



Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

**Dr. Alejandro Gaviria Uribe**  
**Ministro de Salud y Protección Social**  
**Carrera 13, nº 32-76 Bogotá (Colombia)**

## PRONUNCIAMIENTO

Acerca de;

**Tercer Borrador "Decreto Biotecnológicos" del 21 de enero de 2013**  
**Ministerio de Salud y Protección Social (República de Colombia)**

*Fernando de Mora, PhD, MBA*

Profesor de Farmacología / Universidad Autónoma de Barcelona (España)  
 fernando.demora@uab.cat

20 de febrero de 2013

En mi condición de Profesor de Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona (España), de cuyo Dpto. de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología de la Facultad de Medicina fui Director entre 2005 y 2011, y dado que parte de mi actividad profesional la desarrollo como Consultor Académico sobre aspectos científicos y regulatorios de medicamentos biosimilares, me permito hacerle llegar este Pronunciamento. Lo hago con el objetivo de compartir mi opinión acerca del "Tercer borrador del Decreto Biotecnológicos" de 21 de enero de 2013, al hilo de mi participación como ponente el pasado 20 de abril (2012) en Bogotá en el "Segundo Foro de Innovación y Desarrollo Biofarmacéutico" organizado por AFIDRO en el que se debatió esta cuestión.

### PREMISAS

*Tras haber leído con detenimiento el documento en discusión, respetuosamente recojo a continuación comentarios y dudas, en el bien entendido de que:*

- Lo hago como Consultor Académico experto, pero sin vinculación contractual con Agencia Reguladora alguna, ni empleado actualmente, o en el pasado, de la industria biofarmacéutica
- Trabajo o he trabajado como investigador, ponente y/o consultor con diversos laboratorios farmacéuticos, algunos de ellos del sector biotecnológico
- A efectos de valoración del Decreto, tomo como referencia la regulación europea emitida por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), pionera en establecer legislación y directrices sobre medicamentos biosimilares y espejo en esta materia para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de agencias de regiones geográficas con una regulación avanzada

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL



Destino: 1000 MINISTERIO DE SAL - Rem: UNIVERSIDAD AUTONO  
 Radicado No: 201342300224282  
 Folios: 6 Anexos: Copias: 0  
 2013-02-19 14:22 Cód verif: a71d2





## 1. COMENTARIOS DE CARÁCTER GENERAL

### 1.1. Una reglamentación necesaria

- Vaya por delante mi reconocimiento al esfuerzo que está realizando el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia a través de INVIMA al reconocer legalmente **(a)** la singularidad de los medicamentos biológicos (i.e. las diferencias en su producción, estructura y complejidad funcional respecto a los medicamentos de síntesis química) como se recoge en los *Considerandos* que anteceden al borrador del Decreto, y **(b)** la necesidad de que INVIMA disponga de un recorrido regulatorio específico para productos farmacéuticos biológicos que se presenten para registro como equivalentes de medicamentos comercializados (ya fuera de patente).
- Es necesario que otros organismos de distintos países se unan a iniciativas similares y cabe destacar que dicho esfuerzo tiene por fin último la máxima garantía de seguridad para los pacientes (conciérne a la Salud Pública).
- Por ello preocupan al autor de este escrito ciertas imprecisiones en el redactado del borrador del Decreto y carencias que dan cabida a una interpretación excesiva y que podrían poner en riesgo la rigurosidad en los criterios de autorización y por lo tanto la seguridad de los productos biológicos aprobados a su amparo.
- No quedan claras definiciones que son muy relevantes al acometer una legislación sobre productos biológicos similares. Es importante por ejemplo dar una definición muy clara de Producto Biológico Similar o de Producto Bioterapéutico Similar. Precisamente el no haber dispuesto de claridad a este respecto ha creado confusión en la "comunidad sanitaria" mundial y ha dejado que se tomaran por biosimilares a productos que no lo son. Creo que a este respecto se pueden adoptar las definiciones de la OMS o de la EMA que han trabajado notablemente sobre ello.

### 1.2. Guía "Recomendaciones para la evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud"

Se hace mención en el Artículo 24 del Título V del Borrador del Decreto a que "el Ministerio de Salud y Protección Social adaptará y adoptará las últimas versiones ..." de diversas Guías, entre otras la Guía de la OMS que se cita en el título de este apartado. Se trata de un aspecto clave del Decreto puesto que es la Guía la que establece con cierto detalle qué tipo de estudios serán requeridos para acreditar similaridad/comparabilidad. La Guía de la OMS a



la que se alude es sin duda una Guía muy bien elaborada, inspirada en los criterios de la EMA y por lo tanto su aplicación es altamente recomendable. Preocupa sin embargo al abajo firmante el redactado del Artículo que hace referencia a que "se adaptará" la Guía. A juicio del autor de este escrito, tanto los estudios fundamentales de comparabilidad en calidad, como aquellos estudios preclínicos y clínicos head-to-head que establece como adecuados la Guía de la OMS no deben ser modificados en los sustancial y debe prevalecer la necesidad de que los solicitantes de registro la cumplan en todos sus términos. Otra cosa es que haya adaptaciones leves según el producto de que se trate.

### 1.3. Necesidad de optimizar y acelerar su aplicación

Como Consultor Académico tengo la oportunidad de compartir actividades informativas y formativas con médicos, reguladores, farmacéuticos y representantes de la industria de diversos países que han entendido la necesidad de adoptar una legislación específica para la aprobación de productos biológicos, candidatos a biosimilar. De esa experiencia quisiera destacar 2 cuestiones clave que me permito señalar que convendría que INVIMA tuviera en cuenta:

(a) La aplicación estricta por parte de las autoridades de una normativa rigurosa respecto al registro de productos biológicos equivalentes (por ejemplo de la Guía de la OMS a la que se alude en el borrador del Decreto), obliga a una exhaustiva formación de un equipo altamente cualificado de evaluadores. No basta con que los conocimientos técnicos sean de excelencia, además conviene formarse en la manera de evaluar un dossier que proclama la comparabilidad. Esa formación no se alcanza con una o varias jornadas en las que se explique cómo se aplica una normativa rigurosa, como por ejemplo la europea. Requiere de un proceso formativo largo e intensivo al lado de expertos, de la EMA o de agencias de otras regiones de similar exigencia/criterio (EMA, FDA, Agencia Canadiense, Japón o Australia).

(b) Mientras el Decreto objeto de este escrito no haya recibido la aprobación definitiva, y los evaluadores no hayan alcanzado el grado de conocimiento que les permita optimizar la aplicación de los criterios de aprobación, o rechazo de productos biológicos, una alternativa viable es el registro por parte de INVIMA únicamente de productos biológicos autorizados por EMA, FDA, Agencia Canadiense, Japón o Australia, países o regiones con un alto grado de exigencia. Es la mejor manera de salvaguardar la seguridad de los pacientes mientras se elaboran la legislación y las Guías.

### 1.4. Garantías del dossier presentado: innecesario rehacer pruebas

Sin duda la aplicación de una normativa exigente y garantista para los pacientes acerca del registro de medicamentos biológico requiere de



recursos económicos. A juicio del abajo firmante, siempre optimizándolos eficientemente, no conviene escatimar esfuerzos cuando se trata de garantizar al máximo la seguridad. En ese orden de cosas, una fuente de ahorro es la de no reproducir pruebas innecesariamente. Ciertamente el borrador no hace alusión a ello, pero dadas las numerosas consultas que este outro ha recibido cree conveniente destacarlo. La EMA no comprueba mediante pruebas propias los datos del dossier, entre otras cosas porque no dispone de los medios para ello. Dichas re-comprobaciones, que algunas autoridades de agencias de América Latina parecen llevar a cabo no son necesarias ni aplicables y consumen excesivos recursos económicos y humanos. Debe certificarse que el dossier procede de un laboratorio debidamente acreditado y con la firma pertinente del Director Técnico.

## **2. COMENTARIOS ESPECÍFICOS**

*Se recogen en esta sección algunos de los comentario que el autor estima esenciales sin menoscabo de que pueda haber otras áreas que susciten dudas y que pudieran también ser objeto de revisión.*

### **2.1. Título I: Disposiciones Generales / Artículo 2: Definiciones**

**(a)** En la definición de *Ejercicio de Comparabilidad* conviene recoger que dicho ejercicio no puede realizarse comparando los resultados de los estudios llevados a cabo con el producto cuyo registro se solicita con datos publicados del producto de referencia. Deben ser, por defecto, estudios en los que el laboratorio analiza ambos productos en paralelo. Esta es la base de un buen ejercicio de comparabilidad según la EMA y según la OMS.

**(b)** En la definición de Medicamento de Referencia convendría aclarar qué se entiende por "agencia de alta vigilancia sanitaria"...Mi sugerencia es que se especifique aquellas que son más garantitas para la seguridad del paciente (EMA, FDA, Japón, Canadá, Australia). Por otro lado es imprescindible que el producto de referencia sea un producto innovador (i.e. original).

### **2.2. Artículos 4 a 7: acerca de las rutas para la evaluación farmacológica**

**a)** Se establecen 3 rutas (Expediente Completo / Comparabilidad / Abreviada)

- El concepto de medicamento biosimilar o, como lo denomina la OMS, medicamento bioterapéutico similar, por su propia definición hace referencia a una ruta en la que se compara "adecuadamente" el candidato



a similar con el producto de referencia. Por lo tanto solamente encajaría en este concepto la Ruta de Comparabilidad (más abajo en este Pronunciamento se incluyen reflexiones sobre cómo debe hacerse ese ejercicio de comparabilidad). La ruta abreviada parece abrir una ruta alternativa de menor exigencia que permitiría registrar productos sin necesidad de presentar datos propios de comparabilidad head-to-head. Esto no está alineado con las guías de la OMS y de la EMA (y muy probablemente no lo estará con la FDA) y abre una peligrosa espita que facilita el registro de productos que no hayan sido sometidos a estudios preclínicos y clínicos sistematizados de comparabilidad. A juicio del autor es una ruta cuya razón de ser es poco clara y que pone en riesgo la seguridad de los tratamientos.

**b)** Se desprende del artículo 5 que la Ruta del Expediente completo no corresponde a un producto biológico similar. Correspondería a productos innovadores no sujetos a comparabilidad en principio.

**c)** La ruta de Comparabilidad deber recoger con claridad que para productos biológicos esta comparabilidad **(a) debe realizarse head-to-head (o en paralelo)** y, **(b) debe incluir ensayos clínicos comparados en pacientes**, salvo que luego esto quede claramente sustentado en la Guía correspondiente de la OMS. Cuando se cita la fuente del producto de referencia convendría dejar claro de qué países o regiones se aceptará que proceda es producto. Debería limitarse a EMA, FDA, Canadá, Japón y Australia. Si no fuera así los pacientes se exponen a que el comparador (referencia) proceda de un país sin suficientes garantías regulatorias (ver comentario anterior respecto a la definición de producto de referencia)

### **2.3. Artículo 10**

Existen imprecisiones en el redactado del documento que no dejan claros conceptos como "Evidencia global". Este concepto, en su imprecisa definición deja excesivo margen para que a criterio del evaluador se acepten como prueba de comparabilidad datos que muy probablemente serían inaceptables en marcos regulatorios más consolidados.

Es relevante señalar en el apartado b) que en la complejidad de la molécula debe incluirse al menos el grado y perfil de glicosilación, un aspecto estructural muy relevante y decisivo para muchos medicamentos biológicos, especialmente los anticuerpos monoclonales

### **2.4. Otros aspectos que conviene recoger**

- No se alude a la intercambiabilidad (sustitución automática en el acto de la dispensación) de un biológico por otro en un mismo paciente. ¿Es factible? ¿puede el farmacéutico realizarla? ¿solo el farmacéutico de hospital? ¿se aplica a todos los biológicos? ¿puede el médico decidirla?



Todas estas son cuestiones relevantes sobre las que la EMA no se pronuncia dado que corresponde a cada Estado tomar decisiones. La práctica de sustitución automática no está por lo general permitida entre medicamentos biológicos en la UE.

- La Farmacovigilancia es un estudio clave post-comercialización que no puede sustituir en ningún caso a los estudios requeridos pre-registro. Para que esta pueda ser aplicada se requiere de un sistema de comunicación eficiente entre los médicos prescriptores, los laboratorios y las autoridades. El Ministerio de Salud debe garantizar la fluidez y optimización de esa comunicación y debe garantizar la trazabilidad (prescripción por marca). (artículo 31)
- Convendría que todas las Guías que se citan (artículos 24 y 25) estuvieran al alcance de los expertos para que pudieran hacer aportaciones que pudieran ser relevantes. Las Guías son los instrumentos de trabajo para los laboratorios, y su redactado final incidirá directamente en la seguridad de los productos que se aprueben a su amparo. Deben ser totalmente transparentes previo a su adopción formal.

Fredy Bernal  
cc 79005096  
cu 72 N 5-83  
TL 3 264270.