## ANEXO 3 Formato diligenciado por tratarse de proyecto de regulación que debe publicarse para comentarios de la ciudadanía en general

**Proyecto normativo:** *"Por la cual se expide la "Guía para la evaluación de la comparabilidad de los medicamentos biológicos"*
**Periodo de consulta:** 30 de mayo de 2018 a 21 de junio de 2018
**Fecha de elaboración:** 27 de julio de 2018

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Merck** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | Que solamente es posible reducir los requisitos de datos sólo para las partes no clínicas y/o clínicas del programa de desarrollo de comparabilidad y depende de la prueba de su similitud con un MBR apropiado a través del ejercicio de comparabilidad, en ningún momento se pueden aceptar reducción de datos de calidad. | El proyecto normativo en concordancia con el Decreto 1782 de 2014, se fundamenta en que la alta similitud en el nivel de calidad, fisicoquímica y funcional del MBC en relación con el MBR, es **un pre-requisito en todos los casos** y dispara la siguiente fase que corresponde al uso de datos no clínicos y clínicos para el registro sanitario, cuando exista incertidumbre residual sobre la relevancia clínica de las diferencias detectadas.<br><br>Por lo anterior, los datos de calidad siempre son exigibles, el interesado en obtener un registro sanitario para un MBC debe demostrar inicialmente similaridad en el nivel de calidad con respecto al MBR. De otra parte, la sala especializada dependiendo del caso a caso evaluará la información particular. |
| **Merck** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | Que sólo si la similitud entre el MBC y el MBR se ha demostrado de manera convincente, y si el fabricante puede proporcionar una justificación científica para dicha extrapolación, el MBC puede aprobarse para su uso en otras indicaciones clínicas, para el cual se usa el MBR pero que no se ha probado directamente en ensayos clínicos. | Para dar mayor claridad se ajusta la redacción del numeral 9.7 de Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas, en concordancia con lo establecido en el Decreto 1782 de 2014, así: *"Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas. Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR.. En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar. Es decir que aquellos medicamentos con la misma Denominación Común Internacional, compartirán las mismas indicaciones".* |
| **Merck** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | Cualquier diferencia significativa entre el MBC y el elegido MBR detectada durante el ejercicio de comparabilidad indicaría que los productos no son similares y que pueden requerirse datos clínicos y no clínicos más extensos para respaldar la solicitud de Registro Sanitario o considerarse un producto diferente. | La propuesta de guía contempla que la reducción o exención de datos no clínicos y clínicos es posible solo cuando no existe incertidumbre residual en las fases previas de comparación entre el MBC y el MBR. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Merck** | **4.1. Ejercicio de comparabilidad** | Los datos de comparabilidad son datos adicionales a aquellos que normalmente se requieren para el desarrollo del producto MBC. Teniendo en cuenta que son la base para reducir los requisitos de datos clínicos y no clínicos, deberían presentarse separadamente. | De acuerdo, los datos de desarrollo son unos y los comparabilidad son otros. La propuesta de guía no establece procedimientos para la presentación de la información en forma separada ante la autoridad sanitaria en los trámites de registro sanitario, el Invima establecerá la manera de presentar la información |
| **Merck** | **7. Calidad** | Se deben usar los primeros tres lotes consecutivos estandarizados para demostrar la consistencia del proceso de manufactura en el ensayo de calidad comparada.<br>Tres es el número mínimo de lotes involucrados en un ejercicio de comparabilidad o validación de proceso. Se sugiere abrir la posibilidad de usar un número más importante de lotes indicando “mínimo 3”. | La consistencia de producción se demuestra con tres lotes, lo cual se mantiene en el proyecto. |
| **AFIDRO** | **General** | En primer lugar queremos comentar que el borrador de guía establece en las consideraciones “ Que el precitado decreto , en su artículo 5 se señaló las rutas de presentación de información para la aprobación de la evaluación farmacológica ante Sala Especializada de la Comisión Revisora , dentro de las cuales se encuentra la ruta de comparabilidad y la ruta abreviada de comparabilidad” y el objeto de la presente guía reglamenta las opciones para obtener aprobación de un registro sanitario, por lo que no es consecuente que bajo el mismo alcance se quiera reglamentar lo referente a las modificaciones en el proceso de manufactura, teniendo en cuenta que en virtud de lo establecido en el mismo artículo 1 del Decreto 1782 de 2014 establece los requisitos sanitarios y el procedimiento para la evaluación farmacológica y la farmacéutica de los medicamentos bilógicos para el trámite de registro sanitario y solo en el artículo 18 hace mención al tema de las “Modificaciones al registro sanitario de medicamentos biológicos. Las modificaciones relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos implican modificación al registro sanitario y estarán sujetas a las disposiciones del presente decreto.”<br><br>Por lo anterior, consideramos que debería existir dos documentos separados que reglamenten:<br>• Uno relacionado con definir el ejercicio de la comparabilidad para la solicitud de registros nuevos demostrando que los parámetros de calidad, seguridad y eficacia entre el Biosimilar y el medicamento de referencia se cumplen y contienen la data clínica y no clínica requerida de acuerdo con lo establecido en la Guía de OMS (WHO Guidelines related to similar biotherapeutic products).<br>• Definir el ejercicio de comparabilidad para modificaciones en el proceso de manufactura basados en la ICH (Q5E). | La propuesta de guía se denomina "*comparabilidad de medicamentos biológicos",* en este sentido el ejercicio de comparabilidad aplica a un candidato a MBC frente a un MBR a partir del cual se determina el grado de similitud entre ellos. De igual manera cuando un medicamento biológico con registro sanitario sea objeto de un cambio relevante en su proceso manufactura, se debe determinar que dicho cambio no afecte su calidad, seguridad y eficacia (independientemente que sean pioneros o competidores), caso en el cual, la comparación se hace para el mismo producto antes y después de los cambios en el proceso de manufactura. Las etapas que deben considerar son de manera general, las mimas en los dos casos. Por lo cual en toda la propuesta normativa se encuentran inmersos los dos escenarios.<br><br>El objeto del proyecto normativo se ajusta, para dar mayor claridad, así: *“Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto expedir la “Guía para la evaluación de la comparabilidad de medicamentos biológicos, a través de la cual se establecen los lineamientos y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad completo o de alguna de sus fases, según corresponda. La guía se encuentra contenida en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución”.* |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **General** | Si bien es cierto que el documento adopta directrices internacionales tales como Documento Técnico No. 7 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) "Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares", los Lineamientos de la OMS/OPS contenidos en la "Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)", elaborada por el Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, y la Resolución de la OMS WHA 67.21 de 2014 de "Acceso a los Productos Bioterapéuticos Incluidos los Productos Bioterapéuticos Similares y Garantía de su calidad, seguridad y eficacia" no tuvo incluyo dentro de la reglamentación lo contenido en la ICH quality guidelines. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process sino que solo se referencia en la bibliografía, ni tampoco otras guias de comparabilidad como las de la FDA, EMA. **¿Sino que por el contrario solo se circunscribe a la guía de la Red Parf, lo cual consideramos que es importante conocer la justificación para tener solo estándar de comparación?** | El mandato del Decreto 1782 de 2014 es adaptar y adoptar la guía de Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares de la OMS.<br><br>La guía de la Red Parf citada anteriormente y tomada como referente, a su vez se elaboró tomando diversos referentes internacionales, dentro de los cuales se encuentran algunas de las guías ICH que son las que se encuentran también como bibliografía en la propuesta de guía.<br><br>Para dar claridad se ajustan las referencias en la propuesta de guía. |
| **AFIDRO** | **General** | ¿De igual manera en lo referente al ámbito de aplicación cuando hace referencia a los cambios relevantes en el proceso de manufactura, quien determina cuales son los cambios relevantes? ¿Y cuál es el criterio para diferenciarlos de los no relevantes? | De acuerdo al artículo 11 del Decreto 1782 de 2014, los fabricantes para obtener registro sanitario deben presentar entre otros *"la descripción detallada del proceso de fabricación incluido el ingrediente farmacéutico activo biológico una descripción de las etapas de obtención, purificación, caracterización, control de calidad, estabilidad y actividad biológica. Si se trata de células, tejidos o fluidos ya sean de origen humano o animal, se deberá detallar el proceso de donación, selección, obtención y descripción de los protocolos y características particulares para garantizar la calidad y reducir riesgos".* Es decir, el fabricante debe demostrar un total conocimiento de su producto, consistencia y robustez del proceso de fabricación. En este sentido, el fabricante conoce los puntos críticos en su proceso de fabricación que pueden incidir en su producto. Por lo cual, es él quien en primera instancia determina cuales son los cambios relevantes. No obstante, el INVIMA evalúa y aprueba la información aportada. |
| **AFIDRO** | **General** | ¿Para efectos del ejercicio de comparabilidad con base en que se determina que es posible exceptuar o reducir algunas fases del ejercicio de comparabilidad? Siempre que un producto competidor requiera demostrar biosimilaridad el **ejercicio de comparabilidad debe ser completo.** | En el Decreto 1782 de 2014 se contemplan dos rutas de comparabilidad, una completa y una abreviada, esta última representa aquellos casos en los que es posible reducir o exceptuar algunas fases del ejercicio de comparabilidad, en la medida que no exista incertidumbre residual de las etapas que se vayan surtiendo en el ejercicio de comparabilidad. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **General** | Respecto de los **principios claves** para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad debemos mencionar que la caracterización completa y la comparación a nivel de calidad no pueden ser la base para reducir o eliminar los ensayos clínicos en un estudio de comparabilidad, siempre es necesario evaluar la seguridad y la eficacia. No es viable que en la medida en que no se presenten diferencias en calidad, seguridad y eficacia no se tenga que una evaluación de un ejercicio de comparabilidad completo. | El documento borrador de la OMS "WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products" (Proposed document to implement the WHO guidelines on evaluation of similar 8 biotherapeutic products, Annex 2, WHO TRS No. 977, adopted in 2009), disponible en http://www.who.int/biologicals/QA_for_SBPs_HK_12_Dec_2017_(2).pdf, contiene la pregunta: *"QV-5 If the comparability study of efficacy is waived, is a separate immunogenicity 35 study required or could immunogenicity assessment be conducted in the same 36 study with comparative PK/PD study?"* Es decir, la pregunta parte del hecho de que pueden darse exenciones de estudios comparativos de eficacia para los MBC, y nos acogemos a esta posición de la OMS.<br><br>Lo anterior es algo que se evaluaría dependiendo del caso particular por parte del Invima. |
| **AFIDRO** | **General** | En cuanto al **medicamento biológico de referencia** es uno solo. No se puede tomar como medicamento de referencia los que son biosimilares, esto hace que los parámetros de seguridad se amplíen cada vez más. Sobre este punto no existen antecedentes en el país de fijar como medicamento de referencia un medicamento que no tenga expedido el registro sanitario en este. ¿Por lo tanto, cual es el fundamento técnico y legal para esta inclusión? | 1. En lo relacionado con "*tomar como medicamento de referencia los que son biosimilares"* estamos de acuerdo con su postura. Desde el numeral 6 de la propuesta sometida a consulta pública se encuentra *"Un MBC que ha sido aprobado por la ruta de la comparabilidad, no debe ser utilizado como un MBR, ya que fue autorizado utilizando un paquete de datos no clínicos y clínicos reducidos".* Por lo tanto, solo un medicamento que ha sido aprobado por la ruta de expediente completo puede ser usado como medicamento de referencia.<br><br>2. En lo relacionado con "*no existen antecedentes en el país de fijar como medicamento de referencia un medicamento que no tenga expedido el registro sanitario en este",* para efectos del ejercicio de comparabilidad, en cuanto que el MBR tenga que estar registrado en Colombia, esta es una posibilidad contemplada en el Decreto 1782 de 2014, en su *"Artículo 8°. Requisitos de información para la ruta de la comparabilidad. (...) Si en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al Invima, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando provenga de alguno de los siguientes países y autoridades sanitarias:*<br>*a) Los señalados en el artículo 27 del Decreto número 677 de 1995, o la norma que la modifique, adicione o sustituya;*<br>*b) La EMA, ANVISA, ANMAT;*<br>*c) Los países de alta vigilancia sanitaria miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE)*<br>*La Sala Especializada, de manera justificada, podrá rechazar el uso de un medicamento de referencia aprobado por una de las autoridades mencionadas cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de que trata el artículo 4° del presente decreto".* |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **General** | Los **países de referencia** que están establecidos dentro la normatividad vigente son los que pertenecen a la Comunidad Europea, Uk, Canadá y Japón, por lo anterior, ¿porque se están cambiando los criterios? ¿No es premisa general que se tenga como referencia países en los cuales se tiene establecido no solo un marco normativo y principios bien establecidos, así como experiencia en la evaluación de productos biológicos y actividades de Farmacovigilancia robustas? ¿Cuáles son los criterios para que entren otros países? | Para efectos del ejercicio de comparabilidad, los países de referencia son los definidos el artículo 8 del Decreto 1782 de 2014, que señala la lista de países de referencia cuyo propósito es aceptar un MBR registrado en esos países en los casos que no esté aprobado en el INVIMA, lo cual deberá ser revisado por dicha entidad. |
| **AFIDRO** | **General** | Dentro de los comentarios generales también es importante hacer mención del tema de calidad y de Farmacovigilancia. De calidad, las diferencias clínicas desconocidas, en particular aquellas relacionadas con la seguridad, nunca podrían ser abordadas con estudios post comercialización y de otra parte el hecho que un producto tenga bajos agregados proteicos no significa necesariamente que sea más seguro que el producto de referencia. Existen otros parámetros que deben ser evaluados **y el propósito de demostrar biosimilaridad siempre deben incluir estudios clínicos.** No es posible sacar conclusiones para el MBC a partir de estudios clínicos hechos con el MBR. | En el comentario se hace mención a que se desarrollará algo referente a "calidad", sin embargo, el desarrollo del mismo solo se dirige a seguridad/clínica.<br>En relación con la seguridad, la normatividad vigente (Decreto 1782 de 2014 y Guía de inmunogenicidad) establece que los requisitos que deben cumplirse a partir de información generada con estudios realizados con el medicamento objeto de evaluación. |
| **AFIDRO** | **General** | Para el tema de Farmacovigilancia no se hace mención ni referencia alguna en cuanto a que dicho proceso debe ser ejecutado por producto y no por molécula o principio activo. | El tema específico de Farmacovigilancia debe ser abordado en la guía específica que se expida de este tema de acuerdo con lo establecido en el mismo Decreto 1782 de 2014. |
| **AFIDRO** | **General** | Finalmente, en las definiciones se debe hacer corrección en cuanto a PK su definición es Farmacocinética y no Farmacodinamia se debe cambiar.<br>De igual manera se deberían incluir las definiciones de<br>* producto biológico similar, o producto biogenerico, o bioterapeutico similar (le llaman producto competidor en la Guía)<br>* no inferioridad<br>* similaridad<br>* producto innovador (le llaman pionero en la Guía) | Se aclara que esta guía no contiene definiciones. Para el caso de PK se ajusta el término en aparte de abreviaturas. |
| **AFIDRO** | **General** | Teniendo en cuenta la importancia y la necesidad de poder aclarar todos los temas técnicos que este tipo de reglamentación exigen, mucho más cuando en comparación con los estándares internacionales no se encuentra alienación , reiteramos nuestra solicitud al igual que para otros casos de la necesidad de que se puedan convocar mesas de trabajo con todos los involucrados directa de tal forma que todas las inquietudes que hemos planteado tanto de concepto como de implementación sean discutidos en espacios técnicos que permitan que avancemos en el proceso y sean efectivos en su implementación. | La consulta pública nacional constituye un espacio para que los actores presenten sus observaciones que permitan retroalimentar el proyecto, con los valiosos aportes del sector. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **Artículo 1. Objeto** | **Comentario/justificación**<br>Incluir los cambios posteriores a la aprobación como un objeto de la presente directriz.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El objetivo de esta resolución es emitir la "Guía para la evaluación de la comparabilidad de los medicamentos biológicos" que figura en el anexo técnico que forma parte integral de la presente resolución. La guía establece las directrices y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio completo de comparabilidad o de alguna de sus fases, según corresponda, que ocurre en el proceso de la obtención del registro sanitario de un medicamento biológico competidor **o cuando se producen cambios relevantes en el proceso de fabricación que puedan afectar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto, independientemente de si es pionero o competidor**. | Lo relacionado a cambios en el proceso de manufactura se encuentra comprendido en el ámbito de aplicación. Se ajusta el objeto para dejarlo más general.<br><br>Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto expedir la “Guía para la evaluación de la comparabilidad de medicamentos biológicos, a través de la cual se establecen los lineamientos y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad completo o de alguna de sus fases, según corresponda. La guía se encuentra contenida en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución. |
| **AFIDRO** | **Artículo 4. Fases del ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Redacción recomendada para abordar el ejercicio de comparabilidad analítico faltante de las características fisicoquímicas, biológicas e in-vitro con referencia a la directriz sobre SBP de la OMS. El párrafo parece centrarse únicamente en los SBE, dado que la caracterización completa puede no siempre ser necesaria para un cambio en el proceso de fabricación. Por ejemplo, la caracterización completa de un PA puede no ser necesaria para un cambio menor en el proceso de un PT.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Un ejercicio completo de comparabilidad **para un producto bioterapéutico similar** comienza con la caracterización c**ompleta y rigurosa d**el principio activo y el **producto terminado realizada de acuerdo con los elementos según se describe en la directriz sobre SBP de la OMS**, e incluye las fases preclínica y clínica. Después de cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad, se debe tomar una decisión sobre si continuar con la siguiente fase. | La redacción del artículo 4 está basado se basa en el numeral 6 de la guía de Red Parf en el que se determina:<br><br>*"a. El desarrollo de un PBS involucra uno o más ejercicios de comparabilidad escalonados que comienzan con la comparación de las características de calidad del PBS y el PBR. Demostrar la similaridad de un PBS con un PBR en cuanto a calidad constituye un requisito previo para la reducción del conjunto de datos no clínicos y clínicos requeridos para el otorgamiento de autorizaciones. Después de cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad, debe evaluarse la decisión de seguir adelante con el desarrollo del PBS"*<br><br>Por lo tanto, no se acepta la redacción sugerida. |
| **AFIDRO** | **1. Introducción** | **Comentario/justificación**<br>De conformidad con las normas internacionales y de acuerdo con los organismos regulatorios de referencia, estos productos deberían ser llamados biosimilares o biocomparables, pero no "competidores" ya que un competidor podría ser un biosimilar o un producto diferente con un mecanismo de acción diferente, innovador o no<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>….que se efectúa en el trámite de obtención del registro de un medicamento biosimilar | El término competidor pretende facilitar el ingreso de medicamentos biológicos de alta calidad al mercado, en el marco del cumplimiento del mandato de la Organización Mundial de la Salud, OMS WHA 67.21 sobre acceso a los medicamentos biológicos y en concordancia con lo establecido en el Decreto 1782 de 2014. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **1. Introducción** | **Comentario/justificación**<br>En el último párrafo de la "Introducción" se menciona que la necesidad con respecto a la decisión de la autorización de comercialización debe basarse en la totalidad de la evidencia y que también se debe establecer la similitud en la seguridad y la eficacia.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>**La totalidad de la evidencia, la similitud respecto a la seguridad y eficacia debería ser también establecida.** | Conforme lo determina el parágrafo 1 del artículo 4 de Decreto 1782 de 2014 *"(…) Esta evidencia puede corresponder tanto al medicamento objeto de evaluación, como al conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar (...).*<br><br>Desde el Decreto 1782 se determina garantizar el acceso de medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Es responsabilidad del fabricante presentar la información completa de acuerdo con el conocimiento que tenga sobre su producto, la responsabilidad del Invima es evaluar dicha información y ejercer la vigilancia de los productos objeto de su competencia, dentro de los que se encuentran los medicamentos biológicos. |
| **AFIDRO** | **1. Introducción** | **Comentario**<br>A pesar del hecho de que la comparabilidad de los productos biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación es parte del alcance, la introducción únicamente aborda el alcance de los SBE.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>En la introducción se debe agregar el alcance más amplio para cambios posteriores a la aprobación, o en un conjunto independiente, como se propone en las observaciones generales | Se incluye en la introducción el siguiente párrafo : *"Adicionalmente, y cuando existan cambios relevantes en el proceso de manufactura en un producto bioterapéutico con registro sanitario que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia, independientemente que sea pionero o competidor"* |
| **AFIDRO** | **2. Objeto** | **Comentario/justificación**<br>Incluir los cambios posteriores a la aprobación como un objetivo de la presente directriz.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Establecer las directrices y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad, completo o alguna de sus fases, que ocurre en el marco del procedimiento para obtener el registro sanitario **o cuando se producen cambios relevantes en el proceso de fabricación** ante el INVIMA. | Como se expresó anteriormente se incluirá en la introducción la descripción completa del alcance de la guía. Sin embargo se realizó ajuste del objeto del anexo técnico, conforme al objeto del acto administrativo, así: Establecer los lineamientos y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad, completo o de algunas de sus fases, según corresponda. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **3. Ámbito de aplicación** | **Comentario/justificación**<br>La directriz se escribió con el fin de demostrar la comparabilidad entre el MBR y el MBC. Aunque se aplican los mismos principios, pueden aplicar únicamente algunas partes del documento, dependiendo del cambio en el proceso de fabricación. En nuestras observaciones generales le recomendamos al INVIMA separar claramente estos dos diferentes conjuntos de requisitos. Para los efectos de los cambios en el proceso, para todos los agentes biológicos, sería recomendable hacer una clara referencia al ICH Q5E en todo el documento.<br><br>En cuanto a la nota al pie de página es importante tener en cuenta que la comparabilidad realizada para el cambio de procesos de manufactura es llevada a cabo por el mismo fabricante quien posee un conocimiento extenso de su producto desde el desarrollo hasta la comercialización; mientras que el desarrollador del MBC solo tiene acceso al conocimiento del producto a través de información publicada, por lo tanto un fabricante es capaz de utilizar el conocimiento extenso del producto, el cual ha acumulado durante su desarrollo, para justificar el diseño del ejercicio de comparabilidad entre el producto obtenido antes y después de cambios significativos en el proceso de manufactura.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Este~~ **Los principios de esta** guía se ~~aplica~~ **aplican** también a los medicamentos biológicos con registro sanitario cuando se realizan cambios relevantes en el proceso de fabricación que puedan afectar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto, independientemente de que sean pioneros o competidores.<br><br>De igual forma como se mencionó en las consideraciones generales debería eliminarse de la guía lo referente al ejercicio de comparabilidad que debe ser llevado a cabo por cambios relacionados con el proceso de manufactura o en su defecto separarse. | Se acoge la propuesta de ajuste al texto<br><br>En cuanto a la referenciación de ICH Q5E, no se encuentra una referencia puntual, sin embargo los principios se encuentran contemplados en el documento toda vez que el mismo se construyó tomando como base el documento de REDPARF y el mismo se basa en lineamentos ICH. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>El ejercicio de comparabilidad debe estar completo para el registro de biosimilares e incluir estudios clínicos, en los casos en los que la demostración de la similitud de los agentes biológicos no se pueda completar únicamente con estudios preclínicos.<br><br>"La demostración de similitud estructural y la bioequivalencia del medicamento genérico, con relación al producto de referencia resulta adecuada para inferir (concluir) la equivalencia terapéutica entre el producto genérico y el producto de referencia. Sin embargo, este esquema se considera inapropiado para la autorización de los productos biológicos similares, ya que los productos bioterapeuticos generalmente se componen de entidades relativamente más grandes y complejas, que resultan más difíciles de caracterizar. Así mismo, los productos biológicos similares son fabricados y controlados de acuerdo a su propio desarrollo, ya que el fabricante de un producto biológico similar generalmente no suele tener acceso a toda la información necesaria sobre la fabricación del producto innovador. Sin embargo, pequeñas diferencias en el proceso de fabricación pueden afectar la farmacocinética, la farmacodinamia, la eficacia o la seguridad de los productos bioterapeuticos. Es por ello que existe el acuerdo en que el método habitualmente utilizado para autorizar los medicamentos genéricos, considerando únicamente estudios de bioequivalencia, no resulta científicamente apropiado para la autorización de los productos biológicos similares.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El ejercicio de comparabilidad para la demostración de la similitud de un biosimilar debe requerir la comparabilidad clínica. | El Decreto 1782 de 2014 determinó 3 rutas de presentación de la información para la evaluación farmacológica en el trámite del registro sanitario. Una de ellas es la ruta abreviada de la comparabilidad según la cual *"Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud está suficientemente caracterizado, tiene un perfil de seguridad y eficacia definido y altamente documentado, cuenta con considerable experiencia clínica y dispone de información de Farmacovigilancia robusta".* Si se dan estas condiciones puede no ser necesaria la comparabilidad clínica.<br><br>La propuesta de guía establece que en el ejercicio de comparabilidad se debe hacer una caracterización integral de los parámetros fisicoquímicos y biológicos del MBC candidato en comparación con el MBR, a partir del cual se determina el grado de similitud entre ellos. El requisito de estudios clínicos y no clínicos posteriores, se basa en la existencia o no de incertidumbres residuales en la etapa analítica y el grado del conocimiento del MBR.<br><br>Es importante anotar que el fabricante es responsable el de la información suministrada, que posteriormente será evaluada por el Invima. |
| **AFIDRO** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Terminología: el ejercicio de comparabilidad debe ser la evidencia primaria, "contribuir" no es suficientemente fuerte para describir la importancia del ejercicio<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>La toma de decisiones para la autorización de comercialización (registro sanitario) de los MBC debe basarse en evidencias científicas. Es responsabilidad de un fabricante de MBC ~~contribuir~~ **demostrar** con la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización | Se aclara que el proyecto publicado hace referencia a "aportar", no a contribuir": *"Es responsabilidad del fabricante de un MBC **aportar** la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización. Como en cualquier programa de desarrollo de medicamentos, el desarrollo de un MBC comprende un enfoque escalonado que debe comenzar con la caracterización y la evaluación de los atributos de calidad del producto, seguida de estudios no clínicos y clínicos, según aplique".*<br>Por lo tanto el Invima, evaluará la información aportada por el fabricante como evidencia. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Redacción recomendada para aclarar que el ejercicio de comparabilidad entre el MBR y el MBC es un elemento adicional al expediente de calidad completo. La forma farmacéutica podría ser interpretada solamente como característica física de un medicamento que incluye tanto el ingrediente activo como los excipientes. Por lo tanto, se recomienda usar un término más definido, por ejemplo misma forma farmacéutica y concentración.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los fabricantes deben demostrar un conocimiento total de su producto, la coherencia y la robustez del proceso de fabricación y presentar un expediente de calidad completo ~~que incluya además~~ **de un** una caracterización completa del producto. El ejercicio de comparabilidad **integral** entre el MBC y el MBR co~~n respecto a~~ **al nivel** de la calidad, **ya que** constituye un elemento esencial para la comparabilidad. ~~Por esta razón, la definición~~ **El alcance y la naturaleza** de los requisitos de datos de aspectos no clínicos y/o clínicos depende de los resultados de la comparación ~~de las especificaciones de calidad~~ analítica **entre el MBR y el MBC.** | La redacción de la propuesta es clara y diferencia que el expediente de calidad es adicional al de comparabilidad. |
| **AFIDRO** | **4.1. Ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>El ejercicio de comparabilidad debe demostrar la similitud en los atributos de calidad, eficacia y seguridad, no solo en la calidad. De acuerdo con la redacción la presentación de estudios clínicos no es una exigencia. Cabe resaltar que a este respecto las guías internacionales como las de la Red Parf y OMS (Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), reporte No 977) establece que el ejercicio de la comparabilidad de productos biosimilares está diseñado para demostrar que este tiene atributos de calidad muy similares cuando es comparado con el de referencia e incluye estudios no clínicos y clínicos para proporcionar un conjunto integrado de datos comparables.<br>"La aprobación de indicaciones se soporta en la evidencia evaluada y disponible en normas farmacológicas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar."<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El ejercicio de comparabilidad de un MBC está diseñado para demostrar que aquel tiene atributos de calidad ~~muy similares~~, **seguridad y eficacia similares al MBR**. ~~El ejercicio de comparabilidad puede también incluir estudios no clínicos, clínicos para proporcional un conjunto integrado de datos comparables.~~<br>¿Qué se entiende por altamente similar? ¿Existe el termino medianamente o bajo? | Cabe recordar que dentro de los fundamentos para la expedición del Decreto 1782 de 2014 se encuentra la Resolución WHA67.21 sobre *"acceso a los productos bioterapéuticos, incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia"* la cual insta a los Estados Miembros, entre otras cosas, a establecer o reforzar los marcos normativos nacionales de evaluación y autorización de medicamentos biológicos, con miras a atender las necesidades de salud pública y garantizando que los mismos no constituyan un obstáculo al acceso a productos bioterapéuticos de calidad, seguros y eficaces. Tomando en cuenta además que en materia de calidad, los avances en biotecnología farmacéutica contribuyen a complementar la regulación en los aspectos técnicos para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos.<br><br>Es por ello que el citado decreto estableció que *"Para efectos de la Evaluación Farmacológica, la Sala Especializada deberá considerar la información de calidad comúnmente asociada a aspectos farmacéuticos, para estudiar los atributos de seguridad y eficacia"* |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **4.1. Ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Los datos no clínicos previamente generados con el MBR son relevantes para el MBC y que no existen diferencias clínicamente relevantes entre ambos.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>…y 2) que los datos no clínicos **y clínicos** previamente generados con el MBR son relevantes para el MBC y **que no existen diferencias clínicamente relevantes entre ambos.** | En la versión sometida a consulta pública ya se encuentra incluido el término "clínicos".<br>La segunda parte de la redacción no se acepta, por cuanto va en contravía del Decreto 1782 de 2014. La adición de la frase propuesta, conllevaría a desconocer de entrada el ejercicio de comparabilidad escalonado como tal y como lo establece el Decreto 1782 de 2014. |
| **AFIDRO** | **4.1. Ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>El enfoque principal del MBC debe ser demostrar la falta de diferencias en el rendimiento clínico en la población sensible, no necesariamente volver a demostrar la eficacia, ya que esto se debe extrapolar a partir del MBR, si los resultados del ejercicio de comparabilidad lo permiten.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los estudios clínicos, cuando se requieran, se deben diseñar para det**ectar de manera sensible las posibles diferencias en el rendimiento clínico e idealmente**, maximizar su contribución demostrando la seguridad y la eficacia del MBC. | Efectivamente la propuesta normativa en el numeral 9. de EVALUACIÓN CLÍNICA contempla que "Los estudios clínicos se deben diseñar con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el MBC y el MBR, y por ello requieren el uso de estrategias de puesta a prueba que sean suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos, si las hubiera". Por lo cual no se requieren aclaraciones adicionales en este punto. |
| **AFIDRO** | **5. Principios clave** | **Comentario/justificación**<br>La rastreabilidad precisa del producto es importante en cualquier situación. El INVIMA debe establecer claramente las medidas para mejorar la Farmacovigilancia y garantizar la correcta rastreabilidad del producto (como denominaciones comunes distinguibles).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Así como con otros medicamentos biológicos, los MBC requieren de ~~un seguimiento~~ **una Farmacovigilancia** eficaz posterior a la comercialización, para gestionar sus riesgos potenciales y potenciar sus beneficios al máximo. | El seguimiento postcomercializacion hace parte de las actividades de Farmacovigilancia.<br>Se aclara que el alcance de este proyecto no es específico de farmacovilancia, la cual será abordada en la guía correspondiente. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **6. Medicamento biológico de referencia** | **Comentario/justificación**<br>Esta frase implica que el requerimiento de datos clínicos sería poco común ("algunos casos") y que se podría confiar en los datos analíticos solos. Este no es el caso. El uso de los datos clínicos debe ser el predeterminado. Respecto de la frase "(…) Se debe demostrar la similaridad entre el ingrediente farmacéutico activo del MBC y el MBR."<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>La demostración de la similitud entre el MBC y el MBR proporciona la justificación para determinar la magnitud, el tiempo, y ~~en algunos l~~**a mayoría de** los casos, la necesidad de ~~datos no clínicos y~~ datos tanto no clínicos como clínicos para respaldar la solicitud de autorización de comercialización del MBC.<br>El desarrollador del MBC no tendrá acceso a los lotes de sustancias activas del MBR. No es claro cuál es la razón para comparar la sustancia activa dado que el proceso de manufactura del producto terminado tendrá impacto en ciertos atributos del producto y por lo tanto este impacto deberá evaluarse cuidadosamente. | Se ajusta la redacción: La demostración de la similaridad entre el MBC y el MBR proporciona la justificación para determinar la extensión, tiempo y necesidad de datos no clínicos y clínicos para sustentar la solicitud de autorización de la comercialización del MBC. |
| **AFIDRO** | **6. Medicamento biológico de referencia** | Por favor aclare qué países de referencia son considerados. Deben ser países miembro del ICH de acuerdo con la antigua definición del ICH o un país con una "autoridad regulatoria estricta" según la definición de la OMS. | Los países de referencia son los determinados en el Decreto 1782 de 2014 en su artículo 8 y cabe recordar que el mismo hace remite también al Decreto 677 de 1995. Esta guía no está modificando la normatividad vigente, más aun considerando que los países de referencia están definidos en normas de mayor jerarquía. |
| **AFIDRO** | **7. Calidad** | **Comentario/justificación**<br>Si el producto que pretende ser biocomparable o biosimilar tiene un mejor perfil de seguridad, ya no se considera biosimilar o biocomparable y se debe volver a evaluar como un producto biológico independiente.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Por ejemplo, podría ser previsible que un MBC con niveles bajos de agregados proteicos ostente un mejor perfil de seguridad que el MBR y no necesitaría una evaluación clínica adicional~~ (esto no aplica) | Se retira el ejemplo. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **7. Calidad** | **Comentario/justificación**<br>La variabilidad de un biocomparable, por el hecho de que es un producto biológico no se puede inferir completamente a partir del MBR. Respecto de los "lotes representativos" debe proporcionarse la justificación de la determinación del número de lotes que se incluirán en el estudio de comparabilidad.<br>La comparación en igualdad de condiciones no podría ser posible en ciertas circunstancias como por ejemplo gran cantidad de muestras a analizar, restricciones de equipos o dificultad en la adquisición del MBR.<br><br>" El tipo de células huésped para la fabricación del MBC solo se debe cambiar si el fabricante puede demostrar convincentemente"<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~De la misma manera, si se tuviese conocimiento y suficientemente documentada la heterogeneidad de los aminoácidos terminales del MBR, sin que ello afectare la bioactividad, la distribución, o la inmunogenicidad del MBR u otros productos similares de su clase, es probable que no sea necesario llevar a cabo estudios adicionales de seguridad o eficacia sobre la base de esta heterogeneidad del MBR y el MBC.~~ (esto no aplica) existe posibilidad que se exprese/produzca el producto en células diferentes?, ¿esto altera sustancialmente el proceso de tecnología farmacéutica establecido por el MBR y por lo tanto da origen a un producto con una identidad distinta? | La heterogeneidad se encuentra en el documento " Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)" - Red PARF Documento Técnico No. 7) de acuerdo con establecido en el capítulo 21 de Decreto 1782 de 2014, que como se mencionó previamente a su vez se basa en lineamientos de la OMS, por lo tanto no se acepa la sugerencia.<br><br>Ahora en lo relacionado específicamente con el tipo de célula, esto también se encuentra contemplado en el documento RedParf. En la propuesta normativa se encuentran en el numeral 7.1 Consideraciones para la selección del sistema de expresión, donde expresa "*Por lo general, el producto se debe expresar y producir en el mismo tipo de células huésped que el MBR (por ejemplo, E. coli, células CHO, etc.) para reducir al mínimo la posibilidad de cambios importantes en los atributos esenciales de calidad de la proteína y evitar la introducción de ciertos tipos de impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo, proteínas de las células huésped, endotoxinas, mananos de levaduras) que pudieran repercutir en los resultados clínicos y la inmunogenicidad. E<u>l tipo de células huésped para la fabricación del MBC solo se debe cambiar si el fabricante puede demostrar convincentemente que la estructura de la molécula no se verá afectada o que el perfil clínico del producto no cambiará.</u> Por ejemplo, la somatropina producida en células de levadura parece tener características similares a la somatropina expresada en E. coli. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el uso de un tipo diferente de células huésped no será factible para las glicoproteínas, ya que los perfiles de glicosilación varían significativamente entre los diferentes tipos de células huésped".* |
| **AFIDRO** | **7.2. Caracterización** | **Comentario/justificación**<br>El concepto de "huella" ha significado cosas diferentes para diferentes organismos y patrocinadores y ha demostrado ser un punto de confusión y de naturaleza aspiracional. Se sugiere requerir estudios sensibles e incluir evaluaciones ortogonales como un requisito normativo. "(…) Si se observan diferencias entre el MBC y el MBR, se debe evaluar su posible repercusión en la seguridad y la eficacia del MBC. Se deben considerar con antelación los limites predefinidos"<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br><u>**Es importante**</u> ~~puede ser útil~~ comparar las diferencias en los atributos de calidad utilizando un algoritmo de análisis ~~como la "huella",~~ que abarque un amplio número de atributos adicionales del producto y sus combinaciones, con alta sensibilidad por medio de métodos ortogonales. Se debe proporcionar información adicional sobre el enfoque aceptable para los limites predefinidos. | Se trascribe la redacción que se encuentra en el proyecto publicado (subrayado fuera de texto):<br>*"Puede ser útil comparar diferencias en los atributos de calidad usando un algoritmo de a<u>nálisis tipo "huella dactilar" o "finger print" en inglés</u>, el cual cubre un número amplio de atributos adicionales del producto y sus combinaciones, con alta sensibilidad usando métodos ortogonales. En este sentido, el uso de técnicas analíticas en series, como el mapeo de péptidos o electroforesis capilar combinada con espectrometría de masas de moléculas separadas, debe ser un método significativo y sensible para la comparación de productos."*<br>Tal cómo se evidencia lo subrayado corresponde a un ejemplo universalmente aceptado, el texto no sugiere que este sea único método que deba utilizarse. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **7.2.2. Actividad biológica** | **Comentario/justificación**<br>Los fabricantes siempre deben evaluar todas las actividades funcionales, para demostrar que coinciden cuando existan y para mostrar que no tienen esas funciones cuando no existan para el producto de referencia. Todas son relevantes para su confirmación, incluso la matriz de unión al receptor FcGamma.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y fijación al receptor. ~~En estos casos, los~~ **Los** fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades funcionales ~~relevantes~~ del MBC y del MBR. | No se acepta por cuanto esta consideración se encuentra desde el documento empleado como referente " Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)" - Red PARF Documento Técnico No. 7) de acuerdo con establecido en el capítulo 21 de Decreto 1782 de 2014, que como se mencionó previamente a su vez se basa en lineamientos de la OMS, así: ….Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y de fijación a un receptor. En estos casos, los fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades funcionales relevantes del PBS y el PBR.<br><br>No es necesario evaluar todas las actividades funcionales del MBC y el MBR en el ejercicio de comparabilidad. La comprensión del mecanismo de acción de la molécula, contribuye a determinar cuáles son las pruebas relevantes para la actividad biológica. |
| **AFIDRO** | **7.2.2. Actividad biológica** | **Comentario/justificación**<br>La mejor práctica es utilizar el estándar de referencia del biosimilar para las mediciones de potencia, tanto para la similitud como en los ejercicios de comparabilidad. El uso del estándar internacional no es adecuado, dado que el estándar de la OMS puede ser un biosimilar originado de otro fabricante. La utilización de un estándar de este tipo podría no permitir la comparación adecuada entre el biosimilar y el producto de referencia, y tampoco sería relevante para vincular los resultados entre el ejercicio de similitud y los estudios de comparabilidad del biosimilar.<br><br>Es importante señalar que los estándares de referencia internacionales NO se pueden utilizar para el ejercicio de comparabilidad.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los análisis se deben calibrar contra un patrón nacional o internacional o un reactivo de referencia, siempre que estén disponibles y sean adecuados. La OMS proporciona estándares internacionales y reactivos de referencia que sirven como fuentes de referencia de la actividad biológica definida expresada en una Unidad Internacional (UI). Los estándares internacionales y los reactivos de referencia están diseñados para la calibración de los estándares de referencia nacionales (http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/). ~~Por lo tanto, se deben utilizar los patrones internacionales o nacionales y los reactivos de referencia para determinar la potencia expresando los resultados en IU, y no se deben utilizar como MBR durante otras etapas del ejercicio de comparabilidad..~~ **El método más común de comparación es con un estándar de referencia que represente el MBC, para que se puedan realizar comparaciones directas entre el MBR y las actividades relevantes del MBC** | El Decreto 1782 de 2014 se estableció *"En lo que a caracterización respecta, utilizando métodos analíticos de última generación, el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia utilizado o a la muestra del patrón farmacopéico cuando corresponda, así existan diferencias menores en los componentes sin actividad farmacológica*".<br><br>El proyecto normativo, en este punto se refiere al uso de los patrones internacionales para la determinación de la potencia, aspecto tomado del documento RedParf, empleado como referente. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **8. Evaluaciones no clínicas** | **Comentario/justificación**<br>Los estudios in vivo no clínicos por lo general no son relevantes para el desarrollo de biosimilares y solo deben realizarse cuando se determine que un modelo no clínico puede informar sobre el riesgo relativo para la eficacia o la seguridad de las diferencias establecidas analíticas y/o funcionales en los productos.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~La evaluación no clínica aborda los aspectos fármaco-toxicológicos del MBC.~~ L**a evaluación no clínica se utiliza cuando se han identificado diferencias específicas en el MBR que pueden suponer un riesgo para la eficacia o la seguridad.** La determinación de la seguridad y la eficacia del MBC ~~habitualmente~~ **casi nunca** requiere la obtención de datos no clínicos **in-vivo del producto, salvo que se cumplan los criterios antes mencionados y el modelo animal no clínico sea capaz de informar sobre el impacto clínico potencial de las diferencias observadas**. | Se ajusta la redacción<br><br>La evaluación no clínica aborda los aspectos fármaco-toxicológicos del MBC.<br><br>La evaluación no clínica se utiliza cuando se han identificado diferencias específicas en el MBR que pueden suponer un riesgo para la eficacia o la seguridad. La determinación de la seguridad y la eficacia del MBC habitualmente casi nunca requieren la obtención de datos no clínicos in-vivo del producto, salvo que se cumplan los criterios antes mencionados y el modelo animal no clínico sea capaz de informar sobre el impacto clínico potencial de las diferencias observadas. |
| **AFIDRO** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Como se indicó anteriormente, este trabajo no sería común y se debe justificar.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Algunos de los factores que generalmente llevan **pueden** llevar a la necesidad de realizar estudios no clínicos adicionales son: | Se ajusta redacción<br>Algunos de los factores que **pueden** llevar a la necesidad de estudios adicionales no clínicos son: |
| **AFIDRO** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Únicamente sería aconsejable realizar estudios no clínicos cuando las diferencias supongan un riesgo específico.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Factores relacionados con la calidad **que pueden suponer un riesgo para la eficacia y/o eficacia**: | En este acápite se hace referencia únicamente a aspectos toxicológicos, por lo tanto no aplica la sugerencia. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Esto no es relevante para un biosimilar. El mecanismo de acción y las propiedades toxicológicas no deberían diferir para un biosimilar. Únicamente serían necesarios esos estudios si hay diferencias específicas que abordar.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~▪ Factores relacionados con las propiedades toxicológicas del ingrediente farmacéutico activo:~~<br>~~- Mecanismo(s) de acción del medicamento desconocidos o apenas comprendidos.~~<br>~~- El ingrediente farmacéutico activo está asociado con toxicidad significativa y/o tiene un índice terapéutico estrecho.~~<br>~~- La experiencia clínica con el MBR es limitada.~~ | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Lo predeterminado debe ser algún grado de estudios clínicos. Se deberán considerar las vías abreviadas de desarrollo clínico únicamente con una justificación adecuada y una amplia caracterización analítica además de la ponderación del tipo de terapia involucrada. De ser así, esto debe hacerse sobre una base de caso por caso.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Dependiendo de estos factores, el espectro de los estudios necesarios para establecer la seguridad y la eficacia del MBC puede variar ~~considerablemente~~ y debe definirse caso por caso **con base en el nivel global de similitud establecido. El programa de desarrollo no clínico y clínico puede llevar un peso significativo en la evaluación global** por ejemplo, para un MBC que muestre múltiples diferencias analíticas y especialmente funcionales que puedan afectar la eficacia y/o seguridad y cuando los estudios no clínicos puedan informar sobre el riesgo relativo de tales diferencias ~~un principio biológico activo muy complejo, difícil de caracterizar mediante técnicas analíticas y con un índice terapéutico estrecho, puede incluir una parte significativa del espectro de los estudios descrito en los documentos que se describen en las directrices internacionale~~s. Por otro lado, con respecto a los productos donde el ingrediente farmacéutico activo y el perfil de impurezas se pueden caracterizar correctamente mediante técnicas analíticas, que tienen un amplio índice terapéutico y de los cuales se dispone de una extensa experiencia clínica, probablemente, ~~el~~ **pudiera ser aceptable un programa de desarrollo no clínico y/o clínico reducido, dependiendo del grado de incertidumbre en relación con la caracterización fisicoquímica**. ~~Se reducirá no sería necesario. No obstante, para la evaluación no clínica de un MBC, por lo general y como requisito mínimo, se debe realizar un estudio de toxicidad a dosis repetidas en igualdad de condiciones~~ | Se elimina el párrafo |
| **AFIDRO** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Una sola especie solo si es necesario. Esta especie debe ser farmacológicamente relevante.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Estos estudios deben ser de tipo comparativo (véase el apartado 7.2.2.) se deben realizar en u**na especie farmacológicamente relevante** ~~una o más especies de las que son conocidas por ser apropiadas~~ | **Se acepta** |
| **AFIDRO** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Estudio único, bien diseñado solo si es necesario.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Si un estudio no clínico de toxicidad se considera informativo, un estudio | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | único de dosis repetidas deberá incluir las mediciones pertinentes para informar sobre el riesgo evaluado-y ~~toxicidad no clínica establecida en al menos un estudio de toxicidad, a dosis repetidas, en una especie adecuada,~~ que incluya mediciones toxicocinéticas. | |
| **AFIDRO** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Dichos estudios deben realizarse únicamente para evaluar diferencias analíticas específicas.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Además de constituir una parte del ejercicio de comparabilidad, se considera que el estudio comparativo de toxicidad a dosis repetidas permite confirmar que no ocurrirá ninguna "toxicidad inesperada" durante el uso clínico del MBC. Si se realiza con la forma farmacéutica final destinada para uso clínico, el estudio de toxicidad a dosis repetidas, en principio, permitirá la detección de la posible toxicidad asociada con el ingrediente farmacéutico activo, así como con las impurezas relacionas al producto y al proceso.~~ | Se acepta eliminación |
| **AFIDRO** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Se deben recopilar pero no se tienen que analizar a menos que haya una causa.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Aunque los modelos animales se consideran de poco valor para la predicción de la inmunogenicidad en los seres humanos, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas, si aplica, **se deberán recolectar muestras para análisis de anticuerpos anti-fármaco** ~~debe incluirse la determinación de anticuerpos~~ para ayudar a interpretar los datos tóxico-cinéticos y para evaluar, como parte del ejercicio de comparabilidad general, si existen diferencias importantes en cuanto a la estructura inmunogénica o impurezas entre el MBC y el MBR (la respuesta inmunológica puede ser sensible a diferencias no detectadas mediante los procedimientos del laboratorio analítico). | Se acepta |
| **AFIDRO** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Si usted observa tales diferencias, no tiene un biosimilar.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~A menos que los resultados de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o el estudio de tolerancia local u otras propiedades tóxicas conocidas del MBR lo exijan (por ejemplo, efectos adversos conocidos del MBR sobre la función reproductiva).~~ | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **8.3. Estudios PK y/o PD** | **Comentario/justificación**<br>La farmacología en especies menores debe adaptarse a dichas especies para diseñar el mejor estudio.<br>No realizamos estudios in vivo cuando hay reemplazos in vitro adecuados disponibles de acuerdo con las directrices de las 3R para el uso apropiado de animales.<br><br>El INVIMA podría considerar incluir también una referencia al proyecto de preguntas y respuestas de la OMS: Productos bioterapéuticos similares (WHO/SBP_Q&A/DRAFT/DEC 2017) que proporciona una actualización a la orientación sobre esta cuestión.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>**Si un estudio de farmacología se considera necesario,** cuando el modelo lo permita, la farmacocinética y farmacodinámica del MBC y del MBR se deben comparar de manera cualitativa~~, incluyendo, si es posible, una evaluación de la respuesta a la dosis con los niveles de exposición que se pretenden en seres humanos. Los ensayos in vivo pueden incluir el uso de modelos animales de la enfermedad para evaluar los efectos funcionales en los marcadores PD o las medidas de eficacia.~~ | Ese acepta<br>El concepto técnico es correcto y está avalado por la guía "Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)" que fue empleado como referente. |
| **AFIDRO** | **8.4. Estudios de seguridad/toxicidad** | **Comentario/justificación**<br>Todos los biosimilares solo podían tener la misma vía de administración, por lo que este no sería criterio para determinar si es necesario un estudio en animales o no.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los estudios de toxicidad en animales no son necesarios si la información clínica del producto propuesto está disponible (la misma~~ vía de~~ administración y formulación) | No se acepta<br>la sola palabra no es clara, se requiere la palabra ruta o vía de administración, lo cual está acorde con la directrices empleadas como referencia. |
| **AFIDRO** | **9. Evaluación clínica** | **Comentario/justificación**<br>Sugerimos aportar claridad sobre exactamente qué tipo de casos podrían caer en esta categoría donde no se requieran estudios clínicos adicionales.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~En algunos casos,~~ **En los casos en los que exista un marcador PD validado,** los datos recolectados en estudios PK/PD pueden ser suficientes para esclarecer la incertidumbre residual establecida en las etapas anteriores, **que a su vez permita un paquete clínico reducido**. Por lo general, el objetivo del programa de evaluación clínica es confirmar que cualquier incertidumbre restante sobre los atributos de calidad no se traducirá en diferencias clínicas importantes. | Se acepta la primera parte de la propuesta de redacción. En cuanto a la propuesta de en el sentido de permitir un paquete de datos clínicos reducidos, no se acepta la propuesta de redacción, por cuanto el usuario en el ejercicio de comparabilidad debe determinar en qué fase no tiene incertidumbres residuales. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Probablemente todo lo que se necesita es un estudio de equivalencia PK, en lugar de uno en cada vía de administración. Se puede utilizar la ruta con mayor probabilidad de mostrar una diferencia. Por ejemplo, si el producto está disponible para las vías IV y SC, entonces la vía SC evalúa la absorción y eliminación y, por lo tanto, usualmente es más informativa con respecto a una diferencia potencial en comparación con la vía IV, que solo considera la eliminación, además de que ese aspecto también se incluye en la prueba SC. Puede haber excepciones en las que también se deba realizar la prueba IV, como por ejemplo por diferencias en la seguridad y la inmunogenicidad, pero esta probablemente sería una circunstancia excepcional en la que la vía IV sería más sensible que la SC. Por lo tanto, sugerimos un estudio de equivalencia PK , en la vía más sensible para informar la PK así como la seguridad e inmunogenicidad.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Por lo general, se deben realizar estudios PK para las vías de administración solicitadas y con dosis incluidas en el intervalo terapéutico recomendado para el MBR. | Se incluye ". Se puede utilizar la ruta con mayor probabilidad de mostrar una diferencia." |
| **AFIDRO** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Por lo general, un estudio de dosis única también informará la PK para que los productos con dosis repetidas alcancen el equilibrio dinámico (suponiendo que esto significa un equilibrio dinámico). El único momento en que podemos pensar inmediatamente en la necesidad de evaluar el equilibrio dinámico para la equivalencia PK es si se evalúa en pacientes que ya reciben el producto de referencia (por ende, que ya están en equilibrio dinámico).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>**<u>… es aconsejable que el fabricante lleve a cabo un estudio de dosis múltiples con el fin de garantizar también los perfiles farmacocinéticos similares en equilibrio dinámico. En los estudios PK en equilibrio dinámico, el esquema de administración debe utilizar la dosis habitual, de preferencia la más alta, recomendada para el MBR.</u>** | Puede ser un asunto de traducción, en español se usa comúnmente fase estacionaria, en inglés esteady-state y en la guía en español estado estacionario. En todo caso el parámetro formal farmacocinético es el ya mencionado estado estacionario. |
| **AFIDRO** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Por lo general, estos son factores para moléculas pequeñas.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>En diseños paralelos, se deben evitar los desequilibrios relevantes en todas las variables de pronóstico entre los grupos de tratamiento y que pudieran afectar la farmacocinética del ingrediente farmacéutico activo. ~~(por ejemplo, el origen étnico, antecedentes de tabaquismo, la proporción de metabolizadores rápidos y lentos en la población de estudio).~~ | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Si el producto no tiene una PK equivalente (y PD si está disponible a partir de ese estudio) entonces el patrocinador no deberá continuar con el estudio clínico. En lugar de ello, deberá arreglar el producto o la formulación, o lo que sea que esté provocando la diferencia. Una exposición diferencial implica un riesgo de tener una seguridad y eficacia diferentes, y puede que no se reconozca dependiendo del tamaño, la duración, la población del estudio clínico, pero aún podría manifestarse cuando se utilice más ampliamente; también ha aumentado la preocupación de tener una seguridad y eficacia equivalentes en indicaciones extrapoladas.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Sin embargo, si los intervalos de confianza del 90% del cociente de las medias geométricas de la población (MBC/MBR) para los principales parámetros del estudio, (generalmente la tasa y grado de absorción y de eliminación), están fuera de este intervalo tradicional, el MBC aún podría considerarse similar al MBR si hay suficientes datos de evidencia de la similitud a partir de las comparaciones de eficacia y seguridad, no-clínicas, de farmacodinamia y de calidad.~~ | Se trata de diferencias estadísticas que pueden deberse a la muestra o a variaciones interindividuales. Se mantiene el párrafo de la guía de OPS/OMS. |
| **AFIDRO** | **9.3. Estudios PK/PD confirmatorios** | El ejemplo hace referencia a la población sensible en la cual se debe establecer la comparabilidad; en el texto esto no se menciona. | Se aclara que el texto que se refiere a comparaciones entre dos productos y a su similaridad. |
| **AFIDRO** | **9.4. Estudios de eficacia** | **Comentario/justificación**<br>En esta circunstancia, aún se deberá requerir la evaluación de dosis múltiples con una duración adecuada de la exposición en la evaluación de la inmunogenicidad potencial.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>En algunos casos, cuando no haya incertidumbre residual derivada de la caracterización funcional y fisicoquímica, así como estudios de PK/PD **a partir de los cuales el marcador PD esté validado para los resultados clínicos,** es **posible q**ue no sea necesario un estudio clínico para confirmar la eficacia. | Aunque siempre es deseable que el marcador PD esté validado para el desenlace clínico, no se establece como un lineamiento explícito pues este requerimiento puede convertirse en una barrera técnica. Esto porque implica un diseño de la validación y la realización de la misma en todos los casos de cada solicitud. Es posible que un tercero tome o use un modelo ya validado. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.4.1. Estudios de eficacia clínica comparativos** | **Comentario/justificación**<br>Se sugiere especificar que la inmunogenicidad es una consideración clave, especialmente cuando se selecciona la población para el estudio. Si algunos usos tienen pacientes inmunodeficientes (por ejemplo, que están recibiendo quimioterapia) y otros inmunocompetentes (como monoterapia), entonces la población inmunocompetente se deberá estudiar, ya que esto habla de un riesgo de desarrollar anticuerpos antifármaco mientras que con los pacientes inmunocomprometidos no pasaría.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El grado de comprensión del mecanismo de acción y la patología de la enfermedad, así como el grado en el que cambian en indicaciones diferentes, entre las que se incluyen el mecanismo de acción, el lugar de la acción, la carga del antígeno, la administración del medicamento (dosis, vía, régimen, duración), los medicamentos concomitantes y la sensibilidad de la población objetivo a los efectos adversos del medicamento, **incluida la inmunogenicidad.** | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.4.2 Diseño del estudio clínico** | **Comentario/justificación**<br>Se recomienda proporcionar una asesoría más amplia sobre el uso del diseño clínico de no inferioridad, por ejemplo, de acuerdo con las recomendaciones de la FDA.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Las pruebas de no inferioridad son unilaterales y, por lo tanto, no excluyen la posibilidad de que el MBC sea superior al MBR.<br><br>**Un intervalo asimétrico podría ser razonable, por ejemplo, si la dosis utilizada en el estudio clínico se encuentra cerca de la meseta de la curva de dosis-respuesta y hay poca probabilidad de efectos relacionados con la dosis (por ej. toxicidad). En la mayoría de los casos, el uso de un intervalo asimétrico por lo general permitiría una muestra de menor tamaño de lo que sería necesario con márgenes simétricos. Sin embargo, si existe una demostración de clara superioridad, entonces se debe considerar detenidamente si el producto propuesto puede considerarse biosimilar al producto de referencia**<br>**En algunos casos, dependiendo de la población de estudio y de (los) criterio(s) de valoración, el descartar únicamente la inferioridad puede ser suficiente para establecer que no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia. Por ejemplo, un diseño de no inferioridad (NI) podría ser suficiente si está bien establecido que las dosis de un producto de referencia saturan de manera farmacodinámica el objetivo a nivel de la dosis clínica y si no sería ético utilizar dosis menores a las clínicamente aprobadas.**<br>**Un patrocinador debe proporcionar una justificación científica adecuada para la elección del diseño del estudio, la población del estudio, el (los) criterio(s) de valoración del estudio, el tamaño del efecto estimado para el producto de referencia y el (los) margen(s) (cuánta diferencia se debe descartar).**<br><br>Desde un punto de vista estadístico, la sensibilidad del ensayo es importante para proporcionar cierta confianza de que la prueba, la forma en que está planeada y diseñada, tendrá la capacidad de detectar diferencias entre el MBC y el MBR, si existen tales diferencias. | La sugerencia de reacción no se acepta por cuanto el solicitante es quien con el propósito del estudio debe garantizar que los elementos propuestos en el diseño están plenamente justificados para obtener los resultados esperados.<br><br>En el numeral se dan los detalles de manera general, con el propósito de que los fabricantes justifique cada etapa del diseño propuesto. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.4.4. Punto de medición primario del estudio** | **Comentario/justificación**<br>El término correcto debería ser biosimilar o biocomparable y no competidor, ya que esto podría interpretarse como cualquier otra molécula con un mecanismo de acción similar o un mecanismo de acción completamente diferente.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Para un fabricante de ~~competidores~~ **biocomparables o biosimilares** con un programa de desarrollo global que es guiado o requerido para varias ARNs para cumplir con los requisitos locales de la práctica regulatoria o clínica, puede ser posible especificar con anterioridad diferentes desenlaces del estudio primario con el poder estadístico en el mismo ensayo para cumplir con diversos requisitos regulatorios. | Se ajusta la terminología a MBC, el cual es el término empleado en esta guía. |
| **AFIDRO** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | **Comentario/justificación**<br>Los estudios de no inferioridad solo tienen un margen, el inferior.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Las evaluaciones de no inferioridad son unilaterales y la inferencia estadística se basa solo en el límite de confianza inferior. ~~o en el superior, el que sea apropiado para un determinado estudio.~~ | Se acepta |
| **AFIDRO** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | Hay mucha discusión acerca de que parece ser que los estudios de no inferioridad son igualmente convenientes (no hay preferencia) en comparación con los estudios de equivalencia. En general, otros organismos esperan el diseño de equivalencia y, si un producto demuestra potencialmente ser superior, entonces se tiene que entender cómo y por qué, dado que un biosimilar realmente solo puede ser equivalente a no ser, quizás por una menor inmunogenicidad o una menor cantidad de eventos de seguridad. | Se acepta |
| **AFIDRO** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | En la sección de estadística, la preferencia de las pruebas de equivalencia eran dos pruebas unilaterales (TOST). En ese caso, el uso de un IC del 90% para las pruebas provoca a un error de tipo 1 del 5% en todo el estudio. Creemos que esto es apropiado para este diseño de estudio y análisis estadístico y que es coherente con el requisito general de que el estudio tenga un error de tipo 1 del 5% o menos. | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | **Comentario/justificación**<br>Dado que el IC del 90% bilateral corresponde a una prueba de equivalencia con un error de tipo I del 5% y el IC del 95 % unilateral corresponde a un ensayo de no inferioridad con un error de tipo I del 5%, tienen el mismo rigor estadístico que una prueba de superioridad o de no inferioridad con un nivel de significancia de 0.05, que es el nivel de significancia (o tasa de error de tipo I) estándar para los estudios fundamentales de registro y, por lo tanto, se considera apropiado.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El análisis estadístico, tanto de los diseños de equivalencia como de los diseños de no inferioridad, generalmente se basa en el uso de intervalos de confianza bilaterales (normalmente del ~~95%~~ **90%** para establecer la diferencia entre los tratamientos. Esto se evidencia en los estudios de equivalencia, cuando todo el intervalo de confianza queda comprendido entre el margen inferior y superior de equivalencia. La evaluaciones de no inferioridad son unilaterales, y la inferencia estadística solo se basa en el límite de confianza inferior o superior, el que sea apropiado para un determinado estudio. Por ejemplo, si se define un margen inferior, la no inferioridad se demuestra cuando el límite inferior del intervalo de confianza está por encima del margen de no inferioridad. El análisis de los estudios de no inferioridad también se puede basar en un intervalo de confianza unilateral del ~~97.5%~~.**95.0%** | Se acepta |
| **AFIDRO** | **9.4.6. Ventajas y desventajas de los diseños de equivalencia y no inferioridad para la evaluación del MBC.** | **Comentario/justificación**<br>La descripción del principio de extrapolación se describe como: trabajar a partir de la seguridad y la eficacia establecidas comparables de una indicación en otras indicaciones.<br>Este no es el principio de extrapolación de las indicaciones que trabaja de molécula a molécula: con base en la biosimilaridad demostrada entre el MBC y el MBR y la totalidad de la evidencia/totalidad de los datos generados se puede concluir que las moléculas son iguales y funcionan de la misma manera y, por lo tanto, la aprobación puede extenderse a todas las indicaciones aprobadas del producto de referencia, siempre y cuando el mecanismo de acción para todas las indicaciones sea el mismo. Sin embargo, se tiene que proporcionar una justificación científica para la extrapolación.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Corrija la nota al pie según se describe en el comentario o elimine la nota al pie por completo. | Se elimina la nota al pie |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.6. Consideraciones generales** | **Comentario/justificación**<br>Usualmente no se deberían requerir estudios posteriores a la comercialización ya que la autorización de comercialización es en sí misma una conclusión definitiva de la similitud entre el MBC y el MBR, y concluye que no hay incertidumbre residual con respecto a la eficacia o la seguridad. Dada la concluyente demostración de la similitud con el producto de referencia, con una larga historia de datos de seguridad, se puede concluir que el perfil de seguridad de un biosimilar se entiende de igual manera en el momento de la aprobación y no debería ser necesario realizar estudios adicionales.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Estos datos generalmente son suficientes durante la fase previa a la autorización de comercialización, pero en la etapa posterior a la comercialización, suele ser necesaria una vigilancia más meticulosa de la seguridad clínica del MBC (véase 10).~~ | se acepta y se elimina todo el numeral |
| **AFIDRO** | **9.8 Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas** | **Comentario/justificación**<br>Tenemos dificultades para comprender lo que se entiende por "conjunto de medicamentos" en lugar del medicamento sujeto a evaluación. Esto casi suena a que 1) todas las indicaciones deberían concederse automáticamente, independientemente de que el mecanismo de acción, por ejemplo, sea el mismo o no, y 2) que algunos otros medicamentos (no el medicamento que se sometió a la autorización de comercialización) de algún modo se tomen en cuenta para esto.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Esta evidencia puede corresponder tanto al medicamento sujeto a evaluación, como al conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo muy similar. Todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico muy similar se incluirán en las normas farmacológicas. | Se ajusta la redacción<br>*"Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR.*<br>*En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar. Es decir que aquellos medicamentos con la misma Denominación Común Internacional, compartirán las mismas indicaciones."*<br><br>*"Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR".*<br>Sin embargo cabe aclarar que el Decreto 1782 no limito la extrapolación de indicaciones. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **AFIDRO** | **9.8 Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas** | **Comentario/justificación**<br>La descripción del principio de extrapolación se describe como: trabajar a partir de la seguridad y la eficacia establecidas comparables de una indicación en otras indicaciones.<br>Este no es el principio de extrapolación de las indicaciones que trabaja de molécula a molécula: con base en la biosimilaridad demostrada entre el SBP y el RBP y la totalidad de la evidencia/totalidad de los datos generados se puede concluir que las moléculas son iguales y funcionan de la misma manera y, por lo tanto, la aprobación puede extenderse a todas las indicaciones aprobadas del producto de referencia, siempre y cuando el mecanismo de acción para todas las indicaciones sea el mismo. Sin embargo, se tiene que proporcionar una justificación científica para la extrapolación.<br>Aquí deben indicarse detalles adicionales sobre los requisitos previos para permitir la extrapolación.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Incluya una redacción en conjunto con estas líneas:<br>**En general, si se ha demostrado biosimilaridad con base en estudios analíticos, funcionales, no clínicos y clínicos, y se presenta una justificación adecuada, las indicaciones para las que el producto de referencia se haya autorizado también se pueden autorizar para el biosimilar, incluso si no se realizan estudios clínicos comparativos en cada indicación. En otras palabras, la extrapolación de la información de la seguridad y la eficacia del producto de referencia al biosimilar podría ser aceptable con la evidencia científica y justificación adecuadas. Sin la realización de estudio(s) clínico(s) comparativo(s) en cada indicación que posea el producto de referencia, es científicamente razonable para un solicitante justificar la autorización de su producto biosimilar en todas o alguna de las indicación(es) aprobada(s) para el producto de referencia.** | Se ajusta la redacción<br>*"Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR.*<br>*En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar. Es decir que aquellos medicamentos con la misma Denominación Común Internacional, compartirán las mismas indicaciones."*<br><br>Sin embargo cabe aclarar que el Decreto 1782 no limito la extrapolación de indicaciones. |
