

COPIA

Doctora  
**Beatriz Londoño Soto**  
Ministra de Salud y Protección Social  
Carrera 13 No. 32-76  
Ciudad

Bogotá, 4 de junio de 2012

**Asunto:** Observaciones al segundo proyecto de Decreto por el cual se *“modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995 régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones.”*

Respetada Ministra,

Cordial saludo,

En atención a la invitación hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social a que se realicen observaciones al segundo proyecto de Decreto modificatorio del Decreto 677 de 1995 ponemos nuevamente a consideración del grupo técnico de trabajo del Ministerio los comentarios y observaciones que se encuentran en documento adjunto.

En este sentido y con el mayor respeto, ponemos de presente, que varias de las observaciones hechas en el primer 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, la inclusión como requisito obligatorio 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.

MINISOCIAL 04/06/2012 12:02  
Rad 114522 AÑO 2012 Fol 2 Ane 10  
Roche Roche  
DEP MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION

Por lo anterior, y confiados que el grupo técnico asesor tendrá en cuenta las observaciones y comentarios, recalcamos que el deseo de Productos Roche S.A. es contribuir para que este Decreto garantice la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos que se comercialicen en el país de acuerdo a los estándares internacionales de calidad de entidades como la Organización Mundial de la Salud.

Cordialmente,

**Productos Roche S.A.**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rolf Honger", written in a cursive style.

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

CC:

Secretaria Privada de la Presidencia de la República

Secretaria Jurídica de la Presidencia de la República

Sala Especializada de Medicamentos y productos Biotecnológicos – Comisión Revisora  
INVIMA.

---

Doctora  
**Beatriz Londoño Soto**  
Ministra de Salud y Protección Social  
Carrera 13 No. 32-76  
Ciudad

Bogotá, 4 de junio de 2012

**Asunto:** Observaciones al segundo proyecto de Decreto por el cual se *“modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995 régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones.”*

Respetada Ministra,

De acuerdo a la consulta pública hecha por el Ministerio de Salud y Protección Social al segundo proyecto modificatorio del Decreto 677 de 1995, muy respetuosamente presentamos las siguientes observaciones y comentarios:

**I. Consideraciones generales:**

- i) Si bien el nuevo proyecto de Decreto incluye algunas modificaciones al proyecto inicial, debe considerarse que estas nuevas modificaciones no establecen los aspectos más importantes para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los productos biotecnológicos, tal como son la obligatoriedad de los estudios preclínicos y clínicos con el producto propio y por cada indicación.
- ii) En el caso de productos biosimilares deben solicitarse obligatoriamente estudios de comparabilidad cabeza a cabeza, por cuanto esta es la única manera de determinar seguridad, calidad y eficacia.
- iii) Igualmente que en el anterior proyecto no se incorporaron los estándares internacionales de calidad solicitados por el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011. Si bien en el acápite de consideraciones se menciona que la norma se adapta a dichos estándares, en el texto del proyecto esto no se refleja.

iv) Con este nuevo proyecto aún persiste el alto riesgo para la salud de los pacientes que se les deba suministrar productos de origen biotecnológico, por cuanto no se realiza un estricto análisis de los estudios que soportan la seguridad, calidad y eficacia. No es cierto que a través de procesos alternativos de evaluación pueda demostrarse seguridad, eficacia y calidad, más aún cuando los criterios para determinar si es necesario allegar estudios “complementarios” o “adicionales”, no son objetivamente determinables.

v) El proyecto de Decreto deja para una posterior reglamentación, aspectos que son fundamentales en el otorgamiento de Registros Sanitarios, y que afecta en gran medida una revisión integral y suficiente de la información, como son: medicamentos biotecnológicos vitales no disponibles y biológicos alergénicos, estándares de pruebas de inmunogenicidad, plan de gestión del riesgo, pruebas de estabilidad, manual técnico de calidad.

vi) Se reitera que el nuevo proyecto de Decreto no está de acuerdo con la función principal del INVIMA la cual es controlar y vigilar la calidad y seguridad de los medicamentos. (Numeral 1 del Artículo 4 del Decreto 1290 de 1994). El INVIMA al no verificar los estudios preclínicos y clínicos del producto y por indicación, es decir los estudios que soporten su seguridad, eficacia y calidad, no podrá cumplir su función principal.

