



**ASINFAR**

Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas

**A S I N F A R**

Nit: 890.914.388-4

Bogotá, 14 de diciembre de 2015

Doctor

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social.

JAVIER HUMBERTO GUZMAN

Director General Invima

Ciudad

**Asunto: Comentarios al proyecto de Resolución “Por la cual se establece la guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y se dictan otras disposiciones”**

Estimados Doctores:

La Asociación de Industrias farmacéuticas Colombianas ASINFAR, se permite formular las consideraciones en relación con el proyecto de resolución de la referencia, el cual ha sido puesto en proceso de consulta pública por parte del despacho a su cargo.

En primer lugar, la resolución deja abierta la retroactividad del requerimiento de pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad, y lo hace obligatorio para todos los productos que soliciten renovación del registro sanitario y estén incluidos en las listas. Este requisito debería revisarse, a la luz de la trayectoria del producto, y reconociendo que en el país, tal como se registra en los considerandos, se aplica en la actualidad la Resolución 1400 de 2001 modificada por la Resolución 1890 del mismo año, bajo las directrices por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, previo concepto de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora. No existen argumentos para hacer tabla rasa, e iniciar de cero en un proceso cuyo origen puede rastrearse por lo menos hasta el decreto 677 de 1995.

La guía de buenas prácticas de biodisponibilidad y bioequivalencia es otro elemento que es necesario reconsiderar, ya que, si bien ha sido adaptada a partir de la Guía de inspección en centros de biodisponibilidad/bioequivalencia de la Agencia nacional de vigilancia sanitaria (ANVISA) de Brasil, es redundante con las exigencias de buenas prácticas clínicas, buenas



**ASINFAR**

Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas

A S I N F A R

Nit: 890.914.388-4

prácticas de laboratorio y con la guía misma de biodisponibilidad y bioequivalencia, que son los elementos que deberían tenerse en cuenta para garantizar la realización adecuada de este tipo de estudios. Los elementos de la guía que no se encuentren incorporados en las BPC ni en las BPL deberían incluirse en la guía de biodisponibilidad y bioequivalencia, con el fin de evitar la proliferación y repetición de disposiciones.

También constituye motivo de preocupación dentro de la propuesta de norma el papel de la Comisión Revisora, tanto la revisión de los protocolos, como en la potestad que se le otorga para “solicitar en cualquier momento y para cualquier producto la presentación de un estudio de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) cuando lo considere necesario para confirmar que el balance riesgo beneficio del producto es positivo”. Si algo justifica la actualización de la normatividad que rige actualmente al país en la materia, es precisamente el acotamiento de esas facultades dentro de unos criterios claros, que deben estar contenidos en la resolución y sus anexos.

Para tal fin, es necesario definir un tiempo máximo de respuesta a las solicitudes de aprobación de protocolos ante el INVIMA según lo dispuesto en el Artículo 6 y definir que instancia del INVIMA o si es la Comisión Revisora será la encargada de analizar y aprobar los resultados finales cuando estos sean presentados de acuerdo al Artículo 9.

En relación con la guía de inspección que se pretende adoptar, correspondiente a una traducción inacabada del inglés al español del informe 49 del Comité de Expertos en preparaciones farmacéuticas de la OMS, *“Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability” Annex 7, WHO Technical Report Series 992, 2015*, consideramos incorrecto hablar de una “adaptación”, dado que el documento en mención simplemente fue copiado, y sólo se le retiró el término “intercambiabilidad” del glosario y de los sitios del texto en los que aparecía, lo cual no cambia en manera alguna el objetivo del documento, y más bien añade más confusión a un tema que es complejo y altamente sensible por sus implicaciones. El asunto de la intercambiabilidad no puede ser obviado simplemente con retirar las alusiones al término en un documento cuya finalidad es precisamente esa, como queda expresado en el título en inglés o alterando su título para denominarlo “Guía de biodisponibilidad (bd) y bioequivalencia (be) de Productos farmacéuticos”.

Según se nos ha informado en la reunión realizada el día lunes 30 de noviembre en el Instituto Nacional Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el proyecto de norma de la referencia junto con el de Buenas Prácticas de Manufactura, constituyen exigencias para recertificar a la entidad como Agencia Nacional de Referencia nivel IV junto a Argentina, Brasil,



**ASINFAR**

Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas

A S I N F A R

Nit: 890.914.388-4

Cuba, y México, que serían países con una normatividad específica en el tema, por lo que es imperioso para Colombia actualizar la suya.

Hay que recordar que Colombia no parte de cero en el tema, y por el contrario, tiene una larga tradición de promoción de la competencia en el sector farmacéutico, que se remonta a las políticas de sustitución de importaciones iniciadas en tiempos de la segunda guerra mundial, por razones económicas y de seguridad Nacional. Como resultado de estas políticas, el mercado farmacéutico es sustancialmente distinto del que se institucionalizó en Estados Unidos, porque el ingreso de medicamentos genéricos fue mucho más rápido, mientras que en ese país, sólo se dio de manera generalizada a partir de la década de los ochentas con la expedición del *“Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act”*, que ligó el tema de la bioequivalencia y la propia definición de medicamento genérico al de la propiedad intelectual en general y a la expiración de las patentes de los medicamentos pioneros y la realización de este tipo de pruebas a los competidores que ingresarían al mercado en particular.

Dada la injerencia de la industria farmacéutica asentada en Estados Unidos sobre Washington, los estados y el mundo en las diferentes esferas de regulación relacionadas con el comercio y con la inspección, vigilancia y control del sector farmacéutico, este modelo ha sido exportado a las directrices de la Organización Mundial de la Salud, que actualmente parece más interesada en lograr que los reglamentos técnicos, las normas y los procedimientos de evaluación de la conformidad estén alineados con los intereses de las grandes empresas del sector, que en desarrollar medidas para alcanzar objetivos normativos legítimos, tales como la protección de la salud y la seguridad de las personas.

Con la entrada en vigencia del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) en el seno de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y la suscripción de tratados comerciales que en los que se han reinterpretado los compromisos del escenario multilateral de acuerdo con las exigencias de las empresas farmacéuticas y sus países de origen, el país está siendo empujado a una redefinición del mercado farmacéutico, en la que el vínculo entre los temas de propiedad industrial y los requerimientos en cuanto al registro de productos que contienen ingredientes farmacéuticos activos previamente aprobados representa un obstáculo técnico al comercio, ya que implica requerimientos que no son necesarios para el desarrollo de productos multifuente de buena calidad en ambientes con disposiciones de propiedad intelectual no restrictivas de la competencia.



**ASINFAR**

Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas

A S I N F A R

Nit: 890.914.388-4

En Colombia ha predominado un enfoque hacia los resultados en la liberación del principio activo en el tiempo, con independencia de los excipientes utilizados, siempre y cuando estos sean aptos para su uso en productos farmacéuticos para uso humano. La guía del informe 49 de la OMS establece en muchos puntos como criterio para la bioexención (estudios de bioequivalencia in vitro / perfiles de disolución) el empleo de los mismos excipientes y en las mismas cantidades que los innovadores en las formulaciones de los productos multifuente.

Sin embargo, la información sobre cuestiones elementales como la composición cualicuantitativa de las formulaciones, las tecnologías de fabricación o las técnicas de análisis, o no está disponible o se ha vuelto fragmentaria y de difícil y costoso acceso debido a que el sistema de protección de la propiedad intelectual exige la divulgación en el modelo de patentes, que no tiene finalidad sanitaria, mientras protege la confidencialidad en la información requerida para la autorización de comercialización, supuestamente con el fin de proteger la información clínica de los pacientes, pero protegiendo realmente los intereses comerciales de las grandes empresas. En otros casos, debido a que las patentes son territoriales, pudieron desarrollarse y comercializarse legítimamente productos en Colombia aun cuando productos similares estaban protegidas por patentes en otras jurisdicciones.

Por ejemplo, en la guía queda implícito que es necesario que se efectúen las pruebas de solubilidad y permeabilidad requeridas para hacer la clasificación biofarmacéutica en la que se basa el sistema de bioexenciones, en lugar de aceptar como válidas referencias bibliográficas que se encuentran en el dominio público donde se puede consultar la clasificación según solubilidad y permeabilidad (BCS) de una gran infinidad de principios activos. En Colombia muy pocos centros están en capacidad de llevar a cabo pruebas de permeabilidad, que además son largas y costosas. Las pruebas de solubilidad no son tan complicadas pero demandan un tiempo que hoy no está contemplado en el proceso de desarrollo de productos nuevos.