| **AFIDRO** | **10. Farmacovigilancia** | **Comentario/justificación**<br>Se recomienda seguir las **directrices** de la EMA sobre **las buenas prácticas de Farmacovigilancia (GVP**) donde,<br>"Los Estados miembro garantizarán, a través de métodos de recolección de información y, cuando sea necesario, mediante el seguimiento de informes de reacciones adversas sospechadas, que se tomen todas las medidas adecuadas para identificar claramente cualquier agente biológico prescrito, distribuido o vendido en su territorio que sea objeto de un informe de reacción adversas sospechada, con la debida indicación del nombre del medicamento (tal como se define en DIR Art 1(20)], y el número de lote [DIR Art 102(e)]. Para cumplir con esta obligación, las autoridades | El texto sugerido corresponde a información rutinaria que el programa de Farmacovigilancia analiza.<br><br>Se aclara que el alcance de este proyecto no es específico de Farmacovigilancia, el cual debe ser abordado en la guía específica que se expida de este tema de acuerdo con lo establecido en el mismo Decreto 1782 de 2014. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | nacionales competentes deberán acordar con los titulares de las autorizaciones de comercialización, cuando proceda, un sistema para asegurar la rastreabilidad de los productos biológicos que se receten, se distribuyan o se vendan, informar a los profesionales de la atención sanitaria y a los pacientes sobre la necesidad de proporcionar el nombre del producto (es decir, marca/nombre arbitrario o, como corresponda, la DCI acompañada del nombre del titular de la autorización de comercialización) y el número de lote o código al notificar una reacción adversa sospechada y poner esta información a disposición de los asesores para la detección de señales y la evaluación de informes de casos individuales".<br>Este requisito también se menciona en las d**irectrices de la OMS sobre la evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBP**) como se indica a continuación:<br><br>"Además, al igual que para todos los productos bioterapéuticos, es esencial contar con un sistema adecuado para asegurar la identificación específica de los SBP (es decir, la rastreabilidad). La ANR deberá proporcionar un marco jurídico para una adecuada vigilancia de la Farmacovigilancia y asegurar la capacidad para identificar cualquier producto bioterapéutico comercializado en su territorio, que sea objeto de informes de reacciones adversas. Esto implica que un informe de reacción adversa para cualquier producto bioterapéutico debe incluir, además de la Denominación Común Internacional (DCI), otros indicadores importantes, como la denominación registrada (marca), el nombre del fabricante, el número de lote y el país de origen".<br>Referencias:<br>Directrices de la EMA sobre las buenas prácticas de Farmacovigilancia (GVP) Consideraciones específicas para el producto o la población II: Medicamentos biológicos (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf)<br>Lineamientos sobre la evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBP, por sus siglas en inglés). En: Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS: 60o Informe. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013: Anexo 2 (Series de informes técnicos de la OMS, N.º 977: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1)<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>[Inserte el texto siguiente:<br>**Con el fin de garantizar la rastreabilidad de medicamentos biológicos al notificar un evento adverso sospechado es obligatorio** | |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | **proporcionar el nombre del producto (es decir, marca/nombre arbitrario o, según corresponda, la DCI acompañada por el nombre del titular de la autorización de comercialización) y el número de lote para permitir la identificación del producto único para la correcta detección de señales y la evaluación de informes de casos individuales.** | |
| **AFIDRO** | **11. Referencias** | Incluya las directrices como referencia.<br>19) Directriz de la OMS para la evaluación de productos similares bioterapéuticos de 2009<br>20) P Y R de la OMS: productos similares bioterapéuticos, Dic de 2017 | Se incluye la referencia de la directriz de la OMS. En cuanto a la referencia de P y R de la OMS teniendo en cuenta que es un documento aclaratorio de la misma directriz de la OMS, no se considera necesaria su inclusión. |
| **FIFARMA** | **General** | FIFARMA reconoce al INVIMA por su interés demostrado en la promoción de la convergencia regulatoria y por seguir las directrices internacionales en el sector biofarmacéutico con el objetivo de proteger la salud pública en interés de los pacientes. En particular, felicitamos al INVIMA como nuevo Observador del Consejo Internacional de Armonización (ICH) desde 2017. El INVIMA también se une a un grupo de organismos de referencia regional de nivel 4 reconocidos por la OMS/OPS como competentes y eficientes en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos. | Se da por informado. |
| **FIFARMA** | **General** | Aunque el proyecto de directriz adopta las directrices de la OMS relacionadas con productos bioterapéuticos similares y hace referencia a las directrices del ICH (Q5E), nuestra principal preocupación es con respecto a su concordancia con el artículo 9 del Decreto 1782 de 2014. Este artículo se refiere a la vía abreviada para el registro de productos candidatos bioterapéuticos similares que apartó a Colombia de las normas regulatorias aceptadas a nivel mundial. | El Decreto 1782 de 2014 goza de presunción de legalidad y se encuentra vigente. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **General** | La amplitud y el alcance del documento podría aclararse más adelante. La mayor parte del documento se relaciona con el desarrollo y la licencia de "biosimilares" o "biocomparables" y proporciona orientación para la aprobación de una copia de un fármaco biológico comercializado, que está alineado con los objetivo establecido en el Decreto 1782/2014. Sin embargo, el documento también hace referencia a la gestión de los cambios posteriores a la aprobación de todos los productos biológicos (medicamentos bioterapéuticos novedosos y biosimilares). Le recomendamos al INVIMA que separe secciones para el ejercicio de comparabilidad aplicable a los cambios realizados a un proceso de fabricación del utilizado para demostrar la comparabilidad entre el MBR y el MBC. A pesar de la terminología compartida estos dos procesos son distintos con diferentes propósitos, alcance y requisitos. Por lo tanto, en aras de la claridad, quisiéramos sugerir que estos dos conjuntos diferentes de requisitos estén claramente separados a lo largo de todo el documento. El INVIMA podría considerar la posibilidad de separarlos en dos documentos o crear capítulos independientes dentro del mismo documento. | La propuesta de guía de denomina "comparabilidad de medicamentos biológicos", en este sentido el ejercicio de comparabilidad aplica a un candidato a MBC frente a un MBR a partir del cual se determina el grado de similitud entre ellos. De igual manera cuando un medicamento biológico con registro sanitario sea objeto de un cambio relevante en su proceso manufactura, se debe determinar que dicho cambio no afecte su calidad, seguridad y eficacia (independientemente que sean pioneros o competidores), caso en el cual, la comparación se hace para el mismo producto antes y después de los cambios en el proceso de manufactura. Las etapas que deben considerar son de manera general las mimas en los dos casos. Por lo cual en toda la propuesta normativa están inmersos los dos escenarios.<br><br>Se ajusta el Objeto:<br>Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto expedir la "Guía para la evaluación de la comparabilidad de medicamentos biológicos, a través de la cual se establecen los lineamientos y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad completo o de alguna de sus fases, según corresponda. La guía se encuentra contenida en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución. |
| **FIFARMA** | **Artículo 1. Objeto** | **Comentario/justificación**<br>Incluir los cambios posteriores a la aprobación como un objeto de la presente guía.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El objetivo de esta resolución es emitir la "Guía para la evaluación de la comparabilidad de los medicamentos biológicos" que figura en el anexo técnico que forma parte integral de la presente resolución. La guía establece las directrices y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio completo de comparabilidad o de alguna de sus fases, según corresponda, que ocurre en el proceso de la obtención del registro sanitario de un medicamento biológico competidor **o cuando se producen cambios relevantes en el proceso de fabricación que puedan afectar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto, independientemente de si es innovador o competidor.** | Lo relacionado a cambios en el proceso de manufactura se encuentra comprendido en el ámbito de aplicación.<br><br>Se ajusta el objeto para dejarlo más general.<br>Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto expedir la "Guía para la evaluación de la comparabilidad de medicamentos biológicos, a través de la cual se establecen los lineamientos y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad completo o de alguna de sus fases, según corresponda. La guía se encuentra contenida en el anexo técnico que hace parte integral de la presente resolución. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **Artículo 4. Fases del ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Redacción recomendada para abordar el ejercicio de comparabilidad analítico faltante de las características fisicoquímicas, biológicas e in-vitro con referencia a la directriz sobre PBS de la OMS.<br>El párrafo parece centrarse únicamente en los PBS, dado que la caracterización completa puede no siempre ser necesaria para un cambio en el proceso de fabricación. Por ejemplo, la caracterización completa de una sustancia activa puede no ser necesaria para un cambio menor en el proceso de un producto terminado.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Un ejercicio completo de comparabilidad para un producto bioterapéutico similar comienza con la caracterización **completa y rigurosa** del principio activo y el **producto terminado realizada de acuerdo con los elementos según se describe en la guía de Recomendaciones para la evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) de la OM**S, e incluye las fases preclínica y clínica. Después de cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad, se debe tomar una decisión sobre si continuar con la siguiente fase. | La redacción del artículo 4 se basa en el numeral 6 de la guía de Red Parf en el que se determina:<br>*"a. El desarrollo de un PBS involucra uno o más ejercicios de comparabilidad escalonados que comienzan con la comparación de las características de calidad del PBS y el PBR. Demostrar la similaridad de un PBS con un PBR en cuanto a calidad constituye un requisito previo para la reducción del conjunto de datos no clínicos y clínicos requeridos para el otorgamiento de autorizaciones. Después de cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad, debe evaluarse la decisión de seguir adelante con el desarrollo del PB"*<br><br>Por lo tanto, no se acepta la redacción sugerida. |
| **FIFARMA** | **1. Introducción** | **Comentario/justificación**<br>De conformidad con las normas internacionales y de acuerdo con los organismos regulatorios de referencia, estos productos deberían ser llamados biosimilares o biocomparables, pero no "competidores" ya que un competidor podría ser un biosimilar o un producto diferente con un mecanismo de acción diferente, innovador o no.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>….que se efectúa en el trámite de obtención del registro de un medicamento biosimilar. | El término competidor pretende facilitar el ingreso de medicamentos biológicos de alta calidad al mercado, en el marco del cumplimiento del mandato de la Organización Mundial de la Salud, OMS WHA 67.21 sobre acceso a los medicamentos biológicos y en concordancia con lo establecido en el Decreto 1782 de 2014. |
| **FIFARMA** | **1. Introducción** | **Comentario/justificación**<br>En el último párrafo de la "Introducción" se menciona de la necesidad que la decisión de la autorización de comercialización debe basarse en la totalidad de la evidencia y que también se debe establecer la similitud en la seguridad y la eficacia.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>**La totalidad de la evidencia, la similitud respecto a la seguridad y eficacia debería ser también establecida tal y como se indicó en el Artículo 5 del Decreto 1782/2014.** | Conforme lo determina el parágrafo 1 del artículo 4 de Decreto 1782 de 2014 *"(…) Esta evidencia puede corresponder tanto al medicamento objeto de evaluación, como al conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar (...).*<br><br>Desde el Decreto 1782 se determina garantizar el acceso de medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Es responsabilidad del fabricante presentar la información completa de acuerdo con el conocimiento que tenga sobre su producto, la responsabilidad del Invima es evaluar dicha información y ejercer la vigilancia de los productos objeto de su competencia, dentro de los que se encuentran los medicamentos biológicos. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **1. Introducción** | **Comentario/justificación**<br>A pesar del hecho de que la comparabilidad de los productos biológicos sujetos a cambios en su proceso de fabricación es parte del alcance, la introducción únicamente aborda el alcance de los PBS.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>En la introducción se debe agregar el alcance más amplio para cambios posteriores a la aprobación, o en un conjunto independiente, como se propone en los comentarios generales. | Se incluye en la introducción el siguiente párrafo : *"Adicionalmente, y cuando existan cambios relevantes en el proceso de manufactura en un producto bioterapéutico con registro sanitario que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia, independientemente que sea pionero o competidor"* |
| **FIFARMA** | **2. Objeto** | **Comentario/justificación**<br>Incluir los cambios posteriores a la aprobación como un objetivo de la presente guía.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Establecer las guías y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad, completo o alguna de sus fases, que ocurre en el marco del procedimiento para obtener el registro sanitario **o cuando se producen cambios relevantes en el proceso de fabricación ante el INVIMA.** | Como se expresó anteriormente se incluirá en la introducción la descripción completa del alcance de la guía. Sin embargo se realizó ajuste del objeto del anexo técnico, conforme al objeto del acto administrativo, así:<br>Establecer los lineamientos y la documentación necesaria para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad, completo o de algunas de sus fases, según corresponda. |
| **FIFARMA** | **3. Ámbito de aplicación** | **Comentario/justificación**<br>La guía se escribió con el fin de demostrar la comparabilidad entre el MBR y el MBC. Aunque se aplican los mismos principios, pueden aplicar únicamente algunas partes del documento, dependiendo del cambio en el proceso de fabricación. En nuestros comentarios generales le recomendamos al INVIMA separar claramente estos dos diferentes conjuntos de requisitos. Para los efectos de los cambios en el proceso, para todos los agentes biológicos, sería recomendable hacer una clara referencia a la ICH Q5E en todo el documento.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Este~~ **Los principios de e**sta guía se ~~aplica~~ aplican también a los medicamentos biológicos con registro sanitario cuando se realizan cambios relevantes en el proceso de fabricación que puedan afectar la calidad, la seguridad y la eficacia del producto, independientemente de que sean pioneros o competidores. | Se acoge la propuesta de ajuste al texto<br><br>En cuanto a la referenciación de ICH Q5E, no se encuentra una referencia puntual, sin embargo los principios se encuentran contemplados en el documento toda vez que el mismo se construyó tomando como base el documento de REDPARF y el mismo se basa en lineamentos |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>El ejercicio de comparabilidad debe estar completo para el registro de biosimilares e incluir estudios clínicos, en los casos en los que la demostración de la similitud de los agentes biológicos no se pueda completar únicamente con estudios preclínicos. Referencia: OMS Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El ejercicio de comparabilidad para la demostración de la similitud de un biosimilar debe requerir la comparabilidad clínica. E**l principal propósito de esta guía debe ser alinearse al objetivo del Decreto 1782 relacionado a el proceso de registro de "Biosimilares".** | El Decreto 1782 de 2014 determinó 3 rutas de presentación de la información para la evaluación farmacológica en el trámite del registro sanitario. Una de ellas es la ruta abreviada de la comparabilidad según la cual "Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud está suficientemente caracterizado, tiene un perfil de seguridad y eficacia definido y altamente documentado, cuenta con considerable experiencia clínica y dispone de información de Farmacovigilancia robusta".<br>Si se dan estas condiciones puede no ser necesaria la comparabilidad clínica.<br><br>La propuesta de guía establece que en el ejercicio de comparabilidad se debe hacer una caracterización integral de los parámetros fisicoquímicos y biológicos del MBC candidato en comparación con el MBR, a partir del cual se determina el grado de similitud entre ellos. El requisito de estudios clínicos y no clínicos posteriores, se basa en la existencia o no de incertidumbres residuales en la etapa analítica y el grado del conocimiento del MBR.<br><br>Es importante anotar que el fabricante es responsable el de la información suministrada, que posteriormente será evaluada por el Invima. |