## **II. Consideraciones específicas:**

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

Las definiciones incluidas en el nuevo proyecto no cumplen con las adoptadas internacionalmente por distintas entidades tales como, la Organización Mundial de la Salud (OMS). Si bien se incluyó la definición de inmunogenicidad, y medicamento biológico sucesor, a manera de ejemplo está última no cumple con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud en su documento “Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products”, documento de referencia a nivel internacional.

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

- a) Medicamento de referencia. El nuevo proyecto establece que el producto será aprobado por el INVIMA u otra agencia sanitaria internacional a condición que cuente con un marco normativo consolidado, principios bien establecidos y con experiencia considerable. Sin embargo, al no establecerse claramente cuáles serán las agencias internacionales de referencia, la anterior definición deja a la subjetividad cuando existe un marco normativo consolidado, principios establecidos y experiencia considerable.

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 original 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. El término no se refiere a patrones de medición, como los patrones internacionales, nacionales o farmacopeicos o a estándares de referencia.

- b) Medicamento de origen biológico sucesor: El nuevo proyecto incluye la definición sin cumplir con los estándares internacionales, sin embargo para estar alineados con lo dispuesto con la OMS se propone el siguiente texto.

Medicamento de origen biológico sucesor: Un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto Bioterapéutico de referencia que ya se encuentra autorizado.

- c) Ejercicio de comparabilidad: El nuevo proyecto repite la definición del primer 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.

- d) Igualmente, para estar de acuerdo a lo establecido por el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, que obliga que la norma de productos biotecnológicos este de acuerdo a las normas internacionales, se proponen que se incluyan las siguientes definiciones las cuales se omitieron nuevamente en este segundo proyecto.

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

- ii) No inferioridad: Clínicamente no inferior a un comparador en el parámetro estudiado. Un ensayo clínico de no inferioridad es el que tiene el objetivo principal de mostrar que la respuesta al producto de investigación no es clínicamente inferior a un comparador por un margen pre-específico.
- iii) Producto originador: Un medicamento que haya sido autorizado por el INVIMA sobre la base de un expediente de registro completo, es decir, la indicación aprobada para su uso se concede sobre la base de una información completa de calidad, eficacia y seguridad.

## **2. Artículo 4. Registro Sanitario de los medicamentos de origen biológico.**

En este artículo se establece que el trámite de Registro Sanitario no empieza una vez la Comisión Revisora del INVIMA establezca la seguridad, calidad y eficacia del producto, sino cuando se radica la evaluación farmacéutica y legal de la solicitud, ya que hacerlo de esta manera haría imposible cumplir con los tiempos establecidos en el Decreto antitrámites.

Igualmente señala que la información allegada debe dar cuenta de la eficacia, seguridad, dosificación, indicaciones, contraindicaciones, interacciones, y advertencias, relación beneficio – riesgo, toxicidad, inmunogenicidad, farmacocinética, condiciones de comercialización, y restricciones especiales.

Consideramos que las características antes mencionadas solamente pueden soportarse con los estudios preclínicos y clínicos del producto. Sin embargo, como se verá más adelante, si la información “complementaria” son los estudios clínicos, en nuestra opinión el nuevo proyecto cae en una grave contradicción, 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.

---

El grupo técnico asesor trajo las características antes mencionadas del artículo 7 del primer proyecto, pero se olvidó indicar que estas características solamente se conocen con los estudios preclínicos y clínicos.

## **3. Artículos 5, 6 y 7 del Proyecto de Decreto. Requerimientos para iniciar evaluación de solicitud de Registros Sanitarios de medicamentos de origen biológico.**

El grupo técnico hizo cambios a la denominación de los requisitos y modificó los nombres de “básico” por “requerido”, y “adicional” por “complementario”. Sin embargo, sólo existió un cambio formal en la denominación y no en la sustancia de los artículos.

Igualmente se reitera que hacer una diferencia de la información “requerida” y la información “complementaria” que se pide en la solicitud de Registro Sanitario no es un procedimiento adecuado para llegar a establecer la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento biológico.

Presentamos las siguientes observaciones a los artículos 5, 6, y 7 del proyecto.

### 3.1. Artículo 5. Información Requerida.

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

En este sentido, tal como se indicó para el primer proyecto los requisitos del artículo 5 y 7 deberían estar incluidos como únicos en un solo artículo, tal como se expone a continuación:

- **Ejercicio de comparabilidad.**
- **Estudios Preclínicos y Estudios Clínicos comparativos versus el innovador por producto y por indicación.**
- Descripción detallada del proceso.
- Pruebas de identidad biológica.
- Evaluación de la actividad biológica.
- Pruebas de caracterización de propiedades inmunoquímicas.
- Evaluación de la pureza del producto.
- Plan de gestión del riesgo.
- Pruebas de estabilidad.
- Pruebas de inmunogenicidad.

- 
- ii) Se reitera que implementar una evaluación de la información requerida sin ni siquiera tener en cuenta estudios preclínicos y clínicos propios y por indicación, confirmaría que se autoriza la comercialización de medicamentos por parte del INVIMA sin el cumplimiento de estándares internacionales, los cuales pondrían en riesgo la salud de los pacientes.

- iii) Nuevamente se indica que en la información requerida se encuentran contradicciones como la solicitud de Planes de Gestión de Riesgos sin contar con los datos preclínicos y clínicos de la información de cada producto. La información que se entregue como Planes de Gestión de Riesgos no puede hacerse de manera genérica ya que un Plan de Gestión de Riesgo sólo se concibe con la existencia de unos estudios clínicos propios de cada producto y por indicación.

- iv) Sí en la información requerida no se entregan estudios preclínicos y clínicos propios y por indicación de cada medicamento, no existe evidencia sobre la valoración de los perfiles de seguridad del producto.
- v) 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.

### 3.2. Artículo 6. Criterios para la evaluación de la información de inicio de la evaluación de la solicitud de Registro Sanitario.

- i) No existe claridad metodológica sí para la evaluación de la información del artículo 6 deban ser valorados uno o los tres criterios mencionados.
- ii) No se establece si la información necesaria para evaluar estos criterios deba ser aportada por el solicitante o si será solicitada por la misma Comisión Revisora.
- iii) Teniendo en cuenta lo anterior se recomienda que este artículo sea eliminado del proyecto, y se establezca un artículo único sobre información requerida, tal como se expuso en el punto anterior. Sin embargo, en el evento que se establezca dejar este artículo proponemos que en la evidencia global, se determine que los países en que se realiza la comercialización solamente se acepten los países de referencia establecidos en el Decreto 677 de 1995.

### 3.3. Artículo 7. Información complementaria.

- i) ~~Igualmente, como se plasmó en las observaciones del primer proyecto no hubo cambios relevantes en el presente artículo, en este sentido se reitera que la seguridad y eficacia de un medicamento debe revisarse desde un primer momento es decir desde la información requerida, solicitar información complementaria, es contrario a la función del INVIMA de establecer la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.~~
- ii) La información complementaria en el segundo proyecto de Decreto no difiere del primero. Pedir un ejercicio de comparabilidad es un requisito obligatorio en el cual también debe solicitarse estudios preclínicos y clínicos. Se reitera nuevamente, la seguridad de un medicamento biotecnológico se determina con los estudios

preclínicos y clínicos del producto no innovador en comparación con el producto de referencia.

- iii) En atención a la seguridad y eficacia que deben tener los medicamentos de origen biológico, las exigencias establecidas como información complementaria deben ser de carácter obligatorio y estar incluidas dentro de un artículo único y no puede ser facultativo a criterio de la Comisión Revisora.
- iv) El grupo técnico asesor del Ministerio de Salud estableció que las características de los ensayos clínicos incluidos en el párrafo primero del primer borrador, se debían incluir en el artículo 4 del segundo proyecto.

Sin embargo, se cae en un error lógico por cuanto si se trasladan las características de los ensayos como un requisito inicial no se entiende porque no se trasladaron los ensayos como requisitos obligatorios iniciales.

#### 3.4. Propuesta en relación con los artículos 5, 6 y 7 del proyecto de Decreto.

La información requerida así como la información complementaria que se encuentra en el proyecto de Decreto, debe incorporarse en un artículo único. Tal como se indicó en las observaciones del primer proyecto la propuesta de artículo que unifique los requerimientos es la siguiente:

*“Información para solicitud de evaluación 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 de propiedades 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.”*

#### **4. Artículo 10. Manual de evaluación de solicitudes de Registro Sanitario.**

Al igual que en el primer proyecto en el segundo proyecto de Decreto se establece que se creará un Manual de Evaluación de solicitud de Registro Sanitario, en el cual se incluirán los parámetros de evaluación que se solicitarán como información requerida, complementaria y los criterios para determinar cuándo se solicita información complementaria.

No es claro establecer parámetros de referencia para posteriormente ser desarrollados en un Manual. 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 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 que criterios deben utilizarse para establecer el procedimiento de registro de un medicamento de origen biotecnológico, por lo que se recomienda eliminar el presente artículo.

#### **5. Artículo 12. Solicitud del Registro Sanitario con información completa.**

---

El artículo hace mención a que el “interesado podrá solicitar Registro Sanitario presentando la totalidad de la información establecida en los artículos 5, 6 y 7, a través de un ejercicio de comparabilidad o a través de estudios propios (...)”.

La inclusión de la conjunción “o”, no es clara, por cuanto en todos los casos se deben incluir estudios propios “y” estudios de comparabilidad, sin que se contemple la posibilidad de optar por uno u otro proceso de evaluación. Por lo tanto, solicitamos que se modifique este artículo, para que quede en todos los casos.

## **6. Artículo 15. Conformación de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA.**

Nuevamente se indica que los perfiles incluidos en el texto del artículo son generales y no establecen que niveles educativos ni de experiencia deben tener los nuevos miembros de la Comisión Revisora.

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.

## **7. Artículo 18. Del control de calidad para los medicamentos de origen biológico.**

El nuevo proyecto no tuvo en cuenta la observación sobre que se aclare cuales aspectos puntuales iría a reglamentar el Manual de Normas de Técnicas de Calidad, ya que no se identifican los parámetros que desarrollaría este nuevo documento.

Como está dispuesto es demasiado general y no se conoce lo que realmente reglamentara.

## **8. Artículo 19. De la farmacovigilancia.**

En este artículo se propone que se incluya que la información de farmacovigilancia se realice de acuerdo a cada producto, por cuanto de acuerdo al proceso de fabricación de productos de origen biotecnológico es necesario determinar sobre cada uno de los productos que se comercializa cuáles pueden ser sus efectos.

## **9. Artículo 23. Del régimen transitorio.**

El régimen de transitoriedad no es claro y es totalmente confuso.

Si bien establece que todo el Decreto se aplicara en un año, después se dice que las disposiciones del artículo 10 (Manual Técnico) *“dispondrán un plazo de seis meses luego de su entrada en vigor para una lista priorizada de medicamentos.”*

No es coherente el anterior párrafo, y podría interpretarse que seis meses después de promulgado el decreto se debe tener el Manual Técnico, o una vez entrado en vigor el Manual se tienen seis meses para priorizar unos medicamentos.

Por lo anterior, se recomienda reescribir el anterior artículo, y se establezca un solo plazo para la entrada en vigencia del Decreto y del Manual Técnico, el cual puede ser de un año.

Igualmente, se recomienda que en el periodo de transitoriedad, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora siga los parámetros establecidos en las distintas Actas que sobre medicamentos de origen biotecnológico ha expedido hasta la fecha.

### **III. Consideraciones finales.**

Por último, agradecemos que las anteriores observaciones y comentarios sean considerados para la versión final del Decreto. Estamos seguros, que de una verificación de las anteriores observaciones, se puede obtener una mejor regulación que establezca elementos de seguridad, calidad y eficacia frente a los medicamentos de origen biológico que se comercialicen en Colombia.

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.**



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