



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Farmacología
y Toxicología

DFT-173-12

Medellín, 08 de junio de 2012

Doctora
MARÍA CRISTINA BARACALDO CORTÉS
Grupo de Medicamentos e Insumos
Dirección General de Calidad de Servicios
Ministerio de Salud y Protección Social
Bogotá, D.C.

Asunto: "Registro y vigilancia de medicamentos de origen biológicos y biotecnológicos"

Estimada doctora Baracaldo:

Es mi deseo reconocer el esfuerzo por adecuar la futura normatividad sobre el tema del asunto; pero debo indicar que he notado con preocupación la escasa participación en esta segunda ronda.

Luego de revisar y analizar la segunda versión del decreto, todavía tengo algunas observaciones que le anexo y espero sean de utilidad y ayuden a abrir la discusión.

- a) **Primera Sección del decreto: “considerandos”**. La finalidad del decreto queda mejor expuesta en esta nueva versión. No obstante, sugiero que en la redacción final se corrija (resaltado en rojo en las tablas) o se analice (última columna, color azul) lo siguiente.

TEXTO ACTUAL	TEXTO PROPUESTO	JUSTIFICACIÓN
“Que en consecuencia de lo anterior, los interesados dispondrán de procesos alternativos de evaluación, así: todos los medicamentos biológicos lo activarán aportando un conjunto imprescindible de información de seguridad, eficacia y calidad la cual será evaluada con criterios explícitos; aquellos de primera entrada al país la completarán con estudios y ensayos clínicos y preclínicos propios. Los de segunda	“Que en consecuencia de lo anterior, los interesados dispondrán de procesos alternativos de evaluación, que en todo caso será activado una vez el interesado aporte un conjunto imprescindible de información de seguridad, eficacia y calidad la cual será evaluada con criterios explícitos y que puede provenir de (a) estudios y ensayos clínicos y preclínicos propios o (b) estudios completos de un ejercicio de comparabilidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los medicamentos no activan procesos de evaluación. 2. No hay razón para discriminar entre fármacos de primera entrada, segunda y sucesores, pues el único fin es que TODOS aporten información de seguridad, eficacia y calidad bajo unos criterios explícitos. 3. La frase “completarán con” en el texto actual hace suponer que la información

<p>entrada o sucesores podrán optar por allegar estudios propios y completos de un ejercicio de la comparación entre el medicamento objeto de la solicitud y uno de referencia”</p>	<p>entre el medicamento objeto de la solicitud y uno de referencia”</p>	<p>imprescindible siempre será INCOMPLETA (incluso con el innovador), contradiciendo la garantía de seguridad, eficacia y calidad.</p>
<p>“Que con el objeto de reducir al máximo el riesgo y el costo social de realizar ensayos con humanos y seres vivos, y de preservar los principios éticos en su realización cuando ellos sean necesarios, la sala evaluadora y el propio interesado dispondrán de mecanismos objetivos y transparentes para determinar a priori el proceso para probar la seguridad, eficacia y calidad del medicamento objeto de la solicitud”.</p>	<p>“Que con el objeto de reducir al máximo el riesgo, y cumpliendo con las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (resolución 8430 de 1993), la sala evaluadora y el propio interesado dispondrán de mecanismos objetivos y transparentes para determinar a priori el proceso para probar la seguridad, eficacia y calidad del medicamento objeto de la solicitud”.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respetuosamente manifiesto que NO es cierto que se reduzca el “costo social” de realizar ensayos (nada más costoso que manejar las complicaciones por no estudiar adecuadamente los productos antes de aprobación, un ejemplo podría ser las prótesis PIP), adicionalmente no es objeto de este decreto alegar sobre “los principios éticos” de la investigación pues los mismos ya están regulados hace tiempo en Colombia con la resolución 8430 de 1993. ¿de hecho, cómo se espera obtener información imprescindible si no se consideran válidos los estudios clínicos y/o preclínicos? 2. Las norma sobre investigación en salud existente, tienen varios apartados dedicados a la investigación con medicamentos. 3. De hecho, si aceptamos la norma vigente (8430/93), los Comités de Ética, podrían convertirse en una prenda adicional de garantía de la calidad de la investigación desarrollada por cada interesado para producir el acervo necesario para “activar el proceso de evaluación”

b) **Artículo 2: “definiciones”**. Aún se evita hacer referencia al tema de intercambialidad y de similaridad. Otras observaciones son:

TEXTO ACTUAL	TEXTO PROPUESTO	JUSTIFICACIÓN
<p>“Vacunas: preparaciones que contienen sustancias</p>	<p>“Vacunas: preparaciones que contienen sustancias</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. El texto propuesto en rojo se había sugerido en la

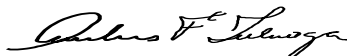
antigénicas capaces de inducir en humanos una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o los antígenos elaborados por éste. Estas preparaciones incluyen, las vacunas basadas en microorganismos atenuados, fracciones de microorganismos atenuados ó productos de microorganismos generados mediante procesos biotecnológicos”	antigénicas capaces de inducir en humanos una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o los antígenos elaborados por éste. Estas preparaciones incluyen, las vacunas basadas en microorganismos atenuados, fracciones de microorganismos atenuados, antitoxinas o toxoides , y productos de microorganismos generados mediante procesos biotecnológicos”	primera ronda (Universidad Nacional). Estoy de acuerdo pues su importancia radica en que así evitamos excluir un biológico como de gran importancia médica (“toxina botulínica”).
“ Toxinas/Toxoide: agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad o en terapéutica como inmunomodulador. Pueden ser clasificados en la definición de vacunas del apartado anterior”	“ Toxinas terapéutica: Proteína tóxica producida a partir de microorganismos, usualmente bacterias; y que tienen por finalidad un uso terapéutico o cosmético ”	2. Este cambio en definición es necesario para poder incluir a las diferentes Toxinas Botulínicas (tipo A y B)
“Inmunogenicidad: capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria (por ejemplo: desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).”	“ Inmunogenicidad: capacidad de las proteínas para para desencadenar una respuesta o reacción adversa de tipo inmunitario (por ejemplo: desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).”	1. Todas las proteínas pueden inducir respuestas celulares y humorales, por lo que la definición actual NO expresa la real importancia clínica de la inmunogenicidad, pues en farmacología clínica lo que se busca y define como inmunogenicidad es a la reacción ADVERSA que puede afectar la seguridad y/o eficacia de un producto.
“ Medicamento de origen biológico sucesor: medicamento de ingreso posterior a un medicamento de origen biológico de primera entrada aprobado por el INVIMA <u>con base en la información propia de calidad, seguridad y eficacia.</u> ”	“ Medicamento de origen biológico sucesor: medicamento de ingreso posterior a un medicamento de origen biológico de primera entrada aprobado por el INVIMA”	1. La redacción de la última parte de esta definición puede dar origen a malinterpretaciones. De hecho, si en el futuro la innovación crece en nuestro país, podríamos llegar a presenciar el desarrollo independiente y simultáneo de dos nuevos biotecnológicos que se someten con sus propios estudios para aprobación. Si la definición no se cambia, ¿cuál de los dos se consideraría de primera entrada?

- c) **Artículos 4, 5 y 7.** Sugiero verificar si existe un problema de redacción entre las exigencias del artículo 4 y lo disgregado en los artículos 5 y 7; pues la lectura aún genera algunas preguntas y contradicciones con los considerando. Por ejemplo:
- ¿Cómo se puede dar “cuenta de las características” de eficacia y seguridad de un producto sin tener estudios clínicos o preclínicos como información imprescindible?
 - ¿Cómo se pueden aportar “pruebas de inmunogenicidad”, sin tener estudios clínicos o preclínicos como información imprescindible?
 - ¿Entonces, excepto la exigencia de inmunogenicidad, se insiste en que solo algunos interesados presentarán evidencia de eficacia y seguridad?

El articulado actual pareciera querer sentenciar casi lo mismo de la primera versión que tanta polémica causó. Es cierto, y presumo que así quiere hacerse, que una opción en Colombia sería hacer análisis caso por caso (no se refiere a cada producto particular sino a la familia o tipo de medicamentos a la que pertenecen). La EMA avanzó mucho por su estrategia de análisis en guías específicas. Sin embargo, el articulado actual no refleja abierta y claramente esa intencionalidad. La sugerencia sería que se aclare que a TODOS se les exige como condición sus estudios preclínicos y clínicos como información IMPRESCINDIBLE (sólo la comparabilidad sería voluntaria o a petición de la Comisión), y en un párrafo se aclarare que se crearán guías o manuales nacionales basadas en la evidencia, y con amplia participación de todos los actores, donde se establecerán y justificarán las exigencias que se aplicarían para algunos medicamentos biológicos.

Finalmente, sugiero que la ampliación de la honorable Comisión Revisora no duplique un cargo (quien conozca del diseño, desarrollo, formulación, producción, control de calidad de medicamentos biotecnológicos necesariamente conoce de biológicos), sino que incluya la participación de un experto en modelos animales para estudios de medicamentos pues potencialmente algunos estudios preclínicos aparecerán y no se encuentra esa formación en los perfiles actuales ni futuros de la Comisión.

Atentamente,



ANDRÉS FELIPE ZULUAGA SALAZAR, MSc, MD

Profesor Asociado

Jefe. Departamento de Farmacología y Toxicología

Investigador. GRIPE [Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas]

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

Miembro ACIN, ASM e IATDM&CT

Tel: (574) 219-6020

FAX: (574) 219-6021

andreszuluaga@une.net.co

azuluaga@medicina.udea.edu.co

Marta C.

C.c. Doctor Elmer Gaviria Rivera, Decano, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia