enmiendas. El protocolo debe definir la forma que se cumplirá con los requerimientos regulatorios.

**3.69 Pruebas Toxicológicas**, a los ensayos que evalúan las relaciones nocivas entre la cantidad de un medicamento administrado y el efecto tóxico que produce.

**3.70 Reacción adversa**, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de la función fisiológica.

**3.71 Requisito**, a la necesidad o expectativa generalmente implícita u obligatoria.

**3.72 Secretaría**, a la Secretaría de Salud.

**3.73 Seguridad**, a la valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

**3.74 Sistema contenedor-cierre**, al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

**3.75 Sistema de gestión**, a la estructura aprobada para la gestión y mejora continua de las políticas y procedimientos y los procesos de la organización.

**3.76 Sistema de gestión de calidad**, a la manera como la organización dirige y controla las actividades de su organización asociadas con la calidad.

**3.77 Sistema vector-hospedero**, al elemento genético capaz de introducir ácido desoxirribonucleico y causar su replicación y expresión en una célula hospedera.

**3.78 Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos**, al encargado de estudiar y evaluar los productos biotecnológicos biocomparables para la obtención del registro sanitario, previa consulta del Comité de Moléculas Nuevas.

**3.79 Sustancia de referencia**, a la sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas o químicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evaluación.

**3.80 Trazabilidad**, a la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar por la cual ésta puede relacionarse por un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas incertidumbres determinadas. Sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.

**3.81 Unidades Analíticas**, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar la metodología para llevar a cabo el análisis de las muestras generadas durante los estudios preclínico y/o clínicos de un producto biotecnológico.

**3.82 Unidades Clínicas**, a aquellas que cuentan con la capacidad para llevar a cabo estudios clínicos de acuerdo a la presente norma.

**3.83 Unidades Preclínicas**, a aquellas que cuentan con la capacidad para llevar a cabo estudios preclínicos de acuerdo a la presente norma.

**3.84 Validación**, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.



**3.85 Voluntario**, al sujeto sano o enfermo que haya expresado por escrito su consentimiento a participar en el estudio.

#### 4. Símbolos y abreviaturas

Cuando en esta norma se haga referencia a los siguientes símbolos y abreviaturas, se entenderá:

%	Por ciento
<	Menor que
≤	Menor o igual que
>	Mayor que
≥	Mayor o igual que
µm	Micrómetro
AgsVHB	Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B
BCM	Banco Celular Maestro
BCT	Banco Celular de Trabajo
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
BSE	Encefalopatía Espongiforme Bovina
CBPF	Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
DCI	Denominación Común Internacional
FDA/CDER/CBER	Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research/Center for Biologics Evaluation & Research
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
H	Hora
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)
IR	Infrarrojo
M.B.	Medicamento biotecnológico
M.B.B.	Medicamento biotecnológico biocomparable
m/s	metro sobre segundo
m <sup>3</sup>	metro cúbico
Mm	Milímetro
n.a.	No aplica
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
OGM	Organismo Genéticamente Modificado
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pa	Pascal
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
TSE	Encefalopatía Espongiforme Transmisible (Transmissible Spongiform Encephalopathies)
UFC	Unidad Formadora de Colonias
UV	Ultravioleta
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## **5. Requisitos de buenas prácticas de fabricación de los biofármacos y medicamentos biotecnológicos**

### **5.1 Requisitos que deben cumplir los fabricantes de biofármacos**

Además de lo indicado en la norma vigente referida en el numeral 2.4, los biofármacos deben cumplir con lo establecido en los numerales 5.1.1 al 5.1.11.5.

#### **5.1.1 Organización y personal**

**5.1.1.1** El establecimiento debe contar con personal que tenga formación y entrenamiento en las técnicas usadas en la fabricación de biofármacos.

#### **5.1.2 Diseño y construcción**

**5.1.2.1** Las áreas de fabricación para el caso de biofármacos, deben tener en cuenta si el proceso es cerrado, abierto o contenido. Dependiendo del tipo de proceso/etapa que se lleve a cabo en un área dada, se debe cumplir con una clasificación que permita el adecuado control del riesgo de contaminación.

**5.1.2.1.1** Para las etapas de remoción e inactivación viral las áreas deben ser independientes autocontenidas y dedicadas cuando el proceso no sea cerrado.

**5.1.2.2** Las unidades manejadoras de aire deben ser dedicadas en aquellas áreas de proceso que así lo requieran evitando la contaminación cruzada.

**5.1.2.2.1** Para las etapas de inactivación y remoción viral las unidades manejadoras de aire deben ser dedicadas cuando el proceso se encuentre expuesto al ambiente.

#### **5.1.3 Equipos**

**5.1.3.1** Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de venteo, se deben diseñar de tal forma que faciliten su limpieza y, en su caso, esterilización.

**5.1.3.2** La esterilización de los accesorios de tanques de fermentación y cultivo que lo requieran debe hacerse siguiendo un proceso validado. Dicha actividad debe considerarse en la calificación del equipo.

**5.1.3.3** En caso que los filtros de venteo se reutilicen, deben establecerse y justificarse los criterios para su reemplazo.

**5.1.3.4** El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos debe ser diseñado de forma que mantenga los cultivos en estado puro y libre de contaminación, lo cual deberá estar documentado.

**5.1.3.5** Los equipos cromatográficos para la purificación de los productos, deben ser limpiados sanitizados de acuerdo a un procedimiento validado.

**5.1.3.5.1** La vida media de cada resina cromatográfica debe ser determinada y documentada Las resinas cromatográficas deben ser de uso dedicado.

**5.1.3.6** Deben existir los PNO y programas para el mantenimiento y uso de los filtros utilizados en la fabricación, así como efectuar la prueba de integridad.

**5.1.3.7** Cuando se fabriquen lotes en campaña de biofármacos y medicamentos biotecnológicos, el diseño y distribución del equipo debe facilitar el proceso de limpieza y sanitización después de la campaña.

**5.1.3.8** Los sistemas computacionales que sean utilizados en equipos, para controlar operaciones críticas de proceso, deben ser validados.

#### **5.1.4 Insumos**

**5.1.4.1** Las materias primas empleadas que sean sustratos para microorganismos indeseables y agentes adventicios, requieren un control de los mismos durante la fabricación.

**5.1.4.2** Se debe contar con especificaciones de las materias primas utilizadas en los procesos.

**5.1.4.3** Las especificaciones de las materias primas relevantes utilizadas en las etapas de creación de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo, bioproceso, purificación y formulación del biofármaco deben incluir su fuente, origen y los controles necesarios para asegurar que son adecuados para su uso.

**5.1.4.3.1** Para el caso de los insumos de origen animal, se deberá contar además con los controles microbiológicos y de agentes adventicios para garantizar la seguridad en su uso.

**5.1.4.4** Los medios de cultivo, soluciones amortiguadoras y otras soluciones preparadas que sean adicionadas durante el proceso de fabricación, deben elaborarse en áreas calificadas cuando los procesos sean abiertos.

**5.1.4.5** En la medida de lo posible los medios de cultivo empleados en el bioproceso, no deben contener ingredientes que provoquen reacciones alérgicas o indeseables en humanos.

**5.1.4.6** Los organismos vivos deben ser manejados y conservados de manera que se mantenga su viabilidad, pureza y estabilidad genética.

**5.1.4.7** Los materiales de origen bovino para la producción deben adquirirse de proveedores certificados para garantizar que provienen de países libres de encefalopatías espongiformes, fiebre aftosa y leucosis bovina.

**5.1.4.8** Los insumos de origen animal o en los que se utilice para la fabricación, derivados de origen animal, deben presentar el certificado en el que indique que están libres de riesgo de TSE, BSE y otros que su utilización representen un riesgo a la salud.

**5.1.4.9** Cuando el tiempo requerido para ejecutar un análisis sea muy largo, se puede autorizar el uso de una materia prima de origen biológico, antes de obtener los resultados de las pruebas correspondientes para su liberación. En tales casos, la liberación del biofármaco debe estar condicionada a la obtención de resultados satisfactorios de todas las pruebas pendientes de todas sus materias primas-

#### **5.1.5 Bioproceso**

**5.1.5.1** Se deben establecer controles apropiados en todas las etapas de fabricación para garantizar la calidad del intermediario y/o del fármaco. Si bien estos requisitos adicionales inician en la etapa de cultivo celular/fermentación, las etapas anteriores deben ser realizadas bajo los controles de proceso adecuados.

**5.1.5.2** El personal debe estar equipado y utilizar la indumentaria de acuerdo a la actividad y operaciones que realice.

**5.1.5.3** El personal debe estar capacitado en procesos biotecnológicos incluyendo manejo de cultivos si sus funciones así lo requieren.

**5.1.5.4** Todos los equipos empleados deben limpiarse o sanitizarse después de su uso.

**5.1.5.5** Para minimizar la contaminación, en equipos y áreas, deben existir controles preestablecidos.

**5.1.5.6** Los controles de proceso deben tener en consideración, lo siguiente:

**5.1.5.6.1** El mantenimiento de bancos celulares y lote semilla.

**5.1.5.6.2** La preparación del inóculo y la propagación del cultivo.

**5.1.5.6.3** Control de los parámetros críticos.

**5.1.5.6.4** Seguimiento del proceso de crecimiento celular, pureza microbiana y viabilidad celular.

**5.1.5.6.5** Pasos de cosecha y purificación, filtración y concentración, en cada caso.

**5.1.5.6.6** Control del crecimiento microbiano y cuando aplique, niveles de endotoxinas y/o pirógenos, en las diferentes etapas del proceso.

**5.1.5.6.7** Cuando aplique, seguridad viral.

**5.1.5.6.8** Control de impurezas, ya sea que deriven del proceso o sean contaminantes de los insumos empleados.

**5.1.5.7** Se deben documentar los controles en proceso como: perfiles cromatográficos, electroforetogramas, espectrogramas, concentraciones y especies proteicas, bioactividad, biocarga y niveles de endotoxinas y/o pirógenos, entre otros. La selección de los criterios de aceptación debe justificarse durante el desarrollo y deben ser validados.

**5.1.5.8** Deben contarse con los procedimientos adecuados para detectar contaminación y determinar las medidas a tomar, incluyendo aquellos que determinen el impacto de la contaminación sobre el producto y los que definan cómo descontaminar el equipo para que pueda ser utilizado en otros lotes. Todos los eventos de contaminación deben identificarse, investigarse, documentarse, determinar la(s) causa(s) y establecer las medidas correctivas y preventivas necesarias.

#### **5.1.6 Bancos Celulares**

**5.1.6.1** Debe documentarse el origen e historia de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo, la construcción del sistema vector-hospedero para la proteína de interés y debe contarse con la caracterización del genotipo y fenotipo.

**5.1.6.2** Las líneas celulares deben caracterizarse, demostrar su estabilidad genética y contar con el certificado de origen.

**5.1.6.3** La caracterización de los Bancos Celulares debe incluir:

**5.1.6.3.1** Identificación en cuanto a especie, retención de plásmido y expresión de la proteína de interés.

**5.1.6.3.2** Características de crecimiento y morfología (técnicas microscópicas).

**5.1.6.3.3** Cariotipo para líneas de células diploides.

**5.1.6.3.4** Nivel de pases en caso de que se utilicen líneas de células diploides.

**5.1.6.4** Debe documentarse la información sobre estabilidad genética de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo, como retención del plásmido y otros marcadores utilizados durante la producción y almacenamiento. Así mismo se debe demostrar su pureza mediante controles que demuestren que están libres de agentes microbianos adventicios y de contaminantes celulares.

**5.1.6.5** Se deben conservar los registros de uso de los viales de los bancos celulares y de las condiciones de almacenaje.

**5.1.6.6** Los bancos celulares deben ser mantenidos de forma separada de otros materiales, bajo condiciones de almacenamiento diseñadas con el objetivo de mantener su viabilidad y evitar su contaminación.

**5.1.6.7** Los contenedores de almacenamiento de los Bancos Celulares deben estar cerrados herméticamente, etiquetados y mantenidos a la temperatura adecuada. La temperatura de almacenamiento de los congeladores debe ser registrada de forma continua. Se debe registrar cualquier desviación de los límites establecidos y toda medida correctiva que se tome. Así como contar con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de criopreservación.

**5.1.6.8** El acceso a los Bancos Celulares debe estar limitado al personal autorizado.

**5.1.6.9** Se debe contar con un PNO que garantice el control de uso, manejo y mantenimiento de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo.

**5.1.6.10** El manejo de los lotes de siembra y bancos celulares, se debe realizar en ambientes controlados.

**5.1.6.11** Se deben controlar periódicamente los bancos celulares para determinar que sean adecuados para su uso.

#### **5.1.7** Cultivo celular

**5.1.7.1** Cuando la calidad del fármaco pueda ser afectada por contaminación microbiana, las manipulaciones que utilicen recipientes abiertos, deberán ser llevadas a cabo en una campana de bioseguridad o en condiciones ambientales controladas.

**5.1.7.2** Siempre que sea posible, se deben utilizar sistemas cerrados o contenidos para permitir la adición aséptica de substratos celulares, medios de cultivo, suplementos, soluciones amortiguadoras y gases. Si la inoculación de un recipiente inicial o las transferencias o adiciones subsecuentes (medios, soluciones amortiguadoras) es ejecutada en recipientes abiertos, deberá haber controles y procedimientos establecidos para minimizar los riesgos por contaminación.

**5.1.7.3** El manejo de los cultivos debe llevarse a cabo a través de sistemas de contención, que por diseño sean capaces de mantener la viabilidad, pureza y evitar su dispersión. Esta debe ser determinada de acuerdo al nivel de bioseguridad que le corresponda.

**5.1.7.4** Se debe monitorear la viabilidad celular, estableciendo los controles necesarios.

**5.1.7.5** Cuando se utilice un cultivo continuo, se tendrán especialmente en cuenta los requisitos de control de calidad que corresponden a este tipo de método de producción.

**5.1.7.6** Cuando el proceso de fabricación no sea continuo, deben proporcionarse datos de estabilidad que fundamenten las condiciones y tiempo de almacenamiento de los productos intermedios almacenados durante el proceso.

**5.1.7.7** Se deben dar seguimiento a los parámetros críticos de operación, para garantizar la consistencia del proceso establecido. Deben controlarse también el crecimiento celular, la pureza, rendimiento, así como la renovación de medio de cultivo.

**5.1.7.8** Se debe contar con sistemas de inactivación biológica calificados, para el caso de efluentes que son potencialmente infecciosos, así como de los materiales utilizados en producción. Se debe contar con los PNO's o instructivos de inactivación biológica cuando se manejen tejidos animales y cultivos celulares de microorganismos, particularmente cuando estos posean un alto riesgo de contaminación cruzada.

**5.1.7.9** Los límites establecidos como residuos permisibles, serán expresados en partes por millón (ppm) y deben estar justificados.

**5.1.7.10** El equipo de cultivo celular y de fermentación debe ser limpiado y, si se requiere, esterilizado después de su uso.

**5.1.7.11** El medio de cultivo debe esterilizarse antes de su uso. Deben existir los PNO que describan las acciones para detectar la posible contaminación y tomar las acciones para evitarla.

**5.1.7.12** Se deben conservar los registros de los casos de contaminación y de las acciones realizadas, así como el destino del producto, con base a un PNO.

**5.1.7.13** Los equipos compartidos (multiproducto biotecnológico) requieren limpieza entre campañas de producción, de acuerdo con un PNO para minimizar los riesgos de contaminación cruzada.

#### **5.1.8 Cosecha y purificación**

**5.1.8.1** Las etapas de cosecha y purificación en que se eliminan células del medio o separan componentes celulares después de la ruptura celular, deben realizarse en áreas y con equipos diseñados para reducir al mínimo la contaminación.

**5.1.8.2** Los procesos de cosecha y purificación que remueven o inactivan al organismo productor, desechos celulares (minimizando la degradación, contaminación, y pérdida de calidad) deben asegurar que el producto intermedio o el fármaco se obtienen con una calidad consistente.

**5.1.8.3** Se deberá contar con procedimientos que describan todas las etapas del proceso, sus controles críticos y no críticos, así como las especificaciones para equipos, reactivos, soluciones amortiguadoras y productos intermedios y finales del proceso de manufactura.

**5.1.8.4** Todos los equipos deben ser limpiados adecuadamente y, en su caso, sanitizarse después de su uso. Es permitida la manufactura de múltiples lotes sin procedimientos de limpieza entre lotes, siempre que la calidad del biofármaco no se vea comprometida, lo cual deberá ser validado.

**5.1.8.5.** En el caso de que se utilicen columnas regeneradas, esta condición debe incluirse en la validación.

**5.1.8.6** Cuando se empleen sistemas abiertos, la purificación debe realizarse en áreas controladas para la preservación de la calidad del producto.

**5.1.8.7** Si el equipo va a emplearse para más de un producto, debe disponerse de resinas cromatográficas dedicadas.

**5.1.8.8** Se debe documentar y validar el proceso de limpieza y sanitización de las resinas y equipos utilizados en los pasos de purificación.

#### **5.1.9 Eliminación o inactivación viral**

**5.1.9.1** La remoción viral y los pasos para inactivación viral son pasos críticos para algunos procesos y debe ser llevado a cabo de acuerdo a los PNO y dentro de sus parámetros validados.

**5.1.9.2** Se deben tener precauciones adecuadas para prevenir una potencial contaminación viral desde los pasos pre-inactivación/eliminación viral y post-inactivación/eliminación viral. Por lo tanto, si se utilizan procesos abiertos de fabricación, éstos se deben llevar a cabo en áreas que estén separadas de las otras actividades de procesamiento y que cuenten con manejadoras de aire separadas.

**5.1.9.3** Generalmente no se utiliza el mismo equipo para diferentes etapas de purificación. Sin embargo, si se va a utilizar el mismo equipo, éste se debe limpiar y sanitizar adecuadamente antes de reutilizarlo. Deben adoptarse las precauciones adecuadas para prevenir la contaminación viral por arrastre de los pasos anteriores (por ejemplo, a través de equipos ó por el medio ambiente).

**5.1.9.4** Para las etapas de eliminación de virus, deben establecerse precauciones especiales para prevenir contaminaciones virales potenciales. Los procesos abiertos deben realizarse en áreas dedicadas, controladas y con unidades de manejo de aire independientes.

**5.1.9.5** Debe presentarse además, un resumen con información sobre seguridad viral de los materiales de partida provenientes de fuentes biológicas.

#### **5.1.10 Garantía de calidad**

**5.1.10.1** Se debe demostrar mediante estudios de estabilidad, la consistencia de la actividad biológica dentro de los límites establecidos en las especificaciones de biofármacos y productos intermedios y medicamentos biotecnológicos.

#### **5.1.11 Transporte para biofármacos, productos intermedios, gránulos monovalentes y gránulos finales**

**5.1.11.1** El fabricante del biofármaco debe contar con un registro actualizado de los distribuidores autorizados.

**5.1.11.2** El fabricante del biofármaco debe contar con un programa de visita y sistema de auditorías para garantizar que los distribuidores cumplen con los requerimientos establecidos para el almacenamiento de los productos.

**5.1.11.3** En caso de uso de transportes refrigerados, se debe validar el proceso y contar con registro de temperatura de la cámara desde la colocación de la carga hasta la entrega del producto cuando este proceso de transporte resulte crítico.

**5.1.11.4** Se debe contar con un listado de transportistas, indicando nombre de la compañía, condiciones generales del transporte.

**5.1.11.5** Las unidades de transporte deben contar con medidas de contingencia en caso de ocurrir derrames de los productos.

## **5.2** Requisitos que deben cumplir los fabricantes de medicamentos biotecnológicos

Además de lo indicado en la norma vigente referida en el numeral 2.1, los fabricantes de medicamentos biotecnológicos deben cumplir con lo establecido en los numerales 5.2.1 al 5.2.9.2

### **5.2.1** Garantía de Calidad

**5.2.1.1** El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los medicamentos biotecnológicos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas. Para que sea posible alcanzar el mencionado objetivo cualitativo, se debe contar con un sistema de garantía de calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de control de calidad. Todas las partes del sistema de garantía de calidad deben ser atendidas por personal competente y es necesario que se disponga de equipos e instalaciones adecuadas para la manufactura de este tipo de medicamentos.

**5.2.1.1.1** Que se determinen las etapas críticas de los procesos de fabricación y los parámetros de control de las mismas.

**5.2.1.1.2** Que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:

**5.2.1.1.2.1** Personal adecuadamente calificado y capacitado en la elaboración de medicamentos biotecnológicos, para su control en proceso y liberación final.

**5.2.1.1.2.2** Areas de fabricación independientes y dedicadas.

**5.2.1.1.2.3** Equipos y servicios adecuados para el proceso que se realiza.

**5.2.1.1.2.4** Materiales, envases, y etiquetas correctos.

**5.2.1.1.2.5** Procedimientos e instrucciones aprobados.

**5.2.1.1.2.6** Almacenamiento y transporte apropiados; y

**5.2.1.1.2.7** Laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción y para la liberación del medicamento biotecnológico.

**5.2.1.1.3** Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad. Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta.

**5.2.1.1.4** Que se estudie toda queja contra un medicamento biotecnológico ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.

**5.2.1.1.5** Debe existir un sistema documentado por procedimiento para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un medicamento biotecnológico cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

### **5.2.2** Control de Calidad

**5.2.2.1** Todo poseedor de una autorización de fabricante de medicamentos biotecnológicos debe contar con un departamento de control de calidad independiente de la producción. Este Departamento debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de la calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Los requisitos básicos del control de la calidad son los siguientes:

**5.2.2.1.1** Se debe contar con instalaciones adecuadas e independientes, personal capacitado y procedimientos validados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección y el ensayo de materias primas para los procesos de manufactura de medicamentos biotecnológicos, materiales de envasado y productos intermedios, a granel y acabados, y en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las Buenas Prácticas de Manufactura. Las instalaciones de estos establecimientos serán diseñadas para facilitar la limpieza y el mantenimiento para evitar la contaminación cruzada y la contaminación al medio ambiente exterior.

**5.2.2.1.2** La evaluación del medicamento biotecnológico debe abarcar las variables que demuestren su calidad, seguridad y eficacia, incluyendo las condiciones y resultados de producción, de proceso de envasado y sus especificaciones.

**5.2.2.1.3** Los patrones de referencia pueden estar disponibles en forma de patrones de referencia oficiales. Los patrones de referencia oficiales deben utilizarse sólo para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

**5.2.2.1.4** Pueden establecerse patrones secundarios o de trabajo mediante el empleo de pruebas y controles adecuados a intervalos regulares, para garantizar la normalización. Todo patrón de referencia secundario debe basarse en los patrones de referencia primarios. Todo patrón de referencia debe almacenarse y emplearse de tal forma que no se vea afectada su calidad.

**5.2.2.1.5** El control de calidad al producto en proceso y al producto terminado debe comprender las siguientes actividades y demás ensayos, según corresponda, conforme lo describen las farmacopeas oficiales vigentes:

**5.2.2.1.5.1** Inspección y muestreo.

**5.2.2.1.5.2** Verificación del peso promedio o volumen promedio, según la forma farmacéutica.

**5.2.2.1.5.3** Ensayos físico-químicos: características fisicoquímicas según la forma farmacéutica.

**5.2.2.1.5.4** Control Microbiológico.

**5.2.2.1.5.5** Control Biológico.

**5.2.2.1.5.6** Demás ensayos descritos en las farmacopeas oficiales vigentes.

**5.2.2.1.6** En caso de no disponerse de una metodología farmacopeica reconocida se deberá contar con un método validado por el fabricante del medicamento biotecnológico.

**5.2.2.1.7** En reemplazo de la prueba efectuada a las materias primas y materiales por parte del fabricante del medicamento biotecnológico, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y auditorías in situ de la capacidad del proveedor. Esto exceptuando para los biofármacos.

## **5.2.3** Saneamiento e Higiene

**5.2.3.1** El lavado de los uniformes utilizados en las áreas productivas debe efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas.

**5.2.3.2** Las operaciones de lavado y esterilización, en cada caso, deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.

**5.2.3.3** Las áreas para realizar el lavado de uniformes de áreas comunes, deberán ser diferentes de las áreas dedicadas al lavado de los uniformes utilizados en áreas especiales de manufactura para evitar la contaminación cruzada.

## **5.2.4** Producción

**5.2.4.1** Las áreas dedicadas a la fabricación de medicamentos biotecnológicos / biológicos se deben destinar exclusivamente para dicho fin, por la naturaleza de los mismos no es conveniente fabricar otro tipo de productos en las mismas.

**5.2.4.2** Cuando se elaboren y/o envasen medicamentos biotecnológicos debe contarse con áreas independientes, y equipos diseñados para garantizar la limpieza entre productos, debido al riesgo de contaminación cruzada.

**5.2.4.3** Las puertas de las esclusas de aire no deben abrirse simultáneamente. Esto puede lograrse mediante medidas organizacionales (entrenamiento y PNO o instructivos) o bien mediante el uso de dispositivos de seguridad.

## **5.2.5** Personal

**5.2.5.1** El personal deberá estar capacitado en las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos biotecnológicos. Se debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción, cuidado de los animales, cepas o el trabajo en los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del medicamento biotecnológico.

## **5.2.6** Areas

**5.2.6.1** Los medicamentos biotecnológicos deberán ser elaborados en un área especial de manufactura definida en esta Norma.

**5.2.6.2** Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error y debe permitir una adecuada limpieza y mantenimiento

del orden, con el fin de evitar la contaminación (cruzada, particulada, biológica y microbiológica o entre productos terminados), y en general toda situación que pueda influir negativamente en la calidad de los medicamentos biotecnológicos ó en la contaminación del ambiente.

**5.2.6.3** Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminación de materiales y entre los diferentes medicamentos biotecnológicos que se elaboren en ellas.

**5.2.6.4** Las instalaciones deben estar diseñadas de manera tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger el medio ambiente, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminación generada por materiales, desechos del proceso de manufactura.

**5.2.6.5** La limpieza de las áreas entre una producción y otra, debe garantizar que no quedan residuos del medicamento biotecnológico anterior, ni contaminación biológica y debe realizarse de acuerdo a lo establecido en los procedimientos respectivos. Se debe realizar la validación del proceso de limpieza de áreas y equipos, de acuerdo a protocolos establecidos y autorizados.

**5.2.6.6** Areas de apoyo. Las áreas destinadas a descanso y refrigerio deben estar separadas y ser independientes de las demás.

**5.2.6.7** Las instalaciones destinadas para guardar la ropa de calle y el cambio de la misma, como también las de limpieza y arreglo personal, deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios.

**5.2.6.8** Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción y de almacenamiento y no deben ser utilizados como vestidores.

### **5.2.7** Organización y personal

**5.2.7.1** El establecimiento debe contar con personal que tenga formación y entrenamiento en las técnicas usadas en la fabricación de medicamentos biotecnológicos.

### **5.2.8** Recepción de biofármacos y productos intermedios

**5.2.8.1** Debe establecerse un procedimiento para verificar el cumplimiento de las condiciones de almacenamiento y transporte del biofármaco o de productos intermedios utilizados en la fabricación de medicamentos biotecnológicos.

### **5.2.9** Equipos

**5.2.9.1** Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de venteo, se deben diseñar de tal forma que faciliten su limpieza y, en su caso, esterilización.

**5.2.9.2** El uso y duración de los filtros de venteo debe establecerse a través de los controles en proceso establecidos.

## **5.3** Requisitos para la Liberación de medicamentos biotecnológicos (producto terminado)

Además de lo indicado en los numerales anteriores, los medicamentos biotecnológicos deben cumplir con lo que se indica en el numeral 9.10 de la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006.

**5.3.1** Para medicamentos biotecnológicos de importación se deberá cumplir con lo establecido con el artículo 138 bis del Reglamento de Insumos para la Salud. En el caso de que la metodología no se encuentre en alguna Farmacopea, ésta deberá estar validada por el fabricante.

### **5.4** Red o cadena de frío

**5.4.1** Debe garantizar el conjunto de condiciones o elementos cuyo objetivo es almacenar, conservar y transportar a una temperatura controlada el medicamento biotecnológico, desde su fabricación hasta su distribución en territorio nacional, a efecto de asegurar su conservación y evitar procesos de degradación que disminuyan la potencia y actividad del producto.

**5.4.2** Se debe disponer de un listado general de los productos manejados, así como las condiciones de almacenamiento de los mismos. El listado debe contemplar cuando es permitido o no su congelación.

**5.4.3** Se debe disponer de un PNO que indique medidas de contingencia, acciones y niveles de notificaciones en caso de no cumplirse con las condiciones establecidas para el almacenamiento.

**5.4.4** Se debe contar con registros y control de temperaturas.

**5.4.5** Los registros de temperatura generados durante el transporte debe ser parte del historial técnico del producto.

**5.4.6** Se debe contar con sistemas de alarma que controlen el tiempo de apertura de las puertas o pérdida de condiciones en las cámaras.



**5.4.7** Las cámaras o contenedores frigoríficos que se empleen durante el transporte o almacenamiento de los medicamentos biotecnológicos deben estar calificados y contar con el protocolo e informe o reporte de calificación correspondiente.

**5.4.8** En casos de falla de la energía eléctrica, se debe documentar el tiempo durante el cual el sistema mantiene las condiciones establecidas.

**5.4.9** Se debe disponer de sistemas alternos de suministros de energía en caso de fallas del sistema general. El tiempo de suministro alternativo debe estar validado a fin de garantizar la puesta en marcha del sistema, el tiempo requerido para activar condiciones, así como el tiempo durante el cual se mantienen las temperaturas requeridas.

**5.4.10** El embalaje usado debe estar validado en cuanto a tipo de empaque a usar, sistema de enfriamiento y la garantía del mismo, tiempo durante el cual se mantienen las condiciones de cadena de frío, localización y distribución de los sistemas de refrigeración y monitores de temperatura. La validación debe estar respaldada con el protocolo y el reporte o informe correspondiente.

**5.4.11** En caso de usar geles para el embalaje de productos, se debe disponer de los siguientes requerimientos:

**5.4.11.1** Listado de geles, en cuanto a tamaños, composición del material, intervalos establecidos, temperaturas máximas que éstos pueden alcanzar.

**5.4.11.2** PNO que establezca el control, uso y almacenamiento de los geles.

**5.4.11.3** Se debe contar con registros del tiempo de embalaje.

**5.4.11.4** Se debe contar con registros de temperatura a las cuales fueron sometidos los productos desde su retiro de las cámaras frías hasta su entrega al distribuidor.

## **6. Requisitos para el registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos**

### **6.1 Requisitos documentales**

**6.1.1** Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, conforme a lo establecido en el artículo 167-Bis y 177-Bis 2 último párrafo del Reglamento de Insumos para la Salud.

**6.1.2** Para el caso de medicamentos biotecnológicos de fabricación nacional, deben presentar:

**6.1.2.1** Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del biofármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría verificará el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

**6.1.2.2** Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) del medicamento y cuando aplique del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría.

**6.1.2.3** Copia simple de Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del (los) fabricante(s) del medicamento y del solicitante del registro sanitario.

**6.1.2.4** Copia simple de la Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario del sitio de acondicionamiento.

**6.1.2.5** Copia simple del Aviso de funcionamiento y del Aviso de Responsable Sanitario del almacén de depósito y distribución.

**6.1.3** Para el caso de medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera, además de los documentos anteriores deben presentar:

**6.1.3.1** El Certificado de Libre Venta o equivalente (Certificado de Producto Farmacéutico) expedido por la autoridad correspondiente del país de origen.

**6.1.3.2** Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del fabricante del medicamento y cuando aplique del fabricante del diluyente, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen. En caso de que la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

**6.1.3.3** Carta de representación autenticada por el procedimiento del país de origen, conforme a lo establecido en el artículo 170 del Reglamento de Insumos para la Salud.

**6.1.3.4** El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos.

### **6.2 Medicamentos biotecnológicos innovadores**

**6.2.1.** Para el caso de medicamentos biotecnológicos innovadores el solicitante debe presentar la documentación con información técnica y científica que demuestre lo siguiente:

**6.2.1.1** Nota informativa, con las opiniones generadas de la evaluación del Comité de Moléculas Nuevas, previamente al sometimiento de la solicitud de registro sanitario, para determinar si los estudios analíticos, preclínicos y clínicos son adecuados y suficientes para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

**6.2.1.2** Indicaciones terapéuticas, que deben estar fundamentadas en la información de los estudios preclínicos y clínicos. Estos últimos podrían incluir población mexicana dentro de la población de estudio, a criterio de la Secretaría.

**6.2.1.3** Condiciones de uso

**6.2.1.3.1** Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendada en las indicaciones terapéuticas del medicamento biotecnológico, las cuales deben estar fundamentadas en información de estudios preclínicos y clínicos. Estos últimos podrían incluir población mexicana dentro de la población de estudio, a criterio de la Secretaría.

**6.2.1.3.2** La vía de administración, la forma farmacéutica, consideraciones de uso y el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento biotecnológico.

**6.2.1.4** Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad y Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

**6.2.1.5** Proyecto de etiquetado, además de lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, deben incluir la siguiente información:

**6.2.1.5.1** La DCI.

**6.2.1.5.2** Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del biofármaco.

**6.2.1.5.3** Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del medicamento biotecnológico.

**6.2.1.5.4** El lugar del envasado primario y acondicionamiento secundario del medicamento biotecnológico, cuando aplique.

**6.2.1.5.5** En su caso, nombre o razón social o denominación y domicilio del importador.

**6.2.1.5.6** Para los medicamentos biotecnológicos cuyo titular del registro se encuentra en el extranjero se debe indicar lo siguiente:

**6.2.1.5.6.1** Nombre y domicilio del representante legal en territorio nacional.

**6.2.1.5.6.2** Nombre o razón social o denominación y domicilio del titular del registro.

**6.2.1.5.6.3** Nombre o razón social o denominación y domicilio del Distribuidor.

**6.2.1.5.7** Las siglas M.B.

**6.2.1.5.7.1** Deben estar expuestas en un lugar preferente de la superficie principal de exhibición de los envases secundario, de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible.

**6.2.1.5.7.2** Deben ser impresas, cuando menos, con los mismos puntos tipográficos de altura que las mayúsculas de la DCI.

**6.2.1.5.7.3** No se permite el uso de símbolos o logotipos que por su fonética o grafismo induzcan a confusión con el de las siglas M.B.

**6.2.1.6** Estudios preclínicos. La información técnica y científica de los estudios preclínicos, que incluya:

**6.2.1.6.1** Generalidades del biofármaco.

**6.2.1.6.2** Objetivos y justificación.

**6.2.1.6.3** Farmacodinamia.

**6.2.1.6.3.1** Farmacodinamia en relación con las indicaciones propuestas.

**6.2.1.6.3.2** Interacciones farmacológicas.

**6.2.1.6.4** Farmacocinética.

**6.2.1.6.4.1** Farmacocinética de dosis única.

**6.2.1.6.4.2** Farmacocinética de dosis repetidas.

**6.2.1.6.4.3** Estudios de absorción y distribución en animales normales y gestantes.

**6.2.1.6.4.4** Estudios de biotransformación y excreción en animales normales.

- 6.2.1.6.4.5** Otros estudios, si procede.
- 6.2.1.6.5** Toxicología y seguridad.
  - 6.2.1.6.5.1** Toxicidad a dosis única.
  - 6.2.1.6.5.2** Toxicidad a dosis múltiples.
  - 6.2.1.6.5.3** Genotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad y cuando aplique, inmunogenicidad.
  - 6.2.1.6.5.4** Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.
  - 6.2.1.6.5.5** Tolerancia local, si procede.
  - 6.2.1.6.5.6** Otros estudios, si procede y en caso de que algún estudio no proceda incluir la justificación correspondiente.
- 6.2.1.6.6** Referencias bibliográficas.
- 6.2.1.7.** Estudios clínicos. La información de los estudios clínicos, que incluya:
  - 6.2.1.7.1** Protocolos de los estudios clínicos autorizados por la Secretaría, cuando resulte aplicable.
  - 6.2.1.7.2** Estudios clínicos controlados y diseñados para demostrar la indicación terapéutica propuesta, así como la justificación del tamaño de muestra.
  - 6.2.1.7.3** Generalidades del medicamento biotecnológico, que incluya al menos:
    - 6.2.1.7.3.1** Caracterización y diagrama de flujo del proceso de fabricación.
    - 6.2.1.7.3.2** Objetivos, metodología y justificación.
  - 6.2.1.7.4** Farmacocinética.
  - 6.2.1.7.5** Estudios farmacodinámicos.
  - 6.2.1.7.6** Estudios de eficacia y seguridad.
    - 6.2.1.7.6.1** Inmunogenicidad y sensibilidad.
    - 6.2.1.7.6.2** Interacciones farmacológicas y medicamentosas, clínicamente relevantes.
  - 6.2.1.7.7** Análisis estadístico de los datos obtenidos de los estudios.
  - 6.2.1.7.8** Otros estudios que determine la Secretaría.
  - 6.2.1.7.9** En caso de que algún estudio no proceda incluir la justificación correspondiente.
  - 6.2.1.7.10** Si el medicamento se comercializa en otros países, presentar la información disponible sobre la farmacovigilancia.
    - 6.2.1.7.11** Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.
- 6.2.1.8** Materias primas
  - 6.2.1.8.1** Biofármaco. Incluir la siguiente información:
    - 6.2.1.8.1.1** El 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; que incluya la siguiente información:
      - 6.2.1.8.1.1.1** Resumen de la información de los materiales de partida: microorganismos (cepas), lotes semilla, líneas celulares, sistema de BCM y BCT, caracterización relevante del genotipo y fenotipo, marcadores virales o los que apliquen.
      - 6.2.1.8.1.1.2** Origen, identificación, caracterización biológica y molecular, estabilidad genética, controles, número de pase y certificados analíticos.
      - 6.2.1.8.1.1.3** Especificaciones y certificados de análisis de las cepas utilizadas, líneas celulares, BCM y BCT; anexando la evidencia analítica generada.
      - 6.2.1.8.1.1.4** Origen e identidad del gene, resumen de la construcción del vector-hospedero para la proteína de interés, resumen de la estabilidad de la expresión del gene; anexando la evidencia analítica generada.
      - 6.2.1.8.1.2** Caracterización del biofármaco: presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del biofármaco dependiendo del método utilizado con la evidencia analítica generada (secuenciación de aminoácidos, mapeo de péptidos, estructura de carbohidratos, patrón de oligosacáridos, sitios de glicosilación, patrón electroforético, cromatogramas, patrón de isoformas, perfiles espectroscópicos –UV, IR, NMR, etc.– y otros, dependiendo de las nuevas tecnologías analíticas o modificaciones a las ya existentes, de acuerdo a la naturaleza del biofármaco).

**6.2.1.8.1.3** La monografía del biofármaco, fórmula y composición, que debe contener:

**6.2.1.8.1.3.1** DCI, fórmula estructural, molecular y cuando aplique, masa molecular relativa.

**6.2.1.8.1.3.2** El 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; conforme a lo siguiente:

**6.2.1.8.1.3.2.1** Listado de las materias primas utilizadas en la fabricación del biofármaco: medios de cultivo, suero fetal, soluciones diluyentes, soluciones amortiguadoras, antibióticos, etc.

**6.2.1.8.1.3.2.2** Para el caso de las de origen animal presentar el certificado en el que indique que están libres de riesgo de TSE, BSE y otros que su utilización representen un riesgo a la salud. Para materiales de partida provenientes de fuentes biológicas presentar un resumen con información sobre seguridad viral.

**6.2.1.8.1.3.2.3** Descripción del proceso y diagrama de flujo que incluya todas las etapas de producción y el resumen del proceso de inactivación, purificación y cuando aplique, conjugación; indicando sus controles de calidad.

**6.2.1.8.1.4** Controles del biofármaco.

**6.2.1.8.1.4.1** Especificaciones y monografía.

**6.2.1.8.1.4.2** Una descripción de los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos para biofármacos, así como el resumen del reporte o informe de validación correspondientes, realizados por el fabricante, para los casos en que no sean métodos farmacopeicos. Los métodos analíticos modificados también requieren de validación.

**6.2.1.8.1.4.3** Certificado de análisis realizado por el fabricante, adjuntando la evidencia analítica generada.

**6.2.1.8.1.4.4** Descripción y especificaciones del sistema contenedor-cierre.

**6.2.1.8.1.4.5** Informe del estudio de estabilidad conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 y para los supuestos no previstos en la norma referida, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías Internacionales (OMS, ICH, FDA/CDER/CBER).

**6.2.1.8.2** Aditivos. Incluir la siguiente información:

**6.2.1.8.2.1** Denominación común basada en la FEUM y descripción. Cuando en la FEUM no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**6.2.1.8.2.2** Monografía y especificaciones.

**6.2.1.8.2.3** Certificado analítico de cada aditivo emitidos por sus fabricantes y por el laboratorio fabricante del medicamento biotecnológico, con espectros o cromatogramas correspondientes.

**6.2.1.9** Desarrollo farmacéutico. Proporcionar la información correspondiente de los estudios realizados para establecer y justificar lo siguiente: forma farmacéutica, consideraciones de uso del medicamento, formulación del medicamento, proceso de fabricación, controles de proceso, sistema contenedor-cierre y control de cambios durante el desarrollo.

**6.2.1.10** Información de fabricación del medicamento biotecnológico. Presentar resumen de los procesos de fabricación, formulación, llenado y acondicionamiento, así como sus controles del proceso. Incluir la siguiente información:

**6.2.1.10.1** Fórmula. Expresar la fórmula cualitativa y cuantitativa de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 y demás disposiciones aplicables. En todos los casos indicar los aditivos utilizados en la formulación, empleando la denominación reconocida por la FEUM o internacionalmente, estén o no en el producto final. Firmada por el Responsable Sanitario y/o Profesional Responsable del fabricante o Representante Legal.

**6.2.1.10.2.** Diagrama de flujo del proceso de fabricación indicando los controles del proceso, formulación, llenado y acondicionamiento; para el caso de productos estériles además presentar lo siguiente:

**6.2.1.10.2.1** Protocolo de validación del proceso de fabricación.

**6.2.1.10.2.2** Tipo y justificación del proceso de esterilización, así como sus controles del proceso de esterilización.

**6.2.1.10.2.3** Protocolo y reporte o informe de la validación del proceso de esterilización, conforme al proceso de fabricación.

- 6.2.1.10.3** Copia de la(s) página(s) o de la carátula de la orden de producción de los lotes sometidos a estudios de estabilidad, donde especifiquen las materias primas empleadas, número de lote y cantidad.
- 6.2.1.10.4** Controles en proceso de la fabricación, deben incluir los resultados de:
- 6.2.1.10.4.1** Perfiles de pureza.
- 6.2.1.10.4.2** Tipos y concentraciones de proteínas.
- 6.2.1.10.4.3** Actividad biológica.
- 6.2.1.10.4.4** Biocarga.
- 6.2.1.10.4.5** Niveles de endotoxinas y/o pirógenos.
- 6.2.1.10.5** Copia de la carátula de la orden de acondicionamiento, donde se especifiquen los materiales empleados, número de lote y cantidad.
- 6.2.1.11** Control de materiales de envase. Incluir la siguiente información:
- 6.2.1.11.1** Especificaciones del envase primario y secundario.
- 6.2.1.11.2** Descripción y justificación de actividades de tratamiento realizadas a los envases primarios si son aplicables.
- 6.2.1.11.3** Pruebas de calidad realizadas para envases primarios, incluyendo:
- 6.2.1.11.3.1** Pruebas y evaluación aplicables a los materiales de envase.
- 6.2.1.11.3.2** Pruebas biológicas, incluyendo pruebas de atoxicidad si son aplicables.
- 6.2.1.11.3.3** Pruebas microbiológicas, si son aplicables.
- 6.2.1.11.3.4** Pruebas de evaluación del sistema contenedor-cierre.
- 6.2.1.11.3.5** Certificados de análisis emitidos por el fabricante del medicamento biotecnológico para cada uno de los materiales del sistema contenedor-cierre.
- 6.2.1.11.4** Cuando el medicamento biotecnológico incluya un dispositivo para su administración, debe presentar: descripción, composición, función y cuando aplique, copia del registro ante la Secretaría.
- 6.2.1.12** Control del medicamento biotecnológico (producto terminado). Proporcionar la siguiente información:
- 6.2.1.12.1** Monografía del medicamento que incluya la DCI.
- 6.2.1.12.2** Especificaciones, con referencias bibliográficas o justificación técnica cuando no sean farmacopeicas.
- 6.2.1.12.3** Métodos analíticos, incluyendo:
- 6.2.1.12.3.1** Su descripción y la verificación del sistema para métodos farmacopeicos.
- 6.2.1.12.3.2** Especificaciones y certificado de análisis de la(s) sustancia(s) de referencia.
- 6.2.1.12.3.3** Informe de la validación de los métodos analíticos para el caso de métodos no farmacopeicos.
- 6.2.1.12.3.4** Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.
- 6.2.1.12.3.5** Anexar espectrogramas, cromatogramas tipo o la evidencia analítica generada.
- 6.2.1.12.4** En caso de que el medicamento biotecnológico incluya diluyente, presentar:
- 6.2.1.12.4.1** Fórmula cuali-cuantitativa, firmada por el Responsable Sanitario.
- 6.2.1.12.4.2** Descripción, denominación genérica de cada uno de los componentes; así como la función de los componentes en la formulación.
- 6.2.1.12.4.3** Certificado de análisis realizado por el fabricante.
- 6.2.1.12.4.4** Copia de la(s) páginas o de la carátula de la orden de producción, donde se especifique las materias primas empleadas, número de lote y cantidad.
- 6.2.1.12.4.5** Copia simple del Registro Sanitario ante la Secretaría (cuando proceda).
- 6.2.1.13** Estudios de estabilidad. Presentar protocolo y reporte de estudio de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 y para los supuestos no previstos en la norma, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías Internacionales (OMS, ICH, FDA/CDER/CBER).
- 6.2.1.14** Protocolo y reporte o informe de la validación de la red o cadena de frío. Conforme a los requisitos indicados en el numeral 5.4 de la presente Norma.
- 6.2.1.15** Programa de farmacovigilancia intensiva. De acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito con el numeral 7.2.1 de la presente Norma.

### **6.3 Medicamentos huérfanos de origen biotecnológico**

**6.3.1** Los medicamentos huérfanos de origen biotecnológico, además de lo establecido en el numeral 6.2, deben cumplir con lo siguiente:

**6.3.1.1** Para fines de importación, se aceptan las etiquetas del país de origen, las cuales deben ser evaluadas, pero no serán autorizadas. Se puede sobre etiquetar la información original, sólo previa autorización de la Secretaría.

### **6.4. Medicamentos biotecnológicos biocomparables**

**6.4.1** Para el caso de medicamentos biotecnológicos biocomparables, deben cumplir con las características técnicas y científicas que a continuación se describen.

**6.4.2** La comparación analítica de aspectos de calidad del biofármaco, contenido en el biomedicamento con respecto al de referencia y los informes analíticos de ambos medicamentos: de prueba y de referencia, éstos emitidos por el solicitante del registro sanitario.

**6.4.2.1** Resumen del Proceso de fabricación del medicamento de prueba.

**6.4.2.2** Especificaciones en cuanto a propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza e impurezas.

**6.4.3** Indicaciones terapéuticas. Las indicaciones terapéuticas solicitadas se deben fundamentar en la información de los estudios preclínicos y clínicos que señale la Secretaría, con base a los artículos 177-Bis 2, 177-Bis 3 segundo párrafo y 177-BIS-4 del Reglamento de Insumos para la Salud.

**6.4.3.1** Un medicamento biotecnológico biocomparable puede ser aprobado para su uso en otras indicaciones clínicas adicionales a las ya aprobadas para el medicamento de referencia, siempre y cuando exista justificación científica aprobada mediante los estudios clínicos, que determine la Secretaría considerando la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, previa consulta que éste realice al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos.

### **6.4.4 Condiciones de uso**

**6.4.4.1** Las condiciones prescritas de uso y la dosificación recomendadas en las indicaciones terapéuticas del medicamento biotecnológico biocomparable las cuales deben estar fundamentadas en información de estudios preclínicos y clínicos.

**6.4.4.2** La vía de administración, la forma farmacéutica, consideraciones de uso y el contenido de biofármaco por unidad de dosis del medicamento.

**6.4.5** Información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

**6.4.6** Proyecto de etiquetado, además de lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, deben incluir la siguiente información:

**6.4.6.1** La DCI.

**6.4.6.2** Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del biofármaco.

**6.4.6.3** Nombre o razón social o denominación y domicilio del fabricante y país de origen del medicamento biotecnológico.

**6.4.6.4** El lugar del envasado primario y acondicionamiento secundario del medicamento biotecnológico, cuando aplique.

**6.4.6.5** En su caso, nombre o razón social o denominación y domicilio del importador.

**6.4.6.6** Para los medicamentos biotecnológicos biocomparables cuyo titular del registro se encuentra en el extranjero se debe indicar lo siguiente:

**6.4.6.6.1** Nombre y domicilio del representante legal en territorio nacional.

**6.4.6.6.2** Nombre o razón social o denominación y domicilio del titular del registro.

**6.4.6.6.3** Nombre o razón social o denominación y domicilio del Distribuidor.

**6.4.6.6.4** Las siglas M.B.B.

**6.4.6.6.5** Deben estar expuestas en un lugar preferente de la superficie principal de exhibición de los envases secundario, de manera notoria, de color contrastante y perfectamente legible.

**6.4.6.6.6** Deben ser impresas, cuando menos, con los mismos puntos tipográficos de altura que las mayúsculas de la DCI.

**6.4.6.8.3** No se permite el uso de símbolos o logotipos que por su fonética o grafismo induzcan a confusión con el de las siglas M.B.

**6.4.7** Protocolo autorizado e informe de los estudios de biocomparabilidad, que deben cumplir con lo establecido en el numeral 8, cuando aplique.

**6.4.8** Programa de farmacovigilancia intensiva de acuerdo a lo descrito en el Plan de manejo de riesgos descrito con el numeral 7.2.1.

**6.4.9** Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

**6.4.10** Además debe presentar lo establecido en los numerales 6.1 y 6.2.1.8 al 6.2.1.15.

## **7. Farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos**

Además de lo indicado en la norma vigente referida en el numeral 2.5, los medicamentos biotecnológicos deben cumplir con lo que se indica en los numerales 7 al 7.3.

**7.1** Para el caso de medicamentos biotecnológicos, las notificaciones de las sospechas de RAM deben realizarse con el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, incluyendo: un paciente identificable, una manifestación clínica, un medicamento sospechoso, los datos del notificador, las fechas de inicio de la sospecha de la reacción adversa, de inicio y término del tratamiento (día, mes y año), denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento, datos importantes de la historia clínica, el nombre del fabricante y el número de lote del medicamento.

**7.2** Para medicamentos biotecnológicos innovadores y huérfanos, el titular de registro sanitario a través de su representante legal en México o del responsable sanitario del titular del registro sanitario del medicamento biotecnológicos es el responsable de formular un plan de manejo de riesgos que se presentará al CNFV conforme a lo acordado en el comité de moléculas nuevas.

**7.2.1** El Plan de manejo de riesgos debe contener como mínimo los siguientes puntos:

**7.2.1.1** Portada.

**7.2.1.2** Especificación de seguridad del producto.

**7.2.1.2.1** Breve descripción del producto.

**7.2.1.2.2** Información de seguridad de riesgos conocidos y potenciales, incluyendo alteraciones en pruebas de laboratorio que se observan o son causadas por el medicamento de estudio.

**7.2.1.2.3** Información faltante (poblaciones no estudiadas en la fase de pre-autorización).

**7.2.1.3** Plan de Farmacovigilancia (actividades destinadas abordar los problemas de seguridad).

**7.2.1.3.1** Actividades de rutina (notificación espontánea).

**7.2.1.3.2** Actividades adicionales (postcomercialización temprana y Farmacovigilancia intensiva).

**7.2.1.4** Plan de minimización de riesgos, actividades dirigidas a minimizar los riesgos identificados, tales como:

**7.2.1.4.1** Modificaciones a la Información para Prescribir.

**7.2.1.4.2** Restricción del ámbito de la prescripción.

**7.2.1.4.3** Restricción en ciertos tipos de población.

**7.2.1.4.4** Comunicación clara y oportuna del riesgo.

**7.3** Para medicamentos biotecnológicos ya comercializados, cuando el CNFV identifique un riesgo específico solicitará al titular del registro un plan de manejo de riesgos el cual podrá incluir, cuando aplique, un estudio de farmacovigilancia intensiva, el cual se entregará al CNFV.

## **8. Requisitos a que deben sujetarse los solicitantes del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad**

### **8.1 Consideraciones Generales**

**8.1.1** Para efecto de este proyecto de norma, se entenderá como medicamento de prueba, al medicamento biotecnológico biocomparable y al medicamento de referencia como al medicamento biotecnológico innovador.

**8.1.2** Los estudios y las pruebas de biocomparabilidad preclínicas, clínicas y analíticas deben realizarse por los solicitantes del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, 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, los solicitantes del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben cumplir con lo establecido en el numeral 8 de esta norma.

**8.1.3** En caso de emplear instalaciones externas de otras Instituciones (Hospitalarias, Institutos, Universidades, etc.) previa autorización de COFEPRIS, Los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben establecer los convenios correspondientes y asegurar que el Sistema de Gestión de Calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

## **8.2 Selección de Medicamentos Biotecnológicos para las pruebas de biocomparabilidad**

**8.2.1** Las pruebas de biocomparabilidad se deben realizar con lotes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo con las consideraciones aplicables de la "NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación del Medicamento", 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.

**8.2.2** El medicamento biotecnológico de referencia será el indicado por la Secretaría. Puede ser entregado por el patrocinador o adquirido por los solicitantes del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias y deben entregarse en su envase original y con copia de factura de compra.

**8.2.3** Los medicamentos biotecnológicos de prueba y de referencia deben estar vigentes al momento de realizar el estudio, además de presentar evidencia documental que demuestre su integridad desde su traslado hasta el momento de su recepción por los Terceros Autorizados, Centro de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen el estudio.

**8.2.3.1** No se pueden utilizar medicamentos biotecnológicos de prueba con más de 24 meses de fabricado.

**8.2.4** Deben llevarse registros de recepción, uso, destino y balance de los medicamentos de prueba y de referencia.

**8.2.5** Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse bajo condiciones controladas por los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias donde se realice el estudio, de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, desde su recepción, hasta un año posterior a la conclusión del estudio o hasta el vencimiento de su caducidad, lo que ocurra primero.

**8.2.6** Después de esta fecha debe ser devuelta al patrocinador del estudio para su destino final o destrucción por los Terceros Autorizados, Centro de Investigación o Instituciones Hospitalarias conforme a su procedimiento.

**8.2.7** Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para desarrollar el estudio y muestras de retención en cantidad suficiente para un análisis completo, cuando resulte procedente.

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

**8.2.9** La caracterización fisicoquímica del medicamento de prueba y de referencia realizada por el patrocinador, debe ser capaz de mostrar la identidad, heterogeneidad y pureza de éstos, empleando equipo y metodología para este fin.

## **8.3 Realización de las pruebas**

**8.3.1** Toda la información generada durante la realización del estudio incluyendo los acontecimientos no esperados deben ser registrados, almacenados y reportados a la Secretaría.

**8.3.2** Los registros deben resguardarse para evitar su alteración o deterioro durante 5 años a partir de la conclusión del informe final del estudio.

**8.3.3** El producto de estudio debe presentar la misma forma farmacéutica, dosis, mismo mecanismo de acción e indicaciones terapéuticas que el medicamento biotecnológico de referencia.

**8.3.4** Deben emplearse sustancias de referencia vigentes.

**8.3.5** Los equipos deben estar calificados y los instrumentos de medición calibrados por organismos acreditados para este efecto.

**8.3.6** Las conclusiones de las pruebas de biocomparabilidad serán válidas para los lotes del medicamento de prueba que se elabore de acuerdo con las consideraciones aplicables de la "NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la



Fabricación del Medicamento”, que cuente con un certificado de análisis conforme a la FEUM vigente en cuanto a calidad, pureza, identidad y potencia. En caso de que el proceso de producción, equipo, concentración, calidad de los componentes y criterios de aceptación se modifiquen se deben realizar las pruebas de biocomparabilidad que determine la Secretaría.

**8.4** Unidades Preclínicas, solicitantes de registros sanitarios, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias

**8.4.1** Consideraciones Generales

**8.4.1.1** Mientras más caracterizado esté el biofarmaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia preclínica se requerirá. El medicamento biotecnológico a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador.

**8.4.1.2** Los solicitantes del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, 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.

**8.4.1.3** Las instalaciones en donde se realicen las pruebas deben presentar espacio suficiente, distribuido e identificado de acuerdo a los requisitos específicos, deben ser funcionales y permitir que el trabajo se realice sin dificultad.

**8.4.1.4** El área de laboratorio debe de estar equipada en su totalidad (equipos, insumos, reactivos) y acondicionada para realizar el tipo de prueba que se especifique, así como cumplir con los requisitos de bioseguridad inherentes.

**8.4.1.5** Se requiere contar con un área de almacenamiento para insumos y reactivos.

**8.4.1.6** Se requiere un área para almacenamiento controlado de medicamentos biotecnológicos que evite su degradación, contaminación o mezclas.

**8.4.1.7** Para los ensayos en animales deben contar con las instalaciones respectivas de acuerdo a las disposiciones correspondientes.

**8.4.1.8** El Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos podrá solicitar la extensión de pruebas de caracterización fisicoquímica y biológica cuando así lo considere pertinente.

**8.4.2** Criterios y requisitos para el diseño y desarrollo de pruebas preclínicas

**8.4.2.1** El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evalúa los protocolos preclínicos (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente para productos nacionales. Y en el caso de productos biotecnológicos innovadores o biocomparables de procedencia extranjera el Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos evaluará si la información preclínica es suficiente y podrá solicitar la extensión de pruebas preclínicas cuando así lo considere pertinente.

**8.4.2.2** Los métodos y técnicas analíticas empleadas deben validarse con los parámetros de validación que demuestren que cumplen con el propósito para el cual fue diseñado.

**8.4.2.3** Para los estudios fisicoquímicos y biológicos, éstos deben permitir distinguir atributos con respecto de la composición, estructura primaria y estructura de orden superior de los biofármacos.

**8.4.2.4** 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, deamidaciones, isomerizaciones entre otras), masa absoluta, y todas aquellas que aporten información sobre la identidad, heterogeneidad y pureza del biofarmaco.

**8.4.2.5** Cada protocolo de estudio preclínico debe ser elaborado y revisado por el Investigador Titular, aprobado 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.

**8.4.2.6** El protocolo debe ser acorde al tipo de producto a evaluar, de acuerdo a lo señalado en el apéndice normativo B de la presente Norma. Las pruebas requeridas deben cumplir con lo establecido en el Reglamento de Insumos para la Salud y con las Buenas Prácticas de Laboratorio.

**8.4.2.7** El diseño y la aplicación de los modelos de prueba, dependerá de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia.

**8.4.2.8** En los ensayos donde se requiera el uso de animales de laboratorio éstos deben contar con certificado de salud, genético y microbiológico.

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

**8.4.2.9.1** 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 biocomparable. El producto biotecnológico que sea estructural y farmacológicamente comparable al innovador y del cual existe amplia experiencia en la práctica clínica necesitará estudios toxicológicos menos extensos.

**8.4.2.9.2** Los estudios de seguridad preclínica deben considerar:

**8.4.2.9.2.1** Selección de especies relevantes; aquella en la cual el material de prueba es farmacológicamente activo, ya sea por la expresión de un receptor, de un epítotope (en el caso de anticuerpos monoclonales) o un efecto biológico determinado. Una variedad de técnicas (pruebas inmunoquímicas o de funcionalidad) pueden ser usadas para identificar la especie relevante. El conocimiento de la distribución del receptor/epítotope puede proveer mayor entendimiento del potencial tóxico in vivo.

**8.4.2.9.2.2** La evaluación de seguridad debe incluir el uso de dos especies relevantes. Sin embargo, en ciertos casos justificados, el uso de una especie puede ser suficiente (cuando sólo pueda ser identificada una especie relevante o cuando la actividad biológica del biotecnológico esté bien entendida).

**8.4.2.9.2.3** Animales transgénicos que expresen el receptor humano o el uso de proteínas homólogas podrán ser empleados cuando no existan especies relevantes y se justifique su uso.

**8.4.2.9.2.4** Cuando no sea posible el uso de modelos animales transgénicos o de proteínas homólogas, se deben evaluar algunos aspectos de la toxicidad potencial en una evaluación de toxicidad limitada a una sola especie.

**8.4.2.9.2.5** Solo en casos específicos, los estudios efectuados en modelos animales de enfermedad pueden ser usados como una alternativa a los estudios de toxicidad en animales normales, no obstante debe proveerse una justificación científica del uso de estos modelos animales de enfermedad como soporte de estudios de seguridad.

**8.4.2.9.2.6** El número de animales usado por dosis, debe tener una relación directa para determinar toxicidad.

**8.4.2.9.2.7** La ruta y frecuencia de dosis y administración debe ser lo más cercana posible a la propuesta para uso clínico. Deben hacerse consideraciones de los efectos del volumen, concentración, formulaciones y sitio de administración. El uso de vías de administración diferentes a las usadas clínicamente pueden ser aceptadas si la vía de administración presenta limitaciones de biodisponibilidad, debidas a la vía o al tamaño y fisiología de la especie animal.

**8.4.2.9.2.8** El intervalo de dosis debe seleccionarse para proveer información sobre la relación dosis-respuesta, incluyendo dosis tóxica y de dosis tolerada (sin eventos adversos observables).

**8.4.2.9.2.9** Para productos con baja toxicidad puede ser difícil definir una dosis máxima específica. En estos casos, el protocolo empleado debe justificar científicamente el razonamiento para la selección de dosis que incluya consideraciones de los efectos fisiológicos y farmacológicos esperados y del uso pretendido en el ensayo.

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

**8.4.2.10.** Todos los estudios de toxicidad deben ser efectuados en cumplimiento de las BPL.

**8.4.2.10.1** 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. Estos deben considerar:

**8.4.2.10.1.1** La selección de biomarcadores de acuerdo a su relevancia a fin de demostrar la eficacia terapéutica del producto tanto en el diseño como en el desarrollo del estudio preclínico.

**8.4.2.10.1.2** El empleo de líneas celulares, derivadas de mamíferos, para predecir aspectos específicos de la actividad in vivo de los biotecnológicos y para obtener cuantitativamente la sensibilidad relativa de varias especies (incluyendo el humano). Tales estudios deben ser diseñados para determinar entre otros, la ocupación del receptor, la afinidad por el receptor y los efectos farmacológicos, así como para ayudar en la selección de una especie animal apropiada para más estudios farmacológicos y toxicológicos in vivo.

**8.4.2.10.1.3** El empleo de líneas celulares o cultivos primarios para examinar los efectos directos sobre el fenotipo celular, la proliferación, activación celular y la unión a moléculas blanco. En el caso de emplearse líneas celulares deben obtenerse a partir de especies relevantes para las pruebas de actividad biológica.

**8.4.2.10.1.4.** En el caso de anticuerpos monoclonales, el diseño y desarrollo del estudio preclínico debe evaluar las propiedades inmunológicas de la unión específica a la molécula blanco, antigenicidad específica, enlace a complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpo y cualquier otra reactividad o citotoxicidad hacia tejidos humanos diferentes del blanco de intención.

**8.4.2.10.1.5** La inmunogenicidad en animales se realizará sólo en estudios de toxicidad a dosis repetidas con la finalidad de ayudar a la interpretación de estos estudios y sólo cuando se demuestre la relevancia de la especie.

**8.4.2.10.1.6** En el caso de emplear modelos animales transgénicos para la evaluación de la actividad biológica, los anticuerpos de respuesta deben ser caracterizados y su aparición debe ser correlacionada con cualquier cambio toxicológico o farmacológico.

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

**8.4.2.10.3** Los modelos empleados para evaluar la actividad del biocomparable deben establecer y justificar una potencia estadística e intervalos de confianza adecuados a fin de demostrar biocomparabilidad entre los productos de estudio. Dichos parámetros deben establecerse desde el diseño del protocolo.

**8.4.2.10.4** Los estudios de dosis simple pueden generar datos útiles para describir la relación de dosis para toxicidad sistémica y local.

**8.4.2.10.5** Cuando sea posible, los estudios de dosis simple deben incluir toxicocinética. Para biotecnológicos que inducen efectos farmacológicos y toxicológicos prolongados, un grupo de animales debe ser monitoreado hasta que se demuestre la reversibilidad.

**8.4.2.10.6** La duración de los estudios de dosis repetida debe basarse en la duración de la exposición clínica pretendida y la indicación para la enfermedad.

**8.4.2.10.7** 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.

**8.4.2.10.8** Si los resultados de los estudios mencionados no son suficientes, se deben incluir observaciones relevantes en el mismo estudio toxicológico de dosis repetida, incluyendo, tolerabilidad local.

**8.4.2.10.9** 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.

**8.4.2.10.10** Si los estudios preclínicos emplean OGM deben efectuarse en concordancia con la normatividad aplicable.

### **8.4.3 Personal**

**8.4.3.1** Las Unidades Preclínicas, los solicitantes de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, deben contar con un investigador titular, profesional en ciencias químico biológicas o ciencias de la salud con la experiencia comprobable de acuerdo al campo de aplicación, debe ser experto en la línea de investigación científica.

**8.4.3.2** Es responsable de elaborar y revisar el protocolo de pruebas preclínicas y de asegurar su correcta ejecución.

**8.4.3.3** Deben coordinar la realización de las pruebas y de revisar sus resultados.

**8.4.3.4** Deben someter el protocolo al Comité interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio en caso de que éstos son empleados.

**8.4.3.5** Deben elaborar el informe final de estudios preclínicos efectuados.

**8.4.3.6** Deben asegurar:

**8.4.3.6.1** Que se trabaje con protocolos aprobados.

**8.4.3.6.2** Que el personal técnico involucrado en las pruebas cuenta con la capacitación y experiencia en la ejecución de las mismas.

**8.4.3.6.3** Que el personal técnico requerido conoce y se apega al protocolo de pruebas preclínicas.

**8.4.3.6.4** Que todos los datos experimentales sean registrados adecuadamente y estén verificados.

**8.4.3.6.5** Que se apliquen las buenas prácticas de laboratorio.

**8.4.3.6.6** Que todos los datos crudos, documentación, protocolos y reportes finales estén identificados y sean archivados al concluir el estudio.

**8.4.3.6.7** Que se empleen instrumentos y equipos calibrados y/o calificados.

**8.4.3.7** Deben contar con un Comité interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

**8.4.3.7.1** El personal que lo constituye debe tener la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

**8.4.3.7.2** Evaluar y aprobar el protocolo del estudio, el uso de animales, así como contar con la evidencia de dicha evaluación, y darle seguimiento.

**8.4.3.7.3** Deben cumplir con lo establecido en la normatividad aplicable.

**8.5.** Unidades Clínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias

**8.5.1** Consideraciones generales

**8.5.1.1** Los estudios clínicos se deben de realizar en apego a la Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Normas Oficiales Mexicanas, Buenas Prácticas Clínicas y demás disposiciones aplicables.

**8.5.1.2** 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 medicamentos biotecnológicos biocomparables: estudios de farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica, y seguridad (inmunogenicidad), cuando aplique, según el tipo de producto biotecnológico biocomparable del que se trate.

**8.5.1.3** La farmacovigilancia, debe cubrir los requisitos establecidos en Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud y la Norma vigente correspondiente. Considerar que la información sobre la seguridad del medicamento biocomparable, debe ser científicamente sólida, de forma tal que permita obtener conclusiones válidas sobre la intensidad, frecuencia y causalidad de las reacciones adversas observadas.

**8.5.1.4** Para que el titular del registro sanitario pueda elaborar el plan de farmacovigilancia intensiva, las Unidades Clínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben incluir a un número suficiente de pacientes que hayan recibido el medicamento biocomparable.

**8.5.2** Criterios y requisitos para realizar estudios de biocomparabilidad en humanos

**8.5.2.1** 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.

**8.5.2.2** Cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en 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 Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio y demás disposiciones aplicables.

**8.5.2.3** El protocolo debe tener al menos los elementos señalados en el apéndice normativo A de la presente Norma, según aplique.

**8.5.2.4** El diseño y la aplicación de los estudios, dependen de la naturaleza del medicamento biotecnológico de referencia. Mientras más caracterizado esté el biofarmaco y mejor se demuestre su comparabilidad fisicoquímica, menor evidencia clínica se requerirá. El medicamento biotecnológico a usar en los estudios de farmacología y toxicología debe ser comparable analíticamente al medicamento biotecnológico innovador.

**8.5.2.5** El Protocolo debe ser aprobado por el Comité de Ética en Investigación y autorizado por la Secretaría, cuando aplique.

**8.5.2.6** El Comité de Ética en Investigación debe estar registrado ante COFEPRIS.

**8.5.2.7** El Comité de Moléculas Nuevas previa consulta al Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos, evalúa los protocolos clínicos de biocomparabilidad (caso por caso) y podrá solicitar la extensión de pruebas clínicas cuando así lo considere pertinente.

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

**8.5.2.9** Para la elaboración del protocolo se debe incluir la participación del estadístico (cálculo de tamaño de muestra, pruebas estadísticas de biocomparabilidad, etc.)

**8.5.2.10** La selección de los voluntarios debe realizarse de acuerdo a los objetivos establecidos en el protocolo, los criterios de inclusión y exclusión.

**8.5.2.11** El Diseño Experimental, dependerá de la naturaleza del biotecnológico (ver Apéndice Normativo A de la presente Norma) según aplique. En caso de requerirse un diseño diferente a éstos, debe justificarlo científicamente.

**8.5.2.12** La administración de los medicamentos y la toma de muestras debe de ajustarse al protocolo.

**8.5.2.13** 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 Riesgos de acuerdo a la Norma vigente correspondiente.

**8.5.2.14** Las muestras biológicas deben ser entregadas bajo un procedimiento de transporte y entrega que garantice la integridad de éstas. Los responsables de Aseguramiento de Calidad de ambas unidades deben verificar dicha actividad.

### **8.5.3 Personal**

**8.5.3.1** Las Unidades Clínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones hospitalarias deben contar con:

**8.5.3.1.1** Investigador principal, el cual debe ser un médico titulado con la capacitación y experiencia comprobable en el desarrollo de protocolos de investigación clínica, que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio. Con formación y capacitación en metodología de la investigación, farmacología clínica, bioestadística, y regulación sanitaria o especialista en el área clínica. Es el responsable de:

**8.5.3.1.1.1** Elaborar y revisar el protocolo del estudio clínico y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta la capacidad instalada y el personal disponible, en conjunto con el Coordinador Clínico. Además de realizar el envío del protocolo Clínico a COFEPRIS para su Autorización.

**8.5.3.1.1.2** Deber ser el enlace con el Comité de ética en Investigación, con el Sub investigador Clínico, Coordinador del estudio clínico y es el responsable de que los mismos generen la evidencia que demuestre el cumplimiento de sus funciones.

**8.5.3.1.1.3** Debe definir los lineamientos para el desarrollo del estudio bajo las Buenas Prácticas Clínicas y demás disposiciones aplicables.

**8.5.3.1.1.4** Es el responsable de que el protocolo, formato de reporte de caso, enmiendas a los protocolos y la carta de consentimiento informado estén autorizados por el Comité de Etica en Investigación y la Secretaría.

**8.5.3.1.1.5** Es el responsable de aprobar el reporte clínico del estudio, así como de reportar sus desviaciones.

**8.5.3.1.1.6** Es el encargado de reportar los eventos adversos de acuerdo a lo establecido en la norma correspondiente y de dirigir el Plan de Manejo de Riesgos.

**8.5.3.1.1.7** Informar de inmediato al Responsable Sanitario, Comité de ética en Investigación, al Centro Nacional de Farmacovigilancia, y en su caso al patrocinador del estudio, acerca de cualquier evento adverso serio no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los voluntarios.

**8.5.3.1.1.8** Programar, citar y asegurar la presencia del Subinvestigador clínico especialista para la correcta ejecución del protocolo a desarrollar.

**8.5.3.1.2** Coordinador del estudio clínico, debe ser un profesional del área de la salud titulado que cuente con la capacitación y experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de los protocolos clínicos. Debe de coordinar o realizar el programa de actividades para el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas que incluya al menos las siguientes acciones:

**8.5.3.1.2.1** Debe informar el alcance, naturaleza y riesgos del estudio en cuestión, y verificar la obtención del Consentimiento Informado del voluntario.

**8.5.3.1.2.2** Informar a los sujetos de estudio que no pueden participar en más de 4 estudios por año en estudios de farmacocinética, para voluntarios sanos, cuando proceda (considerando que al menos entre estudio y estudio el periodo mínimo sea de al menos de 3 meses) y en el caso de pacientes voluntarios su participación dependerá de los beneficios clínicos para el mismo, y en apego a las Buenas Prácticas Clínicas.

**8.5.3.1.2.3** Que el personal que forme parte en el estudio (médicos y enfermeras) conozcan con anterioridad tanto sus responsabilidades como actividades concretas en la realización del protocolo y se apeguen a lo establecido en él.

**8.5.3.1.2.4** Que el personal que forme parte en el estudio (médicos, enfermeras, químicos que manejen muestras de laboratorio), deben realizarse estudios de bioseguridad (AgsVHB, VHC y VIH).

**8.5.3.1.2.5** Que los sujetos de estudio cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.

**8.5.3.1.2.6** Se tenga registro oportuno en el documento fuente y la fidelidad de la transcripción de los datos en los Reportes de Caso.

**8.5.3.1.2.7** Que se cuente con los recursos humanos y físicos necesarios para hacer frente a una contingencia médica durante el desarrollo de un estudio.

**8.5.3.1.2.8** Registrar y reportar al Investigador principal los eventos adversos de acuerdo con lo que establece la Ley, sus reglamentos y demás disposiciones aplicables.

**8.5.3.1.2.9** Garantizar que se registre por el personal a su cargo en forma completa y oportuna las actividades y mediciones que se realicen durante la ejecución del estudio.

**8.5.3.1.2.10** Que se vigile el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.

**8.5.3.1.2.11** Que el expediente clínico del sujeto de estudio presente su historia clínica, resultados de laboratorio y gabinete, de acuerdo a lo descrito en el protocolo.

**8.5.3.1.2.12** Que la obtención de muestras se realice en el tiempo y de acuerdo a lo establecido en el protocolo.

**8.5.3.1.2.13** Colaborar en la elaboración del reporte clínico del estudio.

**8.5.3.1.3** Personal médico, paramédico y enfermería que cuente con la capacitación y experiencia que le permita asumir sus responsabilidades y funciones respectivas de acuerdo al protocolo clínico. Dentro de sus funciones se encuentran:

**8.5.3.1.3.1** Deben cuidar que los derechos y el bienestar de los voluntarios de estudio estén protegidos.

**8.5.3.1.3.2** Realizar sus actividades de acuerdo al protocolo.

**8.5.3.1.4** Monitor Clínico de Calidad, es el responsable de vigilar el cumplimiento de los procedimientos operativos relacionados al estudio clínico durante de la ejecución de los mismos. Debe informar al Responsable de Aseguramiento de Calidad de las desviaciones detectadas en el desarrollo del estudio.

**8.5.3.1.5** Subinvestigador Clínico, debe ser un médico titulado, con especialidad en el área del protocolo a desarrollar. Es el encargado de ejecutar el protocolo en conjunto con el Coordinador del estudio Clínico.

**8.5.3.1.6** Comité de Ética en Investigación:

**8.5.3.1.6.1** Debe estar dado de alta ante COFEPRIS y estar conformado de acuerdo a lo señalado por la Comisión Nacional de Bioética y a la normatividad vigente.

**8.5.3.1.6.2** Debe ser capaz de demostrar la capacitación y experiencia que le permita asumir su responsabilidad dentro de las actividades a desarrollar.

**8.5.3.1.6.3** Es el responsable de evaluar y aprobar (si es el caso) el protocolo del estudio, consentimiento informado, y de generar la evidencia documental de dicha evaluación, así como de la participación de los miembros del Comité.

#### **8.5.4** Instalaciones

**8.5.4.1** Las Unidades Clínicas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben contar con:

**8.5.4.1.1** Dormitorios con el número de camas individuales, literas y/o camas hospitalarias, necesarias de acuerdo a los voluntarios participantes en el estudio y a las condiciones requeridas en el protocolo a ejecutar.

**8.5.4.1.2** Los dormitorios deben contar con suficiente espacio, iluminación y ventilación, así como con las comodidades y factibilidad de control y vigilancia inmediata. Así mismo, deben contar con un área acondicionada en caso de que se requiera la compañía de algún familiar del paciente.

**8.5.4.1.3** En caso de realizar el estudio dentro de una instalación hospitalaria en otra institución, los dormitorios deben estar en un área delimitada del resto de la institución.

**8.5.4.1.4** Debe contar con baños (regaderas y sanitarios) en relación a su capacidad instalada y de acuerdo al protocolo a ejecutar.

**8.5.4.1.5** El área de comedor debe contar con la disponibilidad de espacios y con los servicios requeridos.

**8.5.4.1.6** Área de recreo. Disponibilidad de espacio para descanso y servicios de recreo para los sujetos participantes en el estudio.

**8.5.4.1.7** Un área para mantener bajo resguardo las pertenencias de los sujetos participantes en el estudio.

**8.5.4.1.8** Área para el almacén de insumos para los voluntarios como ropa de cama, cobijas, sábanas. Así como de materiales auxiliares.

**8.5.4.1.9** Area de toma de muestras. Disponibilidad de un área exclusiva con condiciones de ventilación, iluminación y funcionalidad, que permita el libre tránsito de los voluntarios y del personal involucrado (médicos y enfermeras) en el desarrollo del estudio clínico.

**8.5.4.1.10** Area de preparación de muestras. Disponibilidad de área exclusiva y separada para preparar las muestras, con espacio para la manipulación de las muestras y su disposición, con todos los equipos, instrumentos de medición e insumos necesarios.

**8.5.4.1.11** Consultorios. Equipados con mesa de exploración, estuche diagnóstico, esfigmomanómetro, estetoscopio, báscula clínica etc., de acuerdo a la normatividad vigente.

**8.5.4.1.12** Area de enfermería, debe contar con botiquín de primeros auxilios y con la disponibilidad de espacio para la ejecución de sus actividades y para el resguardo de los instrumentos.

**8.5.4.1.13** Area de emergencia médica. Disponibilidad de varias camas para emergencia, la cuales deben contar con los recursos suficientes para la reanimación cardio-pulmonar de un voluntario sano y/o paciente, con soporte de oxígeno, carro rojo, electrocardiógrafo y desfibrilador, y la presencia de un médico especialista en urgencias médicas, independientemente de contar con el apoyo de un servicio de urgencias debidamente acreditado, ya sea en las inmediaciones o dentro de las Unidades Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, así como un contrato con una ambulancia para transporte de voluntario sano y/o paciente.

**8.5.4.1.14** Area para el archivo de expedientes clínicos que cuente con las medidas de seguridad necesarias para garantizar la integridad y confidencialidad de los mismos.

## **8.6. Unidades Analíticas, Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias**

### **8.6.1 Consideraciones Generales**

**8.6.1.1** Las Unidades Analíticas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias, se encargarán de llevar acabo el análisis de las muestras derivadas de los estudios preclínicos y/o clínicos de un producto biotecnológico.

### **8.6.2 Consideraciones Generales de Validación**

**8.6.2.1** Son responsables de validar su metodología analítica por cada producto biotecnológico en estudio.

**8.6.2.2** Antes de iniciar la validación, debe elaborarse un protocolo de validación, que incluya: la descripción detallada del método analítico, los parámetros a evaluar en la validación y los criterios de aceptación y rechazo, así como elaborar un reporte de validación.

**8.6.2.3** Validación de métodos analíticos. Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras biológicas deben ser validados en el sitio de análisis y para el propósito para el cual fue diseñado, independientemente si son metodologías desarrolladas por las Unidades Analíticas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias o se adquieren comercialmente, como es el caso de los métodos basados en técnicas inmunológicas u otras.

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

**8.6.2.5** Las metodologías empleadas deben demostrar caso por caso que son adecuadas para el propósito intencionado evaluando los parámetros mencionados en la siguiente tabla y cuando alguno de estos no aplique se debe justificar los parámetros utilizados.

Tabla de Parámetros de Validación

<b>Parámetro</b>	<b>Cuantitativo</b>	<b>Pruebas Límite</b>	<b>Identidad</b>
Linealidad	+	-	-
Exactitud	+	-	-
Precisión/Repetibilidad	+	-	-
Precisión del método	+	-	-
Precisión Intermedia	+	-	-
Especificidad	+	+	+
Límite de detección	+	+	-
Límite de cuantificación	+	-	-
Rango	+	-	-
Robustez	+	+	-
Estabilidad analítica	+	-	-

### **8.6.3 Informe de la validación del método analítico**

**8.6.3.1** Elaborar un informe de la validación del método analítico que incluya los parámetros evaluados el cual debe estar aprobado por el Responsable de Aseguramiento de Calidad.

**8.6.4** Criterios y requisitos para el diseño y desarrollo de las pruebas analíticas con muestras biológicas provenientes de las Unidades Clínicas Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias.

**8.6.4.1** Estudios Farmacocinéticos

**8.6.4.1.1** Se podrán realizar estudios de una sola dosis, o de dosis múltiple.

**8.6.4.1.2** 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.

**8.6.4.1.3** La realización de estudios de Farmacocinética poblacional representa una opción adecuada para los medicamentos biotecnológicos. El diseño del estudio debe estar completamente justificado.

**8.6.4.2** Estudios Farmacodinámicos

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

**8.6.4.2.2** 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.

**8.6.4.2.3** La realización de estudios de farmacodinamia poblacional o de farmacocinética y farmacodinamia poblacional representan una opción adecuada para los medicamentos biotecnológicos. El diseño del estudio debe estar completamente justificado.

**8.6.5.** Personal

**8.6.5.1** Coordinador de estudio, Debe ser un profesional titulado del área químico-biológica con la capacitación y experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas. Tiene las siguientes funciones:

**8.6.5.1.1** Dirigir técnicamente las pruebas, así como el procesamiento de datos y muestras, la interpretación, documentación e informe de resultados.

**8.6.5.1.2** Aprobar el protocolo de validación y verificar su apego y cumplimiento.

**8.6.5.1.3** Elaborar el plan de trabajo

**8.6.5.1.4** Elaborar el informe final de las pruebas realizadas.

**8.6.6** Muestras biológicas

**8.6.6.1** Bioseguridad: todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse potencialmente peligrosas o infecciosas y manejarse de conformidad con la normatividad correspondiente y apegados al PNO.

**8.6.6.2** Todos los procesos de manejo de las muestras biológicas deben estar especificados en los procedimientos normalizados de operación respectivos desde su recepción, hasta su salida.

**8.6.6.3** Transporte de muestras biológicas: el transporte de las muestras biológicas debe llevarse a cabo de acuerdo con un PNO que considere el tipo de contenedor, registros permanentes de las condiciones de transporte (temperatura y tiempo) y correcta identificación. Se debe especificar la responsabilidad de cada entidad participante, en la cadena de custodia.

**8.6.6.4** La recepción de muestras biológicas debe hacerse de acuerdo con un PNO, donde se indiquen los aspectos que se deben revisar como: número, integridad de contenedores, identificación, estado físico de la muestra, por ejemplo: congelada, descongelada, hemolizada, lipémica. Se debe verificar que las muestras cumplan con las condiciones acordadas.

**8.6.7** Almacenamiento de muestras biológicas

**8.6.7.1** Se debe contar con ultracongelador que sea apropiado para la cantidad de muestras y condiciones de almacenamiento.

**8.6.7.2** Se debe contar con mecanismos para el registro permanente del control de la temperatura durante el periodo de almacenamiento de las muestras.

**8.6.7.3** Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad e integridad, durante su periodo de estabilidad.



**8.6.7.4** En caso de mantenimiento o contingencias (por ejemplo: fallas eléctricas, servicios de limpieza), debe existir un PNO que considere las acciones a seguir para el manejo y almacenamiento de las muestras biológicas.

#### **8.6.8** Análisis de muestras biológicas

**8.6.8.1** Las muestras biológicas recibidas, deben estar identificadas con un código que evite al analista relacionarlas con la identidad de los productos en estudio, de acuerdo a su PNO.

**8.6.8.2** Realizar antes del análisis de muestras biológicas un plan de trabajo donde se indique: el responsable del análisis, las actividades asignadas a cada persona, el orden de análisis de las muestras, los criterios de aceptación, rechazo y reanálisis.

**8.3.8.3** Realizar el análisis de las muestras en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.

**8.6.8.4** Se debe asegurar que no existan interferencias en la matriz biológica usada como blanco de referencia.

**8.6.8.5** Se debe asegurar que no exista interferencia con la cuantificación del compuesto por analizar en las muestras predosis, para cada periodo del estudio, y en el caso de que se trate de un compuesto endógeno, determinar los valores iniciales.

**8.6.8.6** Preparar y conservar en las mismas condiciones que las muestras del estudio, muestras control en la misma matriz biológica (en la medida de lo posible), por lo menos a tres concentraciones: alta, media y baja de la curva de calibración.

**8.6.8.7** Cada día se procesarán por lo menos por duplicado las muestras control, las cuales se distribuirán a lo largo de la corrida analítica.

**8.6.8.8** Analizar las muestras control bajo el mismo procedimiento y al mismo tiempo que las muestras problema. Las muestras control deben cumplir con los criterios de especificidad y/o precisión y exactitud establecidos durante la validación del método, cuando proceda.

**8.6.8.9** Las muestras control sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica:

**8.6.8.9.1** Por lo menos 67% de las muestras control deben de estar dentro del 20% (25% para métodos inmunológicos) de su concentración nominal. El 33% de las muestras control (no todas réplicas de la misma concentración) pueden estar fuera del 20% del valor nominal (25 % para métodos inmunológico). Se podrán aceptar criterios más laxos en el caso de métodos que no permitan tener estos criterios, sin embargo, debe fundamentarse científicamente y establecerse en el plan de trabajo del estudio.

**8.6.8.10** Para cada día de análisis se debe procesar una curva de calibración de manera idéntica a lo establecido en la validación y debe cumplir con los criterios establecidos durante la validación, previa evaluación de la adecuabilidad del sistema.

**8.6.8.11** Si la estabilidad del analito lo permite, las muestras biológicas provenientes de un voluntario en sus diferentes periodos (cuando se trate de estudios cruzados), se analizarán bajo la misma curva de calibración, en la misma corrida analítica y en el mismo instrumento. Cuando esto no sea posible, se sustentará científicamente.

**8.6.8.12** Cuando se obtengan concentraciones por encima del punto máximo de la curva de calibración; en el reanálisis, la muestra debe diluirse con el mismo tipo de matriz biológica (si esto es posible) y documentarlo.

**8.6.8.13** Registrar las condiciones instrumentales empleadas durante el análisis de las muestras biológicas, los resultados deben ser trazables.

**8.6.8.14** El reporte analítico debe incluir los resultados del seguimiento del método durante el análisis de muestras biológicas: curvas de calibración (pendiente, ordenada y coeficiente de regresión) de cada uno de los días de análisis y los resultados de las muestras control de cada análisis.

#### **8.6.9** Reanálisis de muestras biológicas

**8.6.9.1** Establecer en un PNO los casos en los que se podrá considerar el reanálisis de muestras biológicas del estudio de biocomparabilidad. Algunos de estos casos podrían ser:

**8.6.9.1.1** Cuando la concentración cuantificada sea mayor al límite superior de la curva de calibración.

**8.6.9.1.2** Cuando el reanálisis de un cierto número de muestras, se considere como parte del control del método analítico.

**8.6.9.1.3** Cuando se rechace una corrida analítica por no cumplir con los criterios establecidos para la misma.

**8.6.9.2** Cuando se identifiquen valores aberrantes antes de abrir el código de identidad. Estos valores pueden atribuirse a: errores en el procesamiento o identificación de las muestras, falta de resolución analítica o incumplimiento de los criterios de aceptación de la corrida analítica.

**8.6.10** Informe y evaluación del análisis de las muestras biológicas

**8.6.10.1** Elaborar un informe del análisis de muestras y anexarlo en el informe final del estudio.

**8.7** Sistema de Gestión de Calidad

**8.7.1** El Sistema de Gestión de Calidad debe considerar la planeación, control y mejora de los siguientes elementos, para garantizar la confiabilidad de los estudios.

**8.7.2** Los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias deben:

**8.7.2.1** Contar con las medidas para asegurar que personal está libre de cualquier presión o influencia interna o externa, comercial, financiera o de otro tipo de conflicto de interés que pueda afectar el resultado de los estudios.

**8.7.2.2** Tener políticas y procedimientos para proteger la información confidencial y para proteger los datos en los archivos (papel y electrónico).

**8.7.2.3** Contar con una estructura organizacional definida que indique las líneas jerárquicas y el flujo adecuado de información e identifique la responsabilidad, autoridad e interrelaciones de todo el personal que gestiona, ejecuta, evalúa o verifica las actividades.

**8.7.2.4** Nombrar sustitutos para el personal de los puestos claves para el desarrollo del estudio, el cual debe cubrir con la experiencia requerida.

**8.7.2.5** Asegurar la trazabilidad de las muestras desde la recepción, a través de todas las etapas (preclínica, clínica y analítica) hasta completar el informe final.

**8.7.2.6** Todas las actividades involucradas en las pruebas realizadas, deben describirse en un procedimiento los cuales deben contener de manera clara, completa, precisa y descriptiva la correcta ejecución de sus actividades conforme a la normativa correspondiente.

**8.7.2.7** Deben documentar sus políticas, sistemas, programas, procedimientos e instrucciones para garantizar la calidad de los resultados.

**8.7.2.8** La documentación del sistema debe ser implementada, comunicada al personal, y asegurarse de que esta sea comprendida y que se encuentre a su disposición.

**8.7.2.9** Se debe contar con un Manual de Calidad que establezca las políticas y los objetivos de calidad. Estos deben ser establecidos, revisados y aprobados por la dirección.

**8.7.2.10** La dirección debe proporcionar evidencia del compromiso con el desarrollo, implementación y mejora continua del sistema de gestión de calidad.

**8.7.2.11** El manual de calidad debe contener o hacer referencia a los documentos normativos, procedimientos, y describir la estructura de la documentación utilizada en el sistema de gestión.

**8.7.2.12** Debe existir un Manual de organización con la descripción actualizada y detalla de los perfiles de puestos, así como las funciones y responsabilidades para cada uno de ellos.

**8.7.3** Control de documentos

**8.7.3.1** Deben establecer y mantener procedimientos para el control de todos los documentos que forman parte de su sistema de gestión, considerando la rastreabilidad de los formatos, la revisión y aprobación de los mismos.

**8.7.3.2** Deben establecer una lista maestra para el control de la documentación, identificando el estado de revisión vigente, clave de identificación así como su distribución, la cual debe ser fácilmente accesible con el fin de evitar el uso de documentos no válidos u obsoletos.

**8.7.3.3** Los documentos obsoletos, retenidos por motivos legales o de preservación deben ser identificados.

**8.7.3.4** Deben de contar con un control de cambios que permita identificar el texto modificado o nuevo en el documento.

**8.7.4** Revisión de las solicitudes y contratos

**8.7.4.1** Deben establecer y mantener procedimientos para la elaboración y revisión de las solicitudes y contratos. El contrato para la realización de un estudio debe ser por escrito, con las firmas de los interesados y las fechas.

**8.7.4.2** Cualquier diferencia entre la solicitud y el contrato, debe ser resuelta antes de iniciar cualquier trabajo. Cada contrato debe ser aceptado por ambas partes.

**8.7.4.3** Si un contrato necesita ser modificado después de haber comenzado el trabajo, se debe repetir el mismo proceso de revisión de contrato y se deben comunicar los cambios a todo el personal afectado.

#### **8.7.5** Compras de servicios y suministro

**8.7.5.1** Deben solicitar los servicios y suministros de proveedores que cumplan con los requisitos de calidad establecidos en su sistema de calidad y deben mantener registros de las evaluaciones realizadas a éstos.

**8.7.5.2** Deben tener una política y procedimientos para la selección, compra y verificación de los servicios y suministros que utiliza y que afectan a la calidad de los estudios. Deben existir procedimientos para la compra, la recepción y el almacenamiento de los reactivos y materiales consumibles que se necesiten para los estudios.

#### **8.7.6** Quejas

**8.7.6.1** Deben tener una política y un procedimiento para la retroalimentación y resolución de las quejas recibidas de los patrocinadores o del personal involucrado en el estudio. Se deben mantener los registros de todas las quejas, así como de las investigaciones y de las acciones correctivas llevadas a cabo para mejorar el sistema de gestión y las actividades inherentes al proceso.

#### **8.7.7** Control de trabajos no conformes

**8.7.7.1** Deben tener una política y procedimientos implementados; para la identificación, evaluación y seguimiento del trabajo no conforme.

**8.7.7.2** Deben definir la responsabilidad para autorizar la reanudación del estudio.

#### **8.7.8** Mejora

**8.7.8.1** Deben mejorar continuamente la eficacia de su sistema de gestión mediante el uso de la política de la calidad, los objetivos de la calidad, los resultados de las auditorías, el análisis de los datos, las acciones correctivas y preventivas y la revisión por la dirección.

#### **8.7.9.** Acciones correctivas

**8.7.9.1** Deben establecer una política y un procedimiento para la implementación de acciones correctivas cuando se haya identificado un trabajo no conforme o desvíos de las políticas y procedimientos del sistema de gestión o de las operaciones técnicas, y deben designar personas autorizadas para implementarlas.

**8.7.9.2** El procedimiento de acciones correctivas debe comenzar con una investigación para determinar la o las causas raíz del problema.

**8.7.9.3** Deben realizar el seguimiento de los resultados para asegurarse de la eficacia de las acciones correctivas implementadas.

#### **8.7.10** Acciones preventivas

**8.7.10.1** Se deben identificar las mejoras necesarias y las potenciales fuentes de no conformidades, ya sean técnicas o relativas al sistema de gestión. Cuando se identifiquen oportunidades de mejora o si se requiere una acción preventiva, se deben desarrollar, implementar y realizar el seguimiento de planes de acción, a fin de reducir la probabilidad de ocurrencia de dichas no conformidades y aprovechar las oportunidades de mejora.

**8.7.10.2** Los procedimientos para las acciones preventivas deben incluir la iniciación de dichas acciones y la aplicación controles para asegurar que sean eficaces.

#### **8.7.11** Control de registros

**8.7.11.1** Deben establecer y mantener procedimientos para la identificación, la recopilación, la codificación, el acceso, el archivo, el almacenamiento, el mantenimiento y la disposición de los registros de la calidad y los registros técnicos. Los registros de la calidad deben incluir los informes de las auditorías internas y de las revisiones por la dirección, así como los registros de las acciones correctivas y preventivas.

**8.7.11.2** Todos los registros deben ser legibles y se deben almacenar y conservar de modo que sean fácilmente recuperables en un sitio seguro y en confidencialidad.

**8.7.11.3** Deben tener procedimientos para proteger y salvaguardar los registros almacenados electrónicamente y para prevenir el acceso no autorizado o la modificación de dichos registros.

**8.7.11.4** Deben conservar, por un periodo de 5 años, los registros de las observaciones originales, de los datos derivados y de la información generada durante el estudio.

**8.7.11.5** Cuando ocurran errores en los registros, cada error debe ser tachado, no debe ser borrado, hecho ilegible, ni eliminado, y el valor correcto debe ser escrito al margen. Todas estas alteraciones a los registros deben ser firmadas por la persona que hace la corrección, y cuando aplique, autorizada por el responsable de aseguramiento de calidad. En el caso de los registros guardados electrónicamente, se deben tomar medidas similares para evitar pérdida o cambio de los datos originales.

#### **8.7.12 Auditorías internas**

**8.7.12.1** Deben efectuar auditorías internas de acuerdo a su procedimiento. Deben realizar un programa de auditoría interna el cual debe considerar todos los elementos del sistema de gestión de calidad, incluidas las actividades operativas para la realización de los estudios. Es el responsable de gestión de calidad quien debe planificar y organizar las auditorías según lo establecido en el calendario, el programa y lo solicitado por la dirección. Tales auditorías deben ser efectuadas por personal formado y calificado, quien será independiente de la actividad a ser auditada.

**8.7.12.2** El ciclo de la auditoría interna debe ser completado en un año.

**8.7.12.3** La auditoría de seguimiento debe verificar y registrar la implementación y eficacia de las acciones correctivas tomadas.

#### **8.7.13 Revisiones por la dirección**

**8.7.13.1** La dirección, debe efectuar periódicamente de acuerdo a su procedimiento, una revisión del sistema de gestión, el cumplimiento de la normativa y de las actividades operativas.

**8.7.13.2** La frecuencia para efectuar la revisión por la dirección es como mínimo una vez al año.

**8.7.13.3** Se deben documentar los resultados de las revisiones por la dirección y las acciones que surjan de ellos. La dirección debe asegurarse de que esas acciones sean realizadas dentro de un plazo establecido.

#### **8.7.14 Personal**

**8.7.14.1** Deben disponer de personal que esté bajo contrato con él. Cuando utilice personal de apoyo, deben asegurarse de que dicho personal sea supervisado, que sea competente, y que trabaje de acuerdo con el sistema de gestión.

**8.7.14.2** Deben tener una política y procedimientos para identificar las necesidades de formación del personal y para proporcionarla.

**8.7.14.3** El programa de capacitación debe ser pertinente a las actividades a desarrollar. Se debe evaluar la eficacia de la capacitación recibida y conservar las constancias respectivas.

**8.7.14.4** El personal debe estar calificado para su puesto sobre la base de una formación académica, experiencia y habilidades demostradas en el campo de las actividades que va a desarrollar y cumplir con un período de inducción al puesto y ser capacitado para el desempeño de sus funciones y no debe ejecutar ninguna actividad para la que no fue previamente capacitado.

**8.7.14.5** Debe existir el número suficiente de personal para realizar apropiadamente cada estudio, así como personal competente que pueda sustituirlo en caso necesario.

**8.7.14.6** Deben contar con:

**8.7.14.6.1** Responsable de Aseguramiento de Calidad, el cual debe ser un profesional titulado, del área química biológica o de la salud, con el entrenamiento y experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades en sistemas de gestión de calidad, regulación sanitaria y realización de pruebas preclínicas, clínicas y analíticas (según aplique) e independiente de la operación del estudio. Las funciones son las siguientes:

**8.7.14.6.1.1** Autorizar los protocolos e informes finales.

**8.7.14.6.1.2** Elaborar en tiempo y forma un informe de aseguramiento de calidad del estudio (el cual debe presentar las desviaciones al mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema), el cual se entrega a la dirección del tercero autorizado para que en conjunto se establezcan las acciones que favorezcan la mejora continua.

**8.7.14.6.1.3** Verificar que se cumple en tiempo y forma con el programa de mantenimiento verificación y/o calibración de equipos e instrumentos.

**8.7.14.6.1.4** Asegurar el resguardo de la documentación del sistema, así como del expediente o archivo maestro de los estudios.

**8.7.14.6.1.5** Supervisar de manera sistemática la operación del estudio.

**8.7.14.6.1.6** Verificar los procesos, registros, documentos, y actividades los cuales deben de cumplir con los requisitos de calidad establecidos, y esta normativa.

**8.7.14.6.1.7** Verificar que se cumple con las Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio.

**8.7.14.6.2** Un responsable de Gestión de Calidad, el cual debe tener definida la responsabilidad y la autoridad para asegurarse de que el sistema de gestión relativo a la calidad será implementado y respetado en todo momento, debe tener acceso directo al nivel directivo en el cual se toman decisiones sobre la política y los recursos de la organización.

**8.7.14.6.3** Deben contar con un Responsable sanitario el cual debe cumplir las obligaciones que señalan la Ley General de Salud y sus reglamentos y demás disposiciones aplicables.

#### **8.7.15 Instalaciones y condiciones ambientales**

**8.7.15.1** En caso de emplear instalaciones externas de otras instituciones (hospitalarias, institutos, universidades, etc.) previa autorización de COFEPRIS, se deben establecer los convenios correspondientes y asegurar que el Sistema de Gestión de Calidad cubre las actividades realizadas fuera de las instalaciones autorizadas.

**8.7.15.2** Los espacios deben ser adecuados para las funciones que en ellos se desempeñen y se deben encontrar en buen estado de conservación.

**8.7.15.3** El acceso de personas a las áreas operativas deben estar controladas.

**8.7.15.4** Deben contar con una fuente de energía eléctrica de emergencia, en operación y con registros del mantenimiento.

**8.7.15.5** Las instalaciones y condiciones ambientales deben de asegurar el bienestar, la protección y la seguridad de los sujetos de estudio, del personal y de los animales empleados en los estudios preclínicos.

**8.7.15.6** Deben contar con un área de tránsito confinada y restringida, para residuos químicos y biológicos infecciosos de acuerdo a la normatividad vigente.

**8.7.15.7** El área para el almacenamiento de los medicamentos de prueba y de referencia, debe ser de acceso exclusivo al personal autorizado y contar con condiciones controladas de temperatura, humedad y luz. Se debe llevar control y registros continuos de temperatura y tener un sistema de soporte en caso de contingencia. El área con ultracongelador debe contar con la calificación respectiva del equipo.

#### **8.7.16 Equipo e Instrumentos**

**8.7.16.1** Contar con los equipos calificados e instrumentos calibrados y consumibles para que se realicen correctamente las pruebas y análisis.

**8.7.16.2** Se debe contar con un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.

**8.7.16.3** En caso de sistemas híbridos se debe contar con un protocolo de calificación que evalúe el acople de cada uno de los equipos que forman parte del sistema, así como del software que los integra.

**8.7.16.4** Tener instructivos o procedimientos, así como manuales de operación para el servicio del equipo.

**8.7.16.5** Contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure su identificación, servicios de limpieza, verificación, calibración y calificación, así como un mantenimiento preventivo y correctivo de acuerdo con un programa establecido.

**8.7.16.6** Se deben conservar en forma de historial los registros de: mantenimiento preventivo, correctivo, calificación, limpieza, calibración y verificación.

**8.7.16.7** Se debe contar con procedimientos para el manejo de contingencias por fallas en el equipo.

#### **8.7.17 Materiales, Reactivos y Consumibles**

**8.7.17.1** Se debe llevar un inventario de materiales, reactivos y consumibles.

**8.7.17.2** Los materiales de referencia empleados (marco de pesas, termómetros etc.) deben contar con un certificado de calibración y trazabilidad.

**8.7.17.3** Las sustancias de referencia empleadas deben contar con un certificado de análisis, trazabilidad, balance, estar vigentes y almacenadas bajo condiciones indicadas y controladas.

#### **8.7.18 Seguridad**

**8.7.18.1** Contar con una Comisión de Higiene y Seguridad así como con los procedimientos y Manuales respectivos, de acuerdo a la normatividad aplicable.

**8.7.18.2** Contar con rutas de evacuación señalizadas y salidas de emergencia claramente identificadas y zona de seguridad (punto de reunión).

**8.7.18.3** Contar con un programa de mantenimiento para los equipos de seguridad.

**8.7.18.4** Contar con un programa de cursos de adiestramiento en primeros auxilios, manejo y uso de extinguidores, simulacros y evacuación del personal, los cuales deben ser impartidos por personal competente.

**8.7.18.5** El personal debe disponer de los materiales y el equipo de seguridad necesario para realizar su trabajo (bata, zapatos cerrados con suela de goma, lentes, mascarilla, mandiles, guantes o los que apliquen).

**8.7.18.6** El personal debe disponer de los procedimientos, materiales y el equipo de seguridad apropiados para prevenir la contaminación durante el manejo, transporte y desecho de muestras biológicas.

**8.7.18.7** Debe contar con los dispositivos inherentes a los riesgos de incendios, explosión y otros que puedan originarse así como de contingencias médicas.

**8.7.18.8** En caso de manejar fuentes radioactivas durante las pruebas y análisis, se debe implementar y vigilar las medidas de seguridad radiológica y física establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**8.7.19** Manejo de muestras y residuos químicos–biológicos potencialmente infecciosos

**8.7.19.1** Las muestras biológicas deben manejarse de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo referente a la bioseguridad de las investigaciones y de acuerdo a la normatividad vigente.

**8.7.19.2** El manejo de residuos químicos y biológicos se debe realizar conforme a las Normas Oficiales Mexicanas vigentes.

**8.7.19.3** Todo el personal involucrado en el manejo de muestras debe conocer las propiedades de éstas para que su manejo, almacén, transporten y desecho sea el apropiado contando con los PNO establecidos para ello.

**8.7.19.4** Se debe contar con los servicios de empresas autorizadas para el desecho final de los residuos peligrosos químicos y biológicos.

## **9. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta norma oficial mexicana de emergencia concuerda parcialmente con la siguiente norma:

**9.1** ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. (Nov. 2000)

## **10. Bibliografía**

**10.1** Ley General de Salud.

**10.2** Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

**10.3** Reglamento de Insumos para la Salud.

**10.4** Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**10.5** Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

**10.6** Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

**10.7** ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals.

**10.8** Declaración de Helsinki.

**10.9** FDA/CDER Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft, June 1998).

**10.10** ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Feb. 2003).

**10.11** ICH Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms (Nov. 1996).

**10.12** ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002).

**10.13** ICH5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.

## **11. Observancia de la norma**

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma Oficial Mexicana de Emergencia corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

## **12. Vigencia**

Esta Norma tendrá una vigencia de seis meses, contados a partir del día siguiente a aquel en que se publique en el Diario Oficial de la Federación, término que podrá ser prorrogado por una sola vez, por seis meses más conforme a lo previsto por el artículo 48 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 10 de septiembre de 2012.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

**Apéndice Normativo A. Formatos de Protocolo Clínico para estudios de Biocomparabilidad****A.1 Formatos de Protocolo para estudios de Biocomparabilidad.** Los cuales podrán ser:

- A.1.1** Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica Dosis única Creciente.
- A.1.2** Estudios de Biocomparabilidad Fase IA Seguridad Clínica y de PK/PD.
- A.1.3** Estudios de Biocomparabilidad Fase III: Equivalencia Terapéutica y Seguridad Clínica.

**A.2 Los protocolos deben de contener como mínimo lo siguiente:****A.2.1 Información General:****A.2.1.1** Página frontal con:

- A.2.1.1.1** El Título del protocolo de estudio.
- A.2.1.1.2** Fecha de autorización de protocolo por el Comité de ética en Investigación.
- A.2.1.1.3** Número de identificación del protocolo de estudio.
- A.2.1.1.4** Nombre del producto biotecnológico de prueba y de referencia.
- A.2.1.1.5** Nombre, dirección y firma de las Unidades Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias involucradas.
- A.2.1.1.6** Nombre, dirección, y firma del patrocinador (o de su representante).
- A.2.1.1.7** Nombre y Firma del Responsable Sanitario.
- A.2.1.1.8** Nombre, firma dirección y teléfono del Investigador Principal.
- A.2.1.1.9** Nombre y firma del Coordinador del estudio Clínico.
- A.2.1.1.10** Nombre y firma del Subinvestigador Clínico.
- A.2.1.1.11** Nombre y firma del Responsable de Aseguramiento de Calidad y Monitor Clínico de Calidad.
- A.2.1.1.12** Nombre y firma del Estadista.
- A.2.1.1.13** Nombre y dirección de la institución médica u hospital que bajo convenio participe en el estudio, sí aplica.
- A.2.1.1.14** Nombre y dirección del o los laboratorios clínicos que realicen las pruebas clínicas y de gabinete.
- A.2.1.1.15** Tabla de contenido.

**A.2.2 Antecedentes**

**A.2.2.1** Debe incluir una descripción del producto biotecnológico de prueba y de referencia, así como de la información obtenida del estudio preclínico previo, como: inmunogenicidad, eficacia en modelos preclínicos; cuando aplique, farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) y otros datos que sean relevantes para el estudio.

**A.2.2.2** Referencias en la literatura y toda información que sea relevante para el estudio.

**A.2.3 Objetivo(s)**

Se debe señalar una breve descripción del (los) objetivo de acuerdo al tipo de estudio.

**A.2.4 Diseño experimental.****A.2.5 Selección de los sujetos**

**A.2.5.1** Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión, de exclusión, de eliminación, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios sanos o enfermos, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete.

**A.2.5.2** Debe establecerse el género de los participantes y su justificación.

**A.2.5.3** Incluir una descripción de los criterios para reemplazo, terminación o discontinuación de los sujetos, suspensión parcial del estudio o el estudio completo.

**A.2.5.4** Retiro y reemplazo de voluntarios.

**A.2.5.4.1** Incluir una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio, y en su caso, deben incluirse también los procedimientos para reemplazarlos.

**A.2.5.5** Seguimiento de los sujetos al concluir el estudio (sí aplica).

**A.2.6 Procedimientos del estudio**

**A.2.6.1** Describir los procedimientos que se realicen a los voluntarios durante el estudio, el programa y horario en que se efectúen, así como el horario de los tiempos de muestreo y/o evaluación clínica.

**A.2.6.2** Evaluación de la farmacocinética/farmacodinamia.

**A.2.6.3** Especificar los parámetros de biocomparabilidad.

**A.2.6.4** Métodos y tiempos de muestreo, registros y análisis de las variables de biocomparabilidad.

**A.2.6.5** Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

**A.2.7 Análisis estadístico**

**A.2.7.1** Incluir una descripción de los métodos estadísticos a emplearse.

**A.2.7.2** Número de sujetos que se planea incluir en el estudio. Justificación y/o cálculo del tamaño de muestra, incluyendo la consideración de la potencia (P) del estudio.

**A.2.7.3** Nivel de significancia.

**A.2.7.4** Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original. Cualquier desviación del plan estadístico original, debe ser descrita y justificada en el protocolo y/o en el informe final.

**A.2.7.5** Descripción de los sujetos que serán incluidos en el análisis estadístico (por ejemplo, todos los aleatorizados, todos los que recibieron una dosis).

**A.2.8 Eventos adversos**

**A.2.8.1** Se deben describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.

**A.2.9 Documentación anexa al protocolo**

**A.2.9.1** Monografía del investigador.

**A.2.9.2** Formas de reporte de casos. Deben incluir la descripción y las instrucciones para consignar los datos. Anexar formato y las instrucciones para su llenado.

**A.2.9.3** Carta de consentimiento informado. Anexar un formato para obtener el consentimiento, que esté de acuerdo con lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y las Buenas Prácticas Clínicas.

**A.2.9.4** Lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

**Apéndice Normativo B. Formatos de Protocolo Preclínico****B.1 Los formatos de Protocolo preclínico deben incluir como mínimo:**

**B.1.1** Estudios comparativos de farmacodinamia in vitro.

**B.1.2** Estudios comparativos de farmacodinamia in vivo en modelo(s) de animal(es) pertinente(s), si es que se tiene una especie relevante.

**B.1.3** Estudio(s) comparativo(s) preclínico(s) de toxicidad en especie(s) pertinente(s).

**B.1.4** También debe compararse la toxicinética e inmunicidad animal.

**B.1.5** Tolerancia local, si corresponde.

**B.2 Los protocolos deben de contener como mínimo lo siguiente:****B.2.1 Información General**

**B.2.1.1** Página Frontal:

**B.2.1.1.1** El Título del protocolo de estudio.

**B.2.1.1.2** Fecha de autorización de protocolo por el Comité de ética en Investigación.

**B.2.1.1.3** Número de identificación del protocolo de estudio.

**B.2.1.1.4** Nombre del producto biotecnológico de prueba y de referencia.

**B.2.1.1.5** Nombre, dirección y firma de los solicitantes de registro sanitario de medicamentos biotecnológicos las Unidades Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias involucradas.

**B.2.1.1.6** Nombre, dirección, y firma del patrocinador (o de su representante).

**B.2.1.1.7** Nombre y Firma del Responsable Sanitario.

**B.2.1.1.8** Nombre, firma dirección y teléfono del Investigador Principal

**B.2.1.1.9** Nombre y firma del Coordinador del estudio Clínico (cuando aplique).

**B.2.1.1.10** Nombre y firma del Subinvestigador Clínico (cuando aplique).

**B.2.1.1.11** Nombre y firma del Responsable de Aseguramiento de Calidad y Monitor Clínico de Calidad.

**B.2.1.1.12** Nombre y firma del Estadista.

**B.2.1.1.13** Nombre y dirección de la institución médica u hospital que bajo convenio participe en el estudio (cuando aplique).

**B.2.1.1.14** Nombre y dirección del o los laboratorios clínicos que realicen las pruebas clínicas y de gabinete (cuando aplique).

**B.2.1.1.15** Tabla de contenido.



**B.2.2 Antecedentes:**

**B.2.2.1** Debe incluir una descripción del producto biotecnológico de prueba y de referencia y otros datos que sean relevantes para el estudio.

**B.2.2.2** Referencias en la literatura y toda información que sea relevante para el estudio.

**B.2.3 Objetivo(s):**

**B.2.3.1** Se debe señalar una breve descripción del (los) objetivo de acuerdo al tipo de estudio.

**B.2.4 Diseño experimental.** La descripción del diseño del estudio debe incluir al menos:

**B.2.4.1** Tipo de estudio.

**B.2.4.2** Definir las variables a determinar durante el estudio: farmacocinéticas, farmacodinámicas y de toxicidad.

**B.2.4.3** Descripción del tipo/diseño del estudio a conducirse y un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio.

**B.2.4.4** Descripción del racional del diseño y sustentación bibliográfica.

**B.2.4.5** Descripción de las medidas a tomar para minimizar /evitar el sesgo, incluyendo:

**B.2.4.5.1** Aleatorización

**B.2.4.5.2** Cegado.

**B.2.4.6** Descripción de los productos biotecnológicos del estudio, las dosis y el régimen de dosificación en estudio.

**B.2.4.7** Incluir el tiempo de duración del estudio o de los modelos empleados.

**B.2.4.8** Debe realizarse una descripción acorde con las Buenas Prácticas Clínicas, de la manera en que los productos biotecnológicos se administran en los animales o en los ensayos in vitro, así como de códigos, etiquetado, almacenamiento (cadena de frío), retención y resguardo de muestras de producto biotecnológico, farmacodinamia o estudios de inmunogenicidad.

**B.2.5 Selección de la especie****B.2.6 Procedimientos de los modelos del estudio (in vitro o in vivo)**

**B.2.6.1** Identificación de la(s) especie y/o el modelo(s) a emplear.

**B.2.6.2** Evaluación de la toxicidad, farmacocinética/farmacodinamia.

**B.2.6.3** Especificar los parámetros de biocomparabilidad.

**B.2.6.4** Métodos y tiempos de muestreo, registros y análisis de las variables de biocomparabilidad.

**B.2.6.5** Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

**B.2.7 Análisis estadístico**

**B.2.7.1** Incluir una descripción de los métodos estadísticos a emplearse.

**B.2.7.2** Número de sujetos que se planea incluir en el estudio. Justificación y/o cálculo del tamaño de muestra, incluyendo la consideración de la potencia (P) del estudio.

**B.2.7.3** Nivel de significancia.

**B.2.7.4** Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico original. Cualquier desviación del plan estadístico original, debe ser descrita y justificada en el protocolo y/o en el informe final.

**B.2.7.5** Descripción de los sujetos que serán incluidos en el análisis estadístico (por ejemplo, todos los aleatorizados, todos los que recibieron una dosis).

**B.2.8 Eventos adversos**

**B.2.8.1** Se deben describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.

**B.2.9 Documentación anexa al protocolo**

**B.2.9.1** Lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

**B.2.9.2** Bibliografía.

---