Al imponerle a los competidores potenciales o reales la carga de la demostración de que no existen diferencias en cuanto a la composición contra un producto comercial de referencia, o en su defecto, llevar a cabo los estudios para demostrar que las diferencias en los excipientes o dispositivos no afectan el desempeño del producto, de la manera como se establece en la guía, se están mezclando conceptos de validez indiscutible desde el punto de vista técnico y científico, como el margen terapéutico de los ingredientes farmacéuticos activos, o el impacto sobre la farmacocinética de las formas de administración, que dicho sea de paso, hoy son tenidos en cuenta en Colombia, con criterios menos claros, como el grupo terapéutico al que pertenece el medicamento, y otros claramente inaceptables, como el uso de materias primas idénticas, para exigir que independientemente de la trayectoria o los resultados terapéuticos, se tengan que



**ASINFAR**

Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas

A S I N F A R

Nit: 890.914.388-4

repetir estudios para los que existen métodos alternativos que perfectamente pueden ser aplicados para determinar la seguridad y la eficacia de un producto con menores costos que repercuten positivamente en el acceso a los medicamentos y la protección del derecho a la salud individual y colectivo sin obstaculizar la competencia.

Entendemos que una mayor claridad en los criterios y el proceso de aplicación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia es conveniente para todos los involucrados, y que, como ha venido ocurriendo en la práctica, no sólo los medicamentos con ingredientes farmacéuticos activos de estrecho margen terapéutico estarían sujetos a la presentación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (BD/BE). Sin embargo, el anuncio de una lista positiva de principios activos para los cuales se haría esta exigencia constituye con la actual propuesta, la punta del iceberg, y en la práctica, Colombia se vería forzado a exigir estudios para la gran mayoría de los productos genéricos nuevos o que ya se encuentran en el mercado.

Adicionalmente, la elección del producto de referencia parece un tema sencillo pero no lo es. La Guía menciona productos comerciales de "aprobación nacional y regional", pero existen dificultades para definir el innovador con moléculas que lleven varias décadas en el mercado, o con productos que se comercializan de diferente forma y a partir de distintas procedencias en distintos mercados.

El Anexo 2 (listado de moléculas a las que se les debe efectuar estudio de bioequivalencia), tampoco es claro, porque no permite determinar cuáles son los criterios empleados para incluir un producto en el mismo, o cuáles pruebas se deben aplicar a determinado producto, dejando una discrecionalidad muy amplia para incluir prácticamente cualquier medicamento.

Como puede concluirse de lo dicho hasta aquí, no se trata de un tema que pueda ni deba despacharse a la ligera. El 19 de diciembre de 2012 la Dra Nancy Rocío Huertas, quien en su momento se desempeñaba como Directora de Medicamentos y Tecnologías, en respuesta a un derecho de petición sobre el estado de desarrollo de la normativa sobre este particular, remitió a ASINFAR un documento denominado "Guía de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia", sobre el que aclaró que no constituía la versión final a someter a consulta pública, toda vez que se estaba adelantando su revisión con el equipo técnico del INVIMA.

Consideramos que este documento, que por lo menos se ajusta de mejor manera en sus objetivos y desarrollo al enfoque que ha venido trabajando incluso la propia Red PARF de la OPS, a diferencia de la traducción acrílica y mutilada que se presenta hoy como proyecto de resolución, denota un trabajo de revisión y adaptación que podría constituir la base para una



Asociación de Industrias Farmacéuticas Colombianas

A S I N F A R

Nit: 890.914.388-4

**ASINFAR**

disposición que respondiese más a las obligaciones para proteger la salud pública sin crear obstáculos técnicos al comercio, y cumplir, proteger y respetar el derecho a la salud de las personas. Respetuosamente solicitamos que se nos aclaren las razones para que se haya desechado un trabajo técnico bien encaminado, en aras de adoptar unas directrices recién publicadas sobre las que aún queda mucho por discutir y se tome el tiempo necesario para estar seguros de que no se dará otro paso en falso.

Cordialmente,

ALBERTO BRAVO BORDA  
Presidente Ejecutivo  
Asinfar

Anexo lo anunciado