| **FIFARMA** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Terminología: el ejercicio de comparabilidad debe ser la evidencia primaria, "contribuir" no es suficientemente robusto para describir la importancia del ejercicio.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>La toma de decisiones para la autorización de comercialización (registro sanitario) de los MBC debe basarse en evidencias científicas. Es responsabilidad de un fabricante de MBC ~~contribuir~~ **demostrar** con la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización. | Se aclara que el proyecto publicado hace referencia a "aportar", no a contribuir": "*Es responsabilidad del fabricante de un MBC* ***aportar*** *la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización. Como en cualquier programa de desarrollo de medicamentos, el desarrollo de un MBC comprende un enfoque escalonado que debe comenzar con la caracterización y la evaluación de los atributos de calidad del producto, seguida de estudios no clínicos y clínicos, según aplique".*<br>Por lo tanto el Invima, evaluará la información aportada por el fabricante como evidencia. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Redacción recomendada para aclarar que el ejercicio de comparabilidad entre el MBR y el MBC es un elemento adicional al expediente de calidad completo.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los fabricantes deben demostrar un conocimiento total de su producto, la coherencia y la robustez del proceso de fabricación y presentar un expediente de calidad completo q~~ue incluya~~ **además de un** u~~na caracterización completa del producto. El~~ ejercicio de comparabilidad **integral** entre el MBC y el MBR con~~ respecto a~~ **al nivel de** la calidad, **ya que** constituye un elemento esencial para la comparabilidad. ~~por esta razón, la definición~~ **El alcance y la naturaleza** de los requisitos de datos de aspectos no clínicos y/o clínicos<br>depende de los resultados de la comparación ~~de las especificaciones de calidad~~ analítica **entre el MBR y el MBC.** | La redacción de la propuesta es clara y diferencia que el expediente de calidad es adicional al de comparabilidad. |
| **FIFARMA** | **4.1. Ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>El ejercicio de comparabilidad debe demostrar la similitud en los atributos de calidad, eficacia y seguridad, no solo en la calidad.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El ejercicio de comparabilidad de un MBC está diseñado para demostrar que aquel tiene atributos de calidad ~~muy similares~~, **seguridad y eficacia similares al incluir al MBR**. ~~El ejercicio de comparabilidad puede también incluir estudios no clínicos, clínicos para proporcional un conjunto integrado de datos comparables.~~<br>**Para los cambios en el proceso de manufactura la guía ICHQ5E de forma escalonada es una buena propuesta:**<br>**- Hay un conocimiento y experiencia del innovador (particularmente en el proceso de la sustancia activa y detalles específicos)**<br>**- Muchas veces los cambios en proceso son menores y la comparabilidad analítica puede ser suficiente para demostrar comparabilidad.**<br>**En el caso de los biosimilares hay una parte que es desconocida (específicamente en el proceso de la sustancia activa del innovador), y aun a través de los principios científicos del ejercicio de comparabilidad que sean basados en los aplicados para la evaluación del impacto de los cambios en el proceso de manufactura de un producto medicinal biológico (como señalado en la ICH Q5E), debe demostrarse la comparabilidad en la eficacia y la seguridad del biosimilar con el producto de referencia a menos que se justique.** | Desde el artículo 3 del proyecto normativo se contempla que "Artículo 3. Ejercicio de Comparabilidad. Es un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia, y se realiza para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia (...)":<br><br>Sin embargo, cabe recordar que dentro de los fundamentos para la expedición del Decreto 1782 de 2014 se encuentra la Resolución WHA67.21 sobre "acceso a los productos bioterapéuticos, incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia" la cual insta a los Estados Miembros, entre otras cosas, a establecer o reforzar los marcos normativos nacionales de evaluación y autorización de medicamentos biológicos, con miras a atender las necesidades de salud pública y garantizando que los mismos no constituyan un obstáculo al acceso a productos bioterapéuticos de calidad, seguros y eficaces. Y en materia de calidad los avances en biotecnología farmacéutica contribuyen a complementar la regulación en los aspectos técnicos para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos.<br><br>Es por ello que el citado decreto estableció que *"Para efectos de la Evaluación Farmacológica, la Sala Especializada deberá considerar la información de calidad comúnmente asociada a aspectos farmacéuticos, para estudiar los atributos de seguridad y eficacia"*. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **4.1. Ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>Los datos no clínicos previamente generados con el MBR son relevantes para el MBC y que no existan diferencias clínicamente relevantes entre ambos.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>…y 2) que los datos no clínicos y clínicos previamente generados con el MBR son relevantes para el **MBC y que no existen diferencias clínicamente relevantes entre ambos.** | En la versión sometida a consulta pública ya se encuentra incluido el término "clínicos".<br>La segunda parte de la redacción no se acepta, por cuanto va en contravía del Decreto 1782 de 2014. La adición de la frase propuesta, conllevaría a desconocer de entrada el ejercicio de comparabilidad escalonado como tal y como lo establece el Decreto 1782 de 2014. |
| **FIFARMA** | **4.1. Ejercicio de comparabilidad** | **Comentario/justificación**<br>El enfoque principal del MBC debe ser demostrar la falta de diferencias en el rendimiento clínico en la población sensible, no necesariamente volver a demostrar la eficacia, ya que esto se debe extrapolar a partir del MBR, si los resultados del ejercicio de comparabilidad lo permiten.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los estudios clínicos, cuando se requieran, se deben diseñar para de**tectar de manera sensible las posibles diferencias en el rendimiento clínico e idealmente**, maximizar su contribución demostrando la seguridad y la eficacia del MBC. | Efectivamente la propuesta normativa en el numeral 9. de EVALUACIÓN CLÍNICA contempla que "Los estudios clínicos se deben diseñar con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el MBC y el MBR, y por ello requieren el uso de estrategias de puesta a prueba que sean suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos, si las hubiera". por lo cual no se requieren aclaraciones adicionales en este punto. |
| **FIFARMA** | **5. Principios clave** | **Comentario/justificación**<br>La precisa trazabilidad del producto es importante en cualquier situación. El INVIMA debe establecer claramente las medidas para mejorar la Farmacovigilancia y garantizar la correcta trazabilidad del producto (como denominaciones comunes distinguibles en inglés distinguishable non-proprietary names).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Así como con otros medicamentos biológicos, los MBC requieren de ~~un seguimiento~~ **una Farmacovigilancia** eficaz posterior a la comercialización, para gestionar sus riesgos potenciales y potenciar sus beneficios al máximo. | El seguimiento postcomercializacion hace parte de las actividades de Farmacovigilancia.<br>Se aclara que el alcance de este proyecto no es específico de farmacovilancia, la cual será abordada en la guía correspondiente. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **6. Medicamento biológico de referencia** | **Comentario/justificación**<br>Esta frase implica que el requerimiento de datos clínicos sería poco común ("algunos casos") y que se podría confiar en los datos analíticos solos. Este no es el caso. El uso de los datos clínicos debe ser el predeterminado.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>La demostración de la similitud entre el MBC y el MBR proporciona la justificación para determinar la magnitud, el tiempo, y ~~en algunos l~~**a mayoría de** los casos, la necesidad de d~~atos no clínicos y~~ datos tanto no clínicos como clínicos para respaldar la solicitud de autorización de comercialización del MBC. | Se ajusta la redacción: La demostración de la similaridad entre el MBC y el MBR proporciona la justificación para determinar la extensión, tiempo y necesidad de datos no clínicos y clínicos para sustentar la solicitud de autorización de la comercialización del MBC. |
| **FIFARMA** | **6. Medicamento biológico de referencia** | Por favor aclarar qué países de referencia son considerados en este artículo. Deben ser países miembro del ICH de acuerdo con la antigua definición del ICH o un país con una “autoridad regulatoria estricta" según la definición de la OMS. | Los países de referencia son los determinados en el Decreto 1782 de 2014 en su artículo 8 y cabe recordar que el mismo hace remite también al Decreto 677 de 1995. Esta guía no está modificando la normatividad vigente, más aun considerando que los países de referencia están definidos en normas de mayor jerarquía. |
| **FIFARMA** | **7. Calidad** | **Comentario/justificación**<br>Si el producto que pretende ser biocomparable o biosimilar tiene un mejor perfil de seguridad, ya no se considera biosimilar o biocomparable y se debe volver a evaluar como un producto biológico independiente (stand-alone biologic product).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Por ejemplo, podría ser previsible que un MBC con niveles bajos de agregados proteicos ostente un mejor perfil de seguridad que el MBR y no necesitaría una evaluación clínica adicional~~<br>(esto no aplica) | Se retira el ejemplo. |
| **FIFARMA** | **7. Calidad** | **Comentario/justificación**<br>La variabilidad de un biocomparable, por el hecho de que es un producto biológico no se puede inferir completamente a partir del MBR.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~De la misma manera, si se tuviese conocimiento y suficientemente documentada la heterogeneidad de los aminoácidos terminales del MBR, sin que ello afectare la bioactividad, la distribución, o la inmunogenicidad del MBR u otros productos similares de su clase, es probable que no sea necesario llevar a cabo estudios adicionales de seguridad o eficacia sobre la base de esta heterogeneidad del MBR y el MBC.~~ (esto no aplica) | La consideración de heterogeneidad se encuentra desde el documento empleado como referente " Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)" - Red PARF Documento Técnico No. 7) de acuerdo con establecido en el capítulo 21 de Decreto 1782 de 2014, que como se mencionó previamente a su vez se basa en lineamientos de la OMS, por lo tanto no se acepa la sugerencia. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **7.2.2. Actividad biológica** | **Comentario/justificación**<br>Los fabricantes siempre deben evaluar todas las actividades funcionales, para demostrar que coinciden cuando existan y para mostrar que no tienen esas funciones cuando no existan para el producto de referencia. Todas son relevantes para su confirmación, incluso la matriz de unión al receptor FcGamma.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los fabricantes siempre deben evaluar todas las actividades funcionales, para demostrar que coinciden cuando existan y para enzimáticas y fijación al receptor. ~~En estos casos, los f~~**Los** fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades funcionales ~~relevantes~~ del MBC y del MBR. | No se acepta por cuanto esta consideración se encuentra desde el documento empleado como referente " Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS)" - Red PARF Documento Técnico No. 7) de acuerdo con establecido en el capítulo 21 de Decreto 1782 de 2014, que como se mencionó previamente a su vez se basa en lineamientos de la OMS, así: ….Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y de fijación a un receptor. En estos casos, los fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades funcionales relevantes del PBS y el PBR.<br><br>No es necesario evaluar todas las actividades funcionales del MBC y el MBR en el ejercicio de comparabilidad. La comprensión del mecanismo de acción de la molécula, contribuye a determinar cuáles son las pruebas relevantes para la actividad biológica. |
| **FIFARMA** | **7.2.2. Actividad biológica** | **Comentario/justificación**<br>La mejor práctica es utilizar el estándar de referencia del biosimilar para las mediciones de potencia, tanto para la similitud como en los ejercicios de comparabilidad. El uso del estándar internacional no es adecuado, dado que el estándar de la OMS puede ser un biosimilar originado de otro fabricante. La utilización de un estándar de este tipo podría no permitir la comparación adecuada entre el biosimilar y el producto de referencia, y tampoco sería relevante para vincular los resultados entre el ejercicio de similitud y los estudios de comparabilidad del biosimilar.<br>Es importante señalar que los estándares de referencia internacionales NO se pueden utilizar para el ejercicio de comparabilidad.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los análisis se deben calibrar contra un patrón nacional o internacional o un reactivo de referencia, siempre que estén disponibles y sean adecuados. La OMS proporciona estándares internacionales y reactivos de referencia que sirven como fuentes de referencia de la actividad biológica definida expresada en una Unidad Internacional (UI). Los estándares internacionales y los reactivos de referencia están diseñados para la calibración de los estándares de referencia nacionales (http://www.who.int/biologicals/reference_preparati ons/en/). ~~Por lo tanto, se deben utilizar los patrones internacionales o nacionales y los reactivos de referencia para determinar la potencia expresando los resultados en IU, y no se deben utilizar como MBR durante otras etapas del ejercicio de comparabilidad~~. **El método más común de comparación es con un estándar de referencia que represente el MBC, para que se puedan realizar comparaciones directas entre el MBR y las actividades relevantes del MBC** | El Decreto 1782 de 2014 se estableció *"En lo que a caracterización respecta, utilizando métodos analíticos de última generación, el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia utilizado o a la muestra del patrón farmacopéico cuando corresponda, así existan diferencias menores en los componentes sin actividad farmacológica*".<br><br>El proyecto normativo, en este punto se refiere al uso de los patrones internacionales para la determinación potencia, aspecto tomado del documento RedParf, empleado como referente. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **8. Evaluaciones no clínicas** | **Comentario/justificación**<br>Los estudios in vivo no clínicos por lo general no son relevantes para el desarrollo de biosimilares y solo deben realizarse cuando se determine que un modelo no clínico puede informar sobre el riesgo relativo para la eficacia o la seguridad de las diferencias establecidas analíticas y/o funcionales en los productos.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~La evaluación no clínica aborda los aspectos fármacotoxicológicos del MBC.~~ **La evaluación no clínica se utiliza cuando se han identificado diferencias específicas en el MBR que pueden suponer un riesgo para la eficacia o la seguridad.** La determinación de la seguridad y la eficacia del MBC ~~habitualmente~~ **casi nunca** requiere la obtención de datos no clínicos i**nvivo del producto, salvo que se cumplan los criterios antes mencionados y el modelo animal no clínico sea capaz de informar sobre el impacto clínico potencial de las diferencias observadas.** | Se ajusta la redacción<br>La evaluación no clínica aborda los aspectos fármaco-toxicológicos del MBC.<br>La evaluación no clínica se utiliza cuando se han identificado diferencias específicas en el MBR que pueden suponer un riesgo para la eficacia o la seguridad. La determinación de la seguridad y la eficacia del MBC habitualmente casi nunca requieren la obtención de datos no clínicos in-vivo del producto, salvo que se cumplan los criterios antes mencionados y el modelo animal no clínico sea capaz de informar sobre el impacto clínico potencial de las diferencias observadas. |
| **FIFARMA** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Como se indicó anteriormente, este trabajo no sería una práctica común y se debe justificar.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Algunos de los factores que ~~generalmente llevan~~ **pueden** llevar a la necesidad de realizar estudios no clínicos adicionales son: | Se ajusta redacción<br>Algunos de los factores que **pueden** llevar a la necesidad de estudios adicionales no clínicos son: |
| **FIFARMA** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Únicamente sería aconsejable realizar estudios no clínicos cuando las diferencias supongan un riesgo específico.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Factores relacionados con la calidad **que pueden suponer un riesgo para la eficacia y/o eficacia:** | En este acápite se hace referencia únicamente a aspectos toxicológicos, por lo tanto no aplica la sugerencia. |
| **FIFARMA** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Esto no es relevante para un biosimilar. El mecanismo de acción y las propiedades toxicológicas no deberían diferir para un biosimilar. Únicamente serían necesarios esos estudios si hay diferencias específicas que abordar.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Factores relacionados con las propiedades toxicológicas del ingrediente farmacéutico activo:~~<br>~~- Mecanismo(s) de acción del medicamento desconocidos o apenas comprendidos.~~<br>~~- El ingrediente farmacéutico activo está asociado con toxicidad~~ | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | ~~significativa y/o tiene un índice terapéutico estrecho.~~<br>~~- La experiencia clínica con el MBR es limitada.~~ | |
| **FIFARMA** | **8.2. Consideraciones especiales** | **Comentario/justificación**<br>Lo predeterminado debe ser algún grado de estudios clínicos. Se deberán considerar las vías abreviadas de desarrollo clínico únicamente con una justificación adecuada y una amplia caracterización analítica además de la ponderación del tipo de terapia involucrada. De ser así, esto debe hacerse sobre una base de caso por caso.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Dependiendo de estos factores, el espectro de los estudios necesarios para establecer la seguridad y la eficacia del MBC puede variar ~~considerablemente~~ y debe definirse caso por caso **con base en el nivel global de similitud establecido. El programa de desarrollo no clínico y clínico puede llevar un peso significativo en la evaluación global** por ejemplo, para un MBC que muestre múltiples diferencias analíticas y especialmente funcionales que puedan afectar la eficacia y/o seguridad y cuando los estudios no clínicos puedan informar sobre el riesgo relativo de tales diferencias un ~~principio biológico activo muy complejo, difícil de caracterizar mediante técnicas analíticas y con un índice terapéutico estrecho, puede incluir una parte significativa del espectro de los estudios descrito en los documentos que se describen en las directrices internacionales.~~ Por otro lado, con respecto a los productos donde el ingrediente farmacéutico activo y el perfil de impurezas se pueden caracterizar correctamente mediante técnicas analíticas, que tienen un amplio índice terapéutico y de los cuales se dispone de una extensa experiencia clínica, probablemente, ~~el~~ **pudiera ser aceptable un programa de desarrollo no clínico y/o clínico reducido, dependiendo del grado de incertidumbre en relación con la caracterización fisicoquímica**. ~~se reducirá no sería necesario. No obstante, para la evaluación no clínica de un MBC, por lo general y como requisito mínimo, se debe realizar un estudio de toxicidad a dosis repetidas en igualdad de condiciones.~~ | Se elimina el párrafo |
| **FIFARMA** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Una sola especie solo si es necesario. Esta especie debe ser farmacológicamente relevante.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Estos estudios deben ser de tipo comparativo (véase el apartado 7.2.2.) se deben realizar en u**na especie farmacológicamente relevante** ~~una o más especies de las que son conocidas por ser apropiadas~~ | **Se acepta** |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Estudio único, bien diseñado solo si es necesario.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Si un estudio no clínico de toxicidad se considera informativo, un estudio único de dosis repetidas deberá incluir las mediciones pertinentes para informar sobre el riesgo evaluado ~~y toxicidad no clínica establecida en al menos un estudio de toxicidad, a dosis repetidas, en una especie adecuada,~~ que incluya mediciones toxicocinéticas. | Se acepta |
| **FIFARMA** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Dichos estudios deben realizarse únicamente para evaluar diferencias analíticas específicas.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Además de constituir una parte del ejercicio de comparabilidad, se considera que el estudio comparativo de toxicidad a dosis repetidas permite confirmar que no ocurrirá ninguna "toxicidad inesperada" durante el uso clínico del MBC. Si se realiza con la forma farmacéutica final destinada para uso clínico, el estudio de toxicidad a dosis repetidas, en principio, permitirá la detección de la posible toxicidad asociada con el ingrediente farmacéutico activo, así como con las impurezas relacionas al producto y al proceso.~~ | Se acepta eliminación |
| **FIFARMA** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Se deben recopilar pero no se tienen que analizar a menos que haya una causa.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Aunque los modelos animales se consideran de poco valor para la predicción de la inmunogenicidad en los seres humanos, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas, si aplica, **se deberán recolectar muestras para análisis de anticuerpos anti-fármaco** ~~debe incluirse la determinación de anticuerpos~~ para ayudar a interpretar los datos tóxico-cinéticos y para evaluar, como parte del ejercicio de comparabilidad general, si existen diferencias importantes en cuanto a la estructura inmunogénica o impurezas entre el MBC y el MBR (la respuesta inmunológica puede ser sensible a diferencias no detectadas mediante los procedimientos del laboratorio analítico). | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Comentario/justificación**<br>Si usted observa tales diferencias, no tiene un biosimilar.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~A menos que los resultados de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o el estudio de tolerancia local u otras propiedades tóxicas conocidas del MBR lo exijan (por ejemplo, efectos adversos conocidos del MBR sobre la función reproductiva).~~ | Se acepta |
| **FIFARMA** | **8.3. Estudios PK y/o PD** | **Comentario/justificación**<br>La farmacología en especies menores debe adaptarse a dichas especies para diseñar el mejor estudio.<br>No se realizan estudios in vivo cuando hay se puede reemplazar con estudios in vitro adecuados disponibles de acuerdo con las guías de las 3R (en inglés, Replacement, Reduction and Refinement) para el uso apropiado de animales.<br>El INVIMA podría considerar incluir también una referencia al proyecto de preguntas y respuestas de la OMS: Productos bioterapéuticos similares (WHO/SBP_Q&A/DRAFT/DEC 2017) que proporciona una actualización a la orientación sobre esta tema.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>**Si un estudio de farmacología se considera necesario,** cuando el modelo lo permita, la farmacocinética y farmacodinámica del MBC y del MBR se deben comparar de manera cualitativa~~, incluyendo, si es posible, una evaluación de la respuesta a la dosis con los niveles de exposición que se pretenden en seres humanos. Los ensayos in vivo pueden incluir el uso de modelos animales de la enfermedad para evaluar los efectos funcionales en los marcadores PD o las medidas de eficacia.~~ | Se acepta<br>El concepto técnico es correcto y está avalado por la guía "Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)" que fue empleado como referente. |
| **FIFARMA** | **8.4. Estudios de seguridad/toxicidad** | **Comentario/justificación**<br>Todos los biosimilares solo podían tener la misma vía de administración, por lo que este no sería criterio para determinar si es necesario un estudio en animales o no.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Los estudios de toxicidad en animales no son necesarios si la información clínica del producto propuesto está disponible (la misma ~~vía de~~ administración y formulación) | No se acepta<br>la sola palabra no es clara, se requiere la palabra ruta o vía de administración, lo cual está acorde con la directrices empleadas como referencia. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9. Evaluación clínica** | **Comentario/justificación**<br>Sugerimos aportar claridad sobre exactamente qué tipo de casos podrían caer en esta categoría donde no se requieran estudios clínicos adicionales. Referencia: Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~En algunos casos,~~ **En los casos en los que exista un marcador PD validado,** los datos recolectados en estudios PK/PD pueden ser suficientes para esclarecer la incertidumbre residual establecida en las etapas anteriores, **que a su vez permita un paquete clínico reducido**. Por lo general, el objetivo del programa de evaluación clínica es confirmar que cualquier incertidumbre restante sobre los atributos de calidad no se traducirá en diferencias clínicas importantes. **Si esto no es posible, el nuevo producto no califica como un PBS y se requiere un registro con un dossier completo e independiente (stand-alone biologic product).** | Se acepta la primera parte de la propuesta de redacción. En cuanto a la propuesta de en el sentido de permitir un paquete de datos clínicos reducidos, no se acepta la propuesta de redacción, por cuanto el usuario en el ejercicio de comparabilidad debe determinar en qué fase no tiene incertidumbres residuales. |
| **FIFARMA** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Probablemente todo lo que se necesita es un estudio de equivalencia PK, en lugar de uno en cada vía de administración. Se puede utilizar la ruta con mayor probabilidad de mostrar una diferencia. Por ejemplo, si el producto está disponible para las vías IV y SC, entonces la vía SC evalúa la absorción y eliminación y, por lo tanto, usualmente es más informativa con respecto a una diferencia potencial en comparación con la vía IV, que solo considera la eliminación, además de que ese aspecto también se incluye en la prueba SC. Puede haber excepciones en las que también se deba realizar la prueba IV, como por ejemplo por diferencias en la seguridad y la inmunogenicidad, pero esta probablemente sería una circunstancia excepcional en la que la vía IV sería más sensible que la SC. Por lo tanto, sugerimos un estudio de equivalencia PK , en la vía más sensible para informar la PK así como la seguridad e inmunogenicidad.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>**Por lo general, se deben realizar estudios PK para las vías de administración solicitadas y con dosis incluidas en el intervalo terapéutico recomendado para el MBR.** | Se incluye". Se puede utilizar la ruta con mayor probabilidad de mostrar una diferencia." |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Por lo general, un estudio de dosis única también informará la PK para que los productos con dosis repetidas alcancen el equilibrio dinámico (suponiendo que esto significa un equilibrio dinámico). El único momento en que podemos pensar inmediatamente en la necesidad de evaluar el equilibrio dinámico para la equivalencia PK es si se evalúa en pacientes que ya reciben el producto de referencia (por ende, que ya están en equilibrio dinámico).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>**… es aconsejable que el fabricante lleve a cabo un estudio de dosis múltiples con el fin de garantizar también los perfiles farmacocinéticos similares en equilibrio dinámico. En los estudios PK en equilibrio dinámico, el esquema de administración debe utilizar la dosis habitual, de preferencia la más alta, recomendada para el MBR.** | Puede ser un asunto de traducción, en español se usa comúnmente fase estacionaria, en inglés esteady-state y en la guía en español estado estacionario. En todo caso el parámetro formal farmacocinético es el ya mencionado estado estacionario. |
| **FIFARMA** | **9.4. Estudios de eficacia** | **Comentario/justificación**<br>En esta circunstancia, aún se deberá requerir la evaluación de dosis múltiples con una duración adecuada de la exposición en la evaluación de la inmunogenicidad potencial.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>En algunos casos, cuando ~~no haya~~ **la** incertidumbre residual **haya sido resuelta** ~~derivada~~ ~~de~~ **por** la caracterización funcional y fisicoquímica, así como estudios de PK/PD a **partir de los cuales el marcador PD esté validado para los resultados clínicos,** es **posible** que no sea necesario un estudio clínico para confirmar la eficacia. | Aunque siempre es deseable que el marcador PD esté validado para el desenlace clínico, no se establece como un lineamiento explícito pues este requerimiento puede convertirse en una barrera técnica. Esto porque implica un diseño de la validación y la realización de la misma en todos los casos de cada solicitud. Es posible que un tercero tome o use un modelo ya validado. |
| **FIFARMA** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Por lo general, estos son factores para moléculas pequeñas.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>En diseños paralelos, se deben evitar los desequilibrios relevantes en todas las variables de pronóstico entre los grupos de tratamiento y que pudieran afectar la farmacocinética del ingrediente farmacéutico activo. ~~(por ejemplo, el origen étnico, antecedentes de tabaquismo, la proporción de metabolizadores rápidos y lentos en la población de estudio).~~ | se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.1. Estudios farmacocinéticos** | **Comentario/justificación**<br>Si el producto no tiene una PK equivalente (y PD si está disponible a partir de ese estudio) entonces el patrocinador no deberá continuar con el estudio clínico. En lugar de ello, deberá arreglar el producto o la formulación, o lo que sea que esté provocando la diferencia. Una exposición diferencial implica un riesgo de tener una seguridad y eficacia diferentes, y puede que no se reconozca dependiendo del tamaño, la duración, la población del estudio clínico, pero aún podría manifestarse cuando se utilice más ampliamente; también ha aumentado la preocupación de tener una seguridad y eficacia equivalentes en indicaciones extrapoladas.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Sin embargo, si los intervalos de confianza del 90% del cociente de las medias geométricas de la población (MBC/MBR) para los principales parámetros del estudio, (generalmente la tasa y grado de absorción), están fuera de este intervalo tradicional, el MBC aún podría considerarse similar al MBR si hay suficientes datos de evidencia de la similitud a partir de las comparaciones de eficacia y seguridad, no-clínicas, de farmacodinamia y de calidad.~~ | Se trata de diferencias estadísticas que pueden deberse a la muestra o a variaciones interindividuales. Se mantiene el párrafo de la guía de OPS/OMS. |
| **FIFARMA** | **9.3. Estudios PK/PD confirmatorios** | El ejemplo hace referencia a la población sensible en la cual se debe establecer la comparabilidad; en el texto esto no se menciona. | Se aclara que el texto que se refiere a comparaciones entre dos productos y a su similaridad. |
| **FIFARMA** | **9.4.1. Estudios de eficacia clínica comparativos** | **Comentario/justificación**<br>Se sugiere especificar que la inmunogenicidad es una consideración clave, especialmente cuando se selecciona la población para el estudio. Si algunos usos tienen pacientes inmunodeficientes (por ejemplo, que están recibiendo quimioterapia) y otros inmunocompetentes (como monoterapia), entonces la población inmunocompetente se deberá estudiar, ya que esto habla de un riesgo de desarrollar anticuerpos antifármaco mientras que con los pacientes inmunocomprometidos no pasaría.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El grado de comprensión del mecanismo de acción y la patología de la enfermedad, así como el grado en el que cambian en indicaciones diferentes, entre las que se incluyen el mecanismo de acción, el lugar de la acción, la carga del antígeno, la administración del medicamento (dosis, vía, régimen, duración), los medicamentos concomitantes y la sensibilidad de la<br>población objetivo a los efectos adversos del medicamento, **incluida la inmunogenicidad.** | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.4.2 Diseño del estudio clínico** | **Comentario/justificación**<br>Se recomienda proporcionar una asesoría más amplia sobre el uso del diseño clínico de no inferioridad, por ejemplo, de acuerdo con las recomendaciones de la FDA.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Las pruebas de no inferioridad son unilaterales y, por lo tanto, no excluyen la posibilidad de que el MBC sea superior al MBR. **Un intervalo asimétrico podría ser razonable, por ejemplo, si la dosis utilizada en el estudio clínico se encuentra cerca de la meseta de la curva de dosis-respuesta y hay poca probabilidad de efectos relacionados con la dosis (por ej. toxicidad). En la mayoría de los casos, el uso de un intervalo asimétrico por lo general permitiría una muestra de menor tamaño de lo que sería necesario con márgenes simétricos. Sin embargo, si existe una demostración de clara superioridad, entonces se debe considerar detenidamente si el producto propuesto puede considerarse biosimilar al producto de referencia**<br>**En algunos casos, dependiendo de la población de estudio y de (los) criterio(s) de valoración, el descartar únicamente la inferioridad puede ser suficiente para establecer que no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto propuesto y el producto de referencia. Por ejemplo, un diseño de no inferioridad (NI) podría ser suficiente si está bien establecido que las dosis de un producto de referencia saturan de manera farmacodinámica el objetivo a nivel de la dosis clínica y si no sería ético utilizar dosis menores a las clínicamente aprobadas.**<br>**Un patrocinador debe proporcionar una justificación científica adecuada para la elección del diseño del estudio, la población del estudio, el (los) criterio(s) de valoración del estudio, el tamaño del efecto estimado para el producto de referencia y el (los) margen(s) (cuánta diferencia se debe descartar).**<br>Desde un punto de vista estadístico, la sensibilidad del ensayo es importante para proporcionar cierta confianza de que la prueba, la forma en que está planeada y diseñada, tendrá la capacidad de detectar diferencias entre el MBC y el MBR, si existen tales diferencias. | La sugerencia de reacción no se acepta por cuanto el solicitante es quien con el propósito del estudio debe garantizar que los elementos propuestos en el diseño están plenamente justificados para obtener los resultados esperados.<br><br>En el numeral se dan los detalles de manera general, con el propósito de que los fabricantes justifique cada etapa del diseño propuesto. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.4.4. Punto de medición primario del estudio** | **Comentario/justificación**<br>El término correcto debería ser biosimilar o biocomparable y no competidor, ya que esto podría interpretarse como cualquier otra molécula con un mecanismo de acción similar o un mecanismo de acción completamente diferente.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Para un fabricante de ~~competidores~~ b**iocomparables o biosimilares** con un programa de desarrollo global que es guiado o requerido para varias ARNs para cumplir con los requisitos locales de la práctica regulatoria o clínica, puede ser posible especificar con anterioridad diferentes desenlaces del estudio primario con el poder estadístico en el mismo ensayo para cumplir con diversos requisitos regulatorios. | Se ajusta la terminología a MBC, el cual es el término empleado en esta guía. |
| **FIFARMA** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | **Comentario/justificación**<br>Los estudios de no inferioridad solo tienen un margen, el inferior.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Las evaluaciones de no inferioridad son unilaterales y la inferencia estadística se basa solo en el límite de confianza inferior. ~~o en el superior, el que sea apropiado para un determinado estudio.~~ | Se acepta |
| **FIFARMA** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | Hay mucha discusión acerca de que parece ser que los estudios de no inferioridad son igualmente convenientes (no hay preferencia) en comparación con los estudios de equivalencia. En general, otros organismos esperan el diseño de equivalencia y, si un producto demuestra potencialmente ser superior, entonces se tiene que entender cómo y por qué, dado que un biosimilar realmente solo puede ser equivalente a no ser, quizás por una menor inmunogenicidad o una menor cantidad de eventos de seguridad. | Se acepta |
| **FIFARMA** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | En la sección de estadística, la preferencia de las pruebas de equivalencia eran dos pruebas unilaterales (TOST). En ese caso, el uso de un IC del 90% para las pruebas provoca a un error de tipo 1 del 5% en todo el estudio. Creemos que esto es apropiado para este diseño de estudio y análisis estadístico y que es coherente con el requisito general de que el estudio tenga un error de tipo 1 del 5% o menos. | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.4.5. Consideraciones estadísticas** | **Comentario/justificación**<br>Dado que el IC del 90% bilateral corresponde a una prueba de equivalencia con un error de tipo I del 5% y el IC del 95 % unilateral corresponde a un ensayo de no inferioridad con un error de tipo I del 5%, tienen el mismo rigor estadístico que una prueba de superioridad o de no inferioridad con un nivel de significancia de 0.05, que es el nivel de significancia (o tasa de error de tipo I) estándar para los estudios fundamentales de registro y, por lo tanto, se considera apropiado.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>El análisis estadístico, tanto de los diseños de equivalencia como de los diseños de no inferioridad, generalmente se basa en el uso de intervalos de confianza bilaterales (normalmente del ~~95%~~ **90%** para establecer la diferencia entre los tratamientos. Esto se evidencia en los estudios de equivalencia, cuando todo el intervalo de confianza queda comprendido entre el margen inferior y superior de equivalencia. La evaluaciones de no inferioridad son unilaterales, y la inferencia estadística solo se basa en el límite de confianza inferior o superior, el que sea apropiado para un determinado estudio. Por ejemplo, si se define un margen inferior, la no inferioridad se demuestra cuando el límite inferior del intervalo de confianza está por encima del margen de no inferioridad. El análisis de los estudios de no inferioridad también se puede basar en un intervalo de confianza unilateral del ~~97.5%~~ **95.0%** | Se acepta |
| **FIFARMA** | **9.4.6. Ventajas y desventajas de los diseños de equivalencia y no inferioridad para la evaluación del MBC.** | **Comentario/justificación**<br>La descripción del principio de extrapolación se describe como: trabajar a partir de la seguridad y la eficacia establecidas comparables de una indicación en otras indicaciones.<br>Este no es el principio de extrapolación de las indicaciones que trabaja de molécula a molécula: con base en la biosimilaridad demostrada entre el MBC y el MBR y la totalidad de la evidencia/totalidad de los datos generados se puede concluir que las moléculas son iguales y funcionan de la misma manera y, por lo tanto, la aprobación puede extenderse a todas las indicaciones aprobadas del producto de referencia, siempre y cuando el mecanismo de acción para todas las indicaciones sea el mismo. Sin embargo, se tiene que proporcionar una justificación científica para la extrapolación.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Corregir la nota al pie según se describe en el comentario o elimine la nota al pie por completo. | Se elimina la nota al pie |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.6. Consideraciones generales** | **Comentario/justificación**<br>Usualmente no se deberían requerir estudios posteriores a la comercialización ya que la autorización de comercialización es en sí misma una conclusión definitiva de la similitud entre el MBC y el MBR, y concluye que no hay incertidumbre residual con respecto a la eficacia o la seguridad. Dada la concluyente demostración de la similitud con el producto de referencia, con una larga historia de datos de seguridad, se puede concluir que el perfil de seguridad de un biosimilar se entiende de igual manera en el momento de la aprobación y no debería ser necesario realizar estudios adicionales. Sin embargo, el fabricante del MBC debe implementar medidas adecuadas de Farmacovigilancia.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Estos datos generalmente son suficientes durante la fase previa a la autorización de comercialización, pero en la etapa posterior a la comercialización, suele ser necesaria una vigilancia más meticulosa de la seguridad clínica del MBC (véase 10).~~ | se acepta y se elimina todo el numeral |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.8 Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas** | **Comentario/justificación**<br>Tenemos dificultades para comprender lo que se entiende por "conjunto de medicamentos" en lugar del medicamento sujeto a evaluación. Esto casi suena a que 1) todas las indicaciones deberían concederse automáticamente, independientemente de que el mecanismo de acción, por ejemplo, sea el mismo o no, y 2) que algunos otros medicamentos (no el medicamento que se sometió a la autorización de comercialización) de algún modo se tomen en cuenta para esto.<br>Recomendamos incluir el artículo 10.7 Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas de la OMS Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS).<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>~~Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Esta evidencia puede corresponder tanto al medicamento objeto de evaluación, como al conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar. En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar.~~<br><br>**Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas**<br>Si se ha demostrado que el PBS y el PBR son similares en cuanto a eficacia y seguridad para una indicación clínica particular, podría ser posible la extrapolación de estos datos a otras indicaciones del PBR (no estudiadas en estudios clínicos independientes del PBS) si se cumplen todas las condiciones siguientes:<br>▪ Se ha utilizado un modelo de análisis clínico sensible, capaz de detectar posibles diferencias entre el PBS y el PBR.<br>▪ El mecanismo de acción clínicamente pertinente o el receptor o los receptores involucrados son los mismos; por ejemplo, la acción de la GH en otros trastornos distintos a la talla baja en niños; la acción estimulante de la eritropoyesis de las epoetinas en otros trastornos distintos que se asocian con anemia, o para la donación de sangre autóloga. Si el mecanismo de acción es diferente o desconocido, se requerirán una justificación y datos adicionales que sean científicamente sólidos (por ejemplo, “impronta farmacodinámica”, datos clínicos adicionales).<br>▪ La seguridad y la inmunogenicidad del PBS se han caracterizado suficientemente y no se prevé la aparición de ningún problema de | Se ajusta la redacción<br>*"Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR.*<br>*En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar. Es decir que aquellos medicamentos con la misma Denominación Común Internacional, compartirán las mismas indicaciones."*<br><br>*"Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR".*<br>Sin embargo cabe aclarar que el Decreto 1782 no limito la extrapolación de indicaciones. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | seguridad exclusivo o adicional con relación a la indicación o las indicaciones extrapoladas sin que se hayan proporcionado datos clínicos referentes al PBS; por ejemplo, los datos inmunogénicos en pacientes aquejados de inmunodepresión no permitirían la extrapolación a una indicación en sujetos sanos o en pacientes aquejados de enfermedades autoinmunitarias, mientras que lo contrario podría ser válido.<br>▪ Si el estudio de eficacia ha empleado un diseño de no inferioridad y ha demostrado que el PBS posee características de seguridad y eficacia aceptables en comparación con el PBR, el solicitante debe justificar convincentemente que estos hallazgos pueden aplicarse a las indicaciones extrapoladas; por ejemplo, los resultados de un estudio de no inferioridad para una indicación en que se utiliza una dosis más alta, tanto en cuanto a eficacia como en cuanto a seguridad.<br>Si no se cumplen estos requisitos previos para la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad del PBS a una o más indicaciones distintas del PBR, el fabricante tendrá que aportar datos clínicos propios para brindar apoyo a la indicación o las indicaciones propuestas.<br>Si se propone la extrapolación de los resultados de los estudios clínicos de una indicación a otra u otras indicaciones diferentes, es preciso proporcionar una argumentación científica detallada sobre los beneficios y los riesgos de tal propuesta basada en los criterios anteriore | |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **9.8 Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas** | **Comentario/justificación**<br>La descripción del principio de extrapolación se describe como: trabajar a partir de la seguridad y la eficacia establecidas comparables de una indicación en otras indicaciones.<br>Este no es el principio de extrapolación de las indicaciones que trabaja de molécula a molécula: con base en la biosimilaridad demostrada entre el SBP y el RBP y la totalidad de la evidencia/totalidad de los datos generados se puede concluir que las moléculas son iguales y funcionan de la misma manera y, por lo tanto, la aprobación puede extenderse a todas las indicaciones aprobadas del producto de referencia, siempre y cuando el mecanismo de acción para todas las indicaciones sea el mismo. Sin embargo, se tiene que proporcionar una justificación científica para la extrapolación.<br>Aquí deben indicarse detalles adicionales sobre los requisitos previos para permitir la extrapolación.<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>También podemos recomendar lo siguiente:<br>**En general, si se ha demostrado biosimilaridad con base en estudios analíticos, funcionales, no clínicos y clínicos, y se presenta una justificación adecuada, las indicaciones para las que el producto de referencia se haya autorizado también se pueden autorizar para el biosimilar, incluso si no se realizan estudios clínicos comparativos en cada indicación. En otras palabras, la extrapolación de la información de la seguridad y la eficacia del producto de referencia al biosimilar podría ser aceptable con la evidencia científica y justificación adecuadas. Sin la realización de estudio(s) clínico(s) comparativo(s) en cada indicación que posea el producto de referencia, es científicamente razonable para un solicitante justificar la autorización de su producto biosimilar en todas o alguna de las indicación(es) aprobada(s) para el producto de referencia.** | Se ajusta la redacción<br>*"Según lo establecido en el artículo 4 del Decreto 1782, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR".*<br>*En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar. Es decir que aquellos medicamentos con la misma Denominación Común Internacional, compartirán las mismas indicaciones."*<br>Sin embargo cabe aclarar que el Decreto 1782 no limito la extrapolación de indicaciones. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **FIFARMA** | **10. Farmacovigilancia** | **Comentario/justificación**<br>Se recomienda seguir las **directrices** de la EMA sobre las **buenas prácticas de Farmacovigilancia** (GVP) donde, "Los Estados miembro garantizarán, a través de métodos de recolección de información y, cuando sea necesario, mediante el seguimiento de informes de sospechas de reacciones adversas, que se tomen todas las medidas adecuadas para identificar claramente cualquier agente biológico prescrito, distribuido o vendido en su territorio que sea objeto de un informe de sospecha de reacción adversas , con la debida indicación del nombre del medicamento (tal como se define en DIR Art 1(20)], y el número de lote [DIR Art 102(e)]. Para cumplir con esta obligación, las autoridades nacionales competentes deberán acordar con los titulares de las autorizaciones de comercialización, cuando proceda, un sistema para asegurar la trazabilidad de los productos biológicos que se receten, se distribuyan o se vendan, informar a los profesionales de la atención sanitaria y a los pacientes sobre la necesidad de proporcionar el nombre del producto (es decir, marca/nombre de marca o, como corresponda, la DCI acompañada del nombre del titular de la autorización de comercialización) y el número de lote o código al notificar una sospecha de reacción adversa y poner esta información a disposición de los asesores para la detección de señales y la evaluación de informes de casos individuales".<br>Este requisito también se menciona en las **directrices de la OMS sobre la evaluación de productos bioterapéuticos similares (PBS)** como se indica a continuación:<br>"Además, al igual que para todos los productos bioterapéuticos, es esencial contar con un sistema adecuado para asegurar la identificación específica de los PBS (es decir, la trazabilidad). La ARN deberá proporcionar un marco jurídico para una adecuada vigilancia de la Farmacovigilancia y asegurar la capacidad para identificar cualquier producto bioterapéutico comercializado en su territorio, que sea objeto de informes de reacciones adversas. Esto implica que un informe de reacción adversa para cualquier producto bioterapéutico debe incluir, además de la Denominación Común Internacional (DCI), otros indicadores importantes, como la denominación registrada (marca), el nombre del fabricante, el número de lote y el país de origen".<br>Referencias:<br>Directrices de la EMA sobre las buenas prácticas de Farmacovigilancia (GVP) Consideraciones específicas para el producto o la población II: Medicamentos biológicos (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf)<br>Lineamientos sobre la evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBP, por sus siglas en inglés). En: Comité de Expertos en Estandarización | El texto sugerido corresponde a información rutinaria que el programa de Farmacovigilancia analiza.<br><br>Se aclara que el alcance de este proyecto no es específico de Farmacovigilancia, el cual debe ser abordado en la guía específica que se expida de este tema de acuerdo con lo establecido en el mismo Decreto 1782 de 2014. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | Biológica de la OMS: 60o Informe. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013: Anexo 2 (Series de informes técnicos de la OMS, N.º 977: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1)<br><br>**Cambio propuesto/texto sugerido**<br>Insertar el texto siguiente:<br>**Con el fin de garantizar la trazabilidad de medicamentos biológicos al notificar una sospecha evento adverso es obligatorio proporcionar el nombre del producto (es decir, marca/nombre comercial o, según corresponda, la DCI acompañada por el nombre del titular de la autorización de comercialización) y el número de lote para permitir la identificación del producto único para la correcta detección de señales y la evaluación de informes de casos individuales.** | |
| **FIFARMA** | **11. Referencias** | Incluya las directrices como referencia.<br>19) Directriz de la OMS para la evaluación de productos similares bioterapéuticos de 2009<br>20) P Y R de la OMS: productos similares bioterapéuticos, Dic de 2017 | Se incluye la referencia de la directriz de la OMS. En cuanto a la referencia de P y R de la OMS teniendo en cuenta que es un documento aclaratorio de la misma directriz de la OMS, no se considera necesaria su inclusión. |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **General** | En la medida en que la resolución propuesta, que contiene la "Guía para la evaluación de la comparabilidad de medicamentos biológicos", conserva el espíritu del Decreto 1782 de 2014 de velar por la competencia y la calidad de los medicamentos biológicos que se registren en Colombia, respaldamos íntegramente su enfoque, así como toda alusión hecha en su redacción que deja claridad sobre la no necesidad de exigir estudios clínicos comparativos en todos los casos | Se da por informado. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **General** | En la medida en que encontramos apartados en el borrador de resolución que se apartan de este enfoque, es decir que van en dirección contraria al espíritu del Decreto 1782 de 2014, los listamos para que sean eliminados o aclarados, según corresponda. Una de las razones por las cuales existiría- o debería existir- una tendencia a restringir los estudios clínicos con seres humanos por razones éticas es que solo deben someterse a riesgos a seres humanos si existe una justificación científica suficientemente poderosa. No lo contrario. En dichos apartados el texto de la resolución sugiere que los estudios clínicos debieran ser lo usual pero que podrían exceptuarse en algunos casos. Es decir, lo que desde una perspectiva ética debiera ser la excepción se convierte en regla. El hecho de que la guía se base en fuentes en las que existe una notable influencia de la ICH - en donde la influencia de la industria es bien conocida- puede explicar esta tendencia. Dado que el decreto expedido en Colombia se libera en alguna medida de tales influencias, nos parece que la guía debe ser consecuente también en el sentido ético que estamos mencionando. Es verdad que hay en el mundo una proliferación abrumadora de estudios clínicos, pero ciertamente es una proliferación que obedece al hecho de que existe una industria de estudios clínicos en crecimiento, no por razones científicas o sanitarias sino por intereses comerciales | Se desarrolla en los puntos siguientes de las observaciones presentadas por el interesado. Se aclara que esta guía se encuentra en concordancia con el Decreto 1782 de 2014, por ser desarrollo del mismo. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **1. Introducción** | **Texto original**<br>**Hoja 6:** Esta guía se sustenta en el principio según el cual la alta similitud en el nivel de calidad, fisicoquímica y funcional del MBC en relación con el MBR, es un prerequisito en todos los casos y dispara la siguiente fase que corresponde al uso de datos no clínicos y clínicos para el registro sanitario, cuando exista incertidumbre residual sobre la relevancia clínica de las diferencias detectadas. El objetivo del ejercicio de comparabilidad clínica es confirmar que las diferencias establecidas en etapas previas de desarrollo no implican diferencias clínicas significativas entre el MBC y el MBR.<br>Establecer la alta similitud en el nivel de calidad puede significar en muchos casos la no necesidad de volver a establecer la seguridad y eficacia ya definidas para los MBR respectivos. La decisión sobre el registro sanitario debe estar basada en la evaluación de la totalidad de la evidencia (que incluye la información del MBR y del MBC) de los parámetros de calidad, no clínicos y clínicos.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>Esta guía se sustenta en el principio según el cual la alta similitud en el nivel de calidad, fisicoquímica y funcional del MBC en relación con el MBR, es un pre-requisito en todos los casos y dispara la siguiente fase que corresponde al uso de datos no clínicos y clínicos para el registro sanitario, cuando exista incertidumbre residual sobre la relevancia clínica de las diferencias detectadas. El objetivo del ejercicio de comparabilidad clínica es confirmar que las diferencias establecidas en etapas previas de desarrollo no implican diferencias clínicas significativas entre el MBC y el MBR. Establecer la alta similitud en el nivel de calidad puede significar en muchos casos la no necesidad de volver a establecer la seguridad y eficacia ya definidas para los MBR respectivos. La decisión sobre el registro sanitario debe estar basada en la evaluación de la totalidad de la evidencia (que incluye la información del MBR y del MBC, **según corresponda**) de los parámetros de calidad, no clínicos y clínicos. | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **5. Principios clave** | **Texto original**<br>**Hoja 8:** La base para la autorización de un MBC depende de la demostración de su similaridad con un MBR en cuanto a parámetros de calidad, no clínicos y clínicos. La decisión de autorizar un producto como MBC se debe basar en la evaluación del conjunto de datos para cada uno de estos parámetros. Al igual que con otros medicamentos biológicos, los MBC requieren de un seguimiento post comercialización efectivo para gestionar sus riesgos potenciales y potenciar al máximo sus beneficