

COPIA



Doctor  
**Alejandro Gaviria Uribe**  
Ministro de Salud y Protección Social  
Carrera 13 No. 32-76  
Ciudad



Bogotá, 4 de febrero de 2013

**Asunto:** Observaciones al tercer proyecto de Decreto por el cual se “reglamenta para propósitos del registro sanitario, el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones”

Respetado Ministro,

Cordial Saludo,

En atención a la invitación hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social a que se realicen observaciones al tercer proyecto de Decreto de reglamentación de Registro Sanitario de los productos de origen biológico ponemos nuevamente a consideración del grupo técnico de trabajo del Ministerio los comentarios y observaciones que se encuentran en documento adjunto.

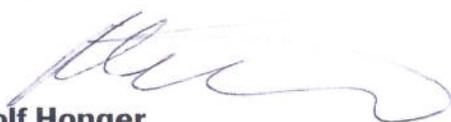
Ponemos de presente, que las observaciones hechas en el primer y segundo borrador no fueron tenidas en cuenta, tales como la unificación de requisitos básicos para la evaluación del medicamento por parte de la Comisión Revisora, y la inclusión como requisito obligatorio de la comparación cabeza a cabeza de los estudios en los productos biosimilares.

Reiteramos, que las anteriores observaciones las consideramos de suma importancia, por cuanto con ellas se garantiza la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos de origen biológico, y en consecuencia la salud de los pacientes.

En este sentido, Productos Roche S.A. con el ánimo de contribuir a que en Colombia se garantice la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos que se comercialicen en el país, solicita respetuosamente se tengan en cuenta las presentes observaciones.

Cordialmente,

**Productos Roche S.A.**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Rolf Honger", written over a light blue horizontal line.

**Rolf Honger**  
**Representante Legal**

C.C      Secretaria Privada de la Presidencia de la República  
          Secretaria Jurídica de la Presidencia de la República  
          Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA

Doctor  
**Alejandro Gaviria Uribe**  
Ministro de Salud y Protección Social  
Carrera 13 No. 32-76  
Ciudad

Bogotá, 4 de febrero de 2013

**Asunto:** Observaciones al tercer proyecto de Decreto por el cual se *“reglamenta para propósitos del registro sanitario, el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones”*

Respetado Ministro,

En atención a la nueva invitación hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social a que se realicen observaciones al tercer proyecto de Decreto que reglamenta el registro sanitario de los productos biológicos ponemos a consideración del grupo técnico de trabajo del Ministerio las presentes consideraciones generales y específicas.

En este sentido y con el mayor respeto, ponemos de presente, que las observaciones hechas en el primer y segundo borrador no fueron tenidas en cuenta, tales como la unificación de los requisitos básicos y complementarios de la evaluación del medicamento por parte de la Comisión Revisora, la modificación de las definiciones de acuerdo a lo establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la inclusión como requisito obligatorio de la comparación cabeza a cabeza de los estudios en los productos biosimilares.

Las anteriores observaciones las consideramos de suma importancia, por cuanto con ellas se garantiza la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos de origen biológico, y en consecuencia la salud de los pacientes.

Sin embargo, nuevamente ponemos a consideración del Grupo Técnico los siguientes comentarios:

### **I. Consideraciones generales**

i) El tercer proyecto de Decreto incluye algunas modificaciones a los dos proyectos previos, sin embargo, debe considerarse que estas modificaciones nuevamente no establecen los aspectos más importantes para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los productos biotecnológicos ni la seguridad de los pacientes, tal como son:

- Obligatoriedad de presentación de estudios preclínicos y clínicos con el producto propio y por cada indicación, para la evaluación de la Comisión Revisora del INVIMA.
- Obligatoriedad de presentación de estudios de comparabilidad cabeza a cabeza, para la evaluación de la Comisión Revisora del INVIMA.

ii) Nuevamente el tercer proyecto de Decreto permite que en distintas guías se realice una reglamentación posterior de elementos fundamentales que deben ser regulados previamente. Frente a este punto, indicamos que los aspectos que regularían las guías son fundamentales en el otorgamiento de Registros Sanitarios, y que afecta en gran medida una revisión integral y suficiente de la información. Por lo tanto no consideramos acertado que los siguientes aspectos sean regulados a través de guías en una posterior oportunidad.

- Estándares de pruebas de inmunogenicidad
- Plan de gestión del riesgo
- Pruebas de estabilidad

iii) Si bien en el presente proyecto (Inciso 3 del Artículo 6) se indica que se seguirá en algunos casos las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el proyecto no se incorpora realmente y de forma integral los estándares internacionales de calidad solicitados por el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011. Sí se incorporarán de forma integral estándares internacionales, no existirían tres rutas diferenciadoras de solicitud de evaluación farmacológica, sino que existiría una sola ruta para obtener la aprobación. Debe aclararse que cuando el proyecto se refiere a los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es para decir que en ausencia de algunos aspectos en la regulación y mientras se regulan aspectos como la inmunogenicidad, se tomarán las guías de la OMS, siempre y cuando no riñan con lo expresado en el borrador de decreto. Es decir no hay aplicación directa de los estándares internacionales.

iv) Reiteramos que con este tercer proyecto se mantiene el alto riesgo para la salud de los pacientes, ya que sobre todos los medicamentos biotecnológicos no se realiza un estricto análisis de los estudios que soportan la seguridad, calidad y eficacia. No es cierto que a través de distintas rutas de evaluación pueda demostrarse seguridad, eficacia y calidad, más aún cuando los criterios de evidencia global y complejidad molecular no son determinables. Además, consideramos relevante que la decisión de la toma de la ruta a tomar sea establecida previamente en la norma, y no sea tomada a discreción de los evaluadores o solicitantes.

## **II. Consideraciones específicas**

### **1. Título I. Disposiciones Generales**

#### **1.1. Definiciones. Artículo 2 del proyecto de Decreto**

Las definiciones incluidas en el tercer proyecto no cumplen con las adoptadas internacionalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su documento “Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares”, documento de referencia a nivel internacional, y que será

adoptado por el proyecto Decreto tal como se establece en el artículo 24. Además de lo anterior, se han omitido varias definiciones de términos que posteriormente aparecen mencionados en el proyecto de legislación y resultan de suma importancia, como por ejemplo; que es un medicamento de referencia, que es un biosimilar o que es inmunogenicidad.

1.1.1. Nuevamente y para referencia del grupo técnico asesor se proponen las siguientes definiciones:

- a) Medicamento de referencia. El tercer proyecto establece que es aquel producto que ha sido autorizado por el INVIMA u otra agencia de alta vigilancia sanitaria internacional. Sin embargo, al no establecerse claramente cuáles serán las agencias internacionales de referencia, la anterior definición a la subjetividad cuando existe una alta vigilancia sanitaria. Por lo anterior, proponemos que se omita que existan autoridades sanitarias internacionales de referencia.

Proponemos que de acuerdo a la OMS la definición sea la siguiente:

*“Medicamento de referencia: Un producto bioterapéutico de referencia es usado como elemento de comparación para los estudios de comparabilidad **cabeza a cabeza** con productos bioterapéuticos similares con el fin de mostrar la similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Sólo un producto de referencia es el que ha sido autorizado **por el INVIMA** con base en un expediente de registro completo y puede servir como Producto Bioterapéutico de Referencia.”*

- b) Ejercicio de comparabilidad: El tercer proyecto repite la definición del primer y segundo proyecto, en este sentido se propone el siguiente texto para estar alineados con lo dispuesto con la OMS. (La definición presentada en el proyecto carece de todos los elementos técnicos citados en las guías de la OMS).

*“Ejercicio de comparabilidad: **Comparación cabeza a cabeza** de un producto bioterapéutico con un producto original autorizado por el INVIMA, con el objetivo de establecer la similitud en la calidad, seguridad y eficacia. Los productos deben ser comparados en el mismo estudio utilizando los mismos procedimientos.”*

1.1.2. El tercer proyecto eliminó la definición de “Medicamento de origen biológico sucesor” o “Biosimilar”, el cual como lo establece el documento “*Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares*”, es necesario incluirlo para establecer una correcta interpretación de los productos de origen biotecnológico. Por lo anterior, se propone la siguiente definición.

*“Medicamento Biosimilar: Un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto Bioterapéutico de referencia que ya se encuentra autorizado.”*

1.1.3. Por otro lado, reiteramos que para estar de acuerdo a lo establecido por el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, que obliga que la norma de productos biológicos este de acuerdo a las normas internacionales, se propone al Grupo Técnico del Ministerio que se incluya la siguiente definición, la cual se omitió nuevamente en este tercer proyecto.

- i) Comparación cabeza a cabeza: *“Directa comparación de las propiedades de los productos bioterapéutico similares con los productos bioterapéutico de referencia en el mismo estudio.”*

## **2. Título II. Evaluación Farmacológica de Medicamentos Biológicos**

### **2.1. Artículo 3. Evaluación farmacológica**

En este artículo se establece que se iniciará una evaluación farmacológica del producto, y para ello se allegará información que indique la: eficacia, seguridad, dosificación, indicaciones, contraindicaciones, interacciones, advertencias, relación riesgo beneficio, efectos adversos, inmunogenicidad, farmacocinética, condiciones de comercialización y restricciones especiales.

Consideramos que las características antes mencionadas solamente pueden soportarse con los estudios pre-clínicos y clínicos del producto. Sin embargo, como se verá más adelante, si la evaluación farmacológica se estudia a través de tres distintas rutas, por cuanto si se quiere establecer desde un principio seguridad, calidad y eficacia, ello solo se logra con los correspondientes estudios preclínicos y clínicos que lo demuestren, a través de una única ruta de estudio, es decir a través del estudio completo del expediente.

Por otro lado, encontramos que se incluyó como atributo la relación riesgo beneficio que debe tener el medicamento, y en atención a que este atributo puede ser objeto de varias interpretaciones, solicitamos que sea establecido en el texto del producto cuando se entiende por relación riesgo beneficio, y se defina cuando existe mayor riesgo que beneficio en la aplicación de un medicamento.

### **2.2. Artículo 4. Rutas para la evaluación farmacológica de medicamentos biológicos**

El Grupo Técnico del Ministerio nuevamente hizo cambios a la denominación de los requisitos y modificó los nombres de las formas de evaluación de los productos. Sin embargo, sólo existió un cambio formal en la denominación y no en la sustancia de los artículos, y se determinó que se haría una evaluación farmacológica del producto de acuerdo a tres posibles rutas: expediente completo, comparabilidad, y abreviada.

Se reitera que hacer una diferencia de las formas de evaluación de una misma clase de producto de origen biológico, no es un procedimiento adecuado para llegar a establecer la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biológico, por cuanto a todos los medicamentos deben tener un único trámite de verificación, el cual debe ser completo y donde se exijan los estudios pre clínicos y clínicos del producto.

Sin embargo, en el evento que no se considere esta opción y se mantengan las tres rutas, solicitamos que para que se inicie a través de cualquier ruta se pida información básica que pueda demostrar calidad, seguridad y eficacia.

### **2.3. Artículo 5. Ruta del expediente completo**

Se reitera que la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento debe revisarse desde un primer momento, es decir desde la información común a las tres rutas de evaluación.

### **2.4. Artículo 6. Ruta de la comparabilidad**

Consideramos que solicitar una ruta de comparabilidad es un requisito obligatorio en el cual también debe solicitarse estudios preclínicos y clínicos. La seguridad de un medicamento biotecnológico se determina con los estudios preclínicos y clínicos del producto Biosimilar en comparación con el producto de referencia.

Tal como está redactado el artículo no se encuentra que en la ruta de comparabilidad se exijan estudios pre clínicos y clínicos sobre el producto de referencia y el biosimilar. De esta manera, ponemos a su consideración que en este artículo se aclaré que se requieren estudios cabeza a cabeza de los productos comparados.

### **2.5. Artículo 7. Ruta abreviada**

También indicamos que la evaluación abreviada tal como se establece en el proyecto de Decreto no es una ruta adecuada de evaluación porque no analiza todos los aspectos de seguridad, calidad y eficacia de un producto. Debe reiterarse que por más que exista evidencia global de un producto de origen biológico, ello no obsta para que se haga una revisión integral sobre su seguridad y eficacia. De otra parte, por el tipo de productos que se evalúan, no puede ser un argumento para aprobación la evidencia global que haya sido demostrada por un producto de referencia, ya que los productos de referencia y biosimilares son distintos. Igualmente, aclaramos que es necesario definir cuáles son los países y agencias regulatorias que serán tenidas en cuenta como aportantes de evidencia global.

### **2.6. Artículo 8. Información común a las tres rutas**

Los requisitos exigidos en este artículo no son suficientes para demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento de origen biológico.

Sí en la información común a las tres rutas no se entregan estudios preclínicos y clínicos propios y por indicación de cada medicamento, no existe suficiente evidencia sobre la valoración de los perfiles de seguridad del producto.

De esta manera, tal como está redactado el artículo no se estaría exigiendo una evaluación farmacológica que permita que la autoridad sanitaria se forme un juicio sobre la calidad, eficacia y seguridad del medicamento, lo que se hace particularmente necesario para medicamentos de origen biológico.

### **2.7. Artículo 10. Criterios para la evaluación**

Consideramos que tal como están descritos los criterios de evaluación (evidencia global y complejidad de la molécula) no son objetivos ni medibles. Por cuanto, no se sabe cuándo sobre un medicamento

se tiene o no evidencia global suficiente para que se solicite un estudio completo del producto, y también no se conoce cuando una molécula es compleja o no, es decir, cuál es el número de aminoácidos que pueden determinar su complejidad, o que dentro de su estructura química hace que revista mayor complejidad que otra. Es decir, no existen criterios para determinar cuándo una solicitud tiene evidencia global y su molécula es compleja.

Por otro lado, consideramos que no se establece si la información que determinen los criterios de evaluación debe ser aportada por el solicitante o si será solicitada por la misma Comisión Revisora.

Teniendo en cuenta lo anterior se recomienda que este artículo sea eliminado del proyecto, y se establezca un artículo único sobre información requerida. En el evento que se establezca dejar este artículo proponemos que se establezca que exista evidencia global de un producto, cuando por lo menos en tres de los países de referencia del Decreto 677 de 1995 se haya autorizado el medicamento objeto de evaluación.

## **2.8. Artículo 11. Aprobación de indicaciones / Extrapolación / Intercambiabilidad**

En este artículo se indica que la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre su seguridad y eficacia. Se aclara al Grupo Técnico que en la evaluación de un producto biotecnológico no se puede otorgar una aprobación para una indicación basado en lo que se reporta en normas farmacológicas, sino que para el caso de este tipo de productos se debe hacer estudios para cada indicación.

Por lo anterior, consideramos que el texto debe aclarar el tema relacionado con la extrapolación de indicaciones en productos Biosimilares. Por lo tanto, se propone el siguiente texto:

*“La aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre su seguridad y eficacia. Solo podrá extrapolarse indicaciones de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas, si se ha demostrado que el medicamento Biosimilar frente al medicamento de referencia cumple con las siguientes condiciones:*

- *Se ha utilizado un modelo de análisis clínico sensible, capaz de detectar posibles diferencias entre el medicamento Biosimilar y el medicamento de referencia.*
- *El mecanismo de acción clínicamente pertinente o el receptor o los receptores involucrados son los mismos.*
- *La seguridad y la inmunogenicidad del medicamento Biosimilar se han caracterizado suficientemente y no se prevé la aparición de ningún problema de seguridad exclusivo o adicional con relación a la indicación o las indicaciones extrapoladas sin que se hayan proporcionado datos clínicos referentes del medicamento Biosimilar.*
- *Si el estudio de eficacia ha empleado un diseño de no inferioridad y ha demostrado que el medicamento Biosimilar posee características de seguridad y eficacia aceptables en comparación con el medicamento de referencia, el solicitante debe justificar que estos hallazgos pueden aplicarse a las indicaciones extrapoladas.”*

## 2.9. Propuesta de información común a las tres rutas

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, se propone un artículo que unifique los requerimientos básicos y obligatorios en cada una de las tres posibles rutas. La propuesta es la siguiente:

*“Información para solicitud de evaluación farmacológica de un medicamento de origen biológico.*

*El solicitante de evaluación de un medicamento de origen biológico deberá presentar la siguiente información:*

- a) Estudios preclínicos en animales y/o cultivos celulares con el medicamento de origen biológico en evaluación, los cuales deben ser propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.**
- b) Ensayos clínicos con el medicamento de origen biológico en evaluación, los cuales deben ser propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.**
- c) Ejercicio de comparabilidad el cual debe incluir estudios preclínicos y clínicos propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.**
- d) Descripción detallada del proceso y lugar de producción.
- e) Pruebas de identidad biológica.
- f) Pruebas de caracterización fisicoquímicas.**
- g) Evaluación de actividad biológica.
- h) Pruebas de caracterización de propiedades inmunoquímicas.
- i) Evaluación de la pureza del producto.
- j) Plan de gestión de riesgo, los cuales debe ser propios del solicitante y por cada indicación del medicamento.
- k) Pruebas de estabilidad atendiendo a las guías y estándares establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social.
- l) Estudios de inmunogenicidad en seres humanos.”**

## 3. Título V. Guías

### 3.1. Artículo 24. Adopción de guías

El proyecto de Decreto establece que se adoptarán unas Guías generales y se crearán otras frente a temas relacionados con la inmunogenicidad, planes de gestión del riesgo, y estabilidad. Si bien en el proyecto de Decreto se establece que se adoptará el documento llamado: *“Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud”* de la OMS, no se entiende como se sistematizará estos parámetros con el texto del proyecto, por cuanto si se hace una revisión del documento de la OMS no existe una evaluación diferenciada de los productos que tengan origen biológico, y por lo tanto, existe una total contradicción entre los estándares internacionales de la OMS frente a lo establecido en el texto del proyecto de Decreto.

#### **4.2. Artículo 25. Elaboración de guías**

Por otro lado, no es claro establecer parámetros de referencia para posteriormente ser desarrollados en distintas Guías. Los criterios para fijar un procedimiento de revisión hacen parte esencial del trámite de evaluación del medicamento el cual debe ser regulado en la misma norma y no posteriormente, tal como lo hace en el Decreto 677 de 1995, para los medicamentos de síntesis química.

De acuerdo a lo anterior, igualmente que en el primer proyecto no existe certeza sobre qué criterios deben utilizarse para establecer el procedimiento de evaluación farmacológica de un medicamento de origen biológico, por lo que se recomienda eliminar el presente artículo, y se regule en el mismo Decreto la forma de evaluación de la inmunogenicidad, planes gestión de riesgo y estabilidad.

### **5. Título VI. Aspectos Institucionales**

#### **5.1. Artículos 27 y 28. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA**

Se establece que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA estará compuesta por miembros de reconocida trayectoria y alto nivel técnico y prestigio, y serán de dedicación exclusiva y cada uno tendrá una unidad técnica.

Al respecto, respaldamos esta posición del Ministerio de Salud y Protección Social, sin embargo, indicamos que en este artículo debe especificarse los perfiles de cada uno de los miembros de la Sala, establecer la cantidad de miembros, y establecer de forma clara los niveles educativos y de experiencia con que deben contar los miembros y sus unidades de trabajo.

Los perfiles específicos deben tener como mínimo estudios en Maestría o Doctorado en temas relacionados en Biotecnología, y que a su vez cuenten con suficiente experiencia en el ejercicio de sus respectivas profesiones.

También se recomienda que los miembros sean nombrados tal como se encuentra actualmente regulado por el Acuerdo No. 03 de 2006 del Consejo Directivo del INVIMA, a través de ternas enviadas por asociaciones científicas independientes de cualquier sesgo político, para que posteriormente sean nombrados por el Consejo Directivo del INVIMA.

### **6. Título VII. Farmacovigilancia**

#### **6.1. Artículo 31. Farmacovigilancia**

En este artículo se propone que se incluya que la información de farmacovigilancia se realice de acuerdo a cada producto y no por principio activo, por cuanto de acuerdo al proceso de fabricación de productos de origen biotecnológico un producto nunca es igual a otro, tal como puede ocurrir con los medicamentos de origen sintético. De esta manera, se recomienda que la farmacovigilancia sea establecida por producto que se comercializa.

### **III. Consideraciones finales**

Por último, y tal como se ha hecho en las anteriores invitaciones a presentar observaciones de los proyectos de Decreto, agradecemos que los comentarios allegados sean considerados para la versión final del Decreto.

De especial manera, ponemos a consideración estas observaciones con el ánimo de garantizar la protección a la salud y vida de los pacientes, que en últimas son a quienes principalmente afecta esta decisión.

Cordialmente,

**Productos Roche S.A.**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Rolf Honger", written over a faint, light blue circular stamp or watermark.

**Rolf Honger**  
**Representante Legal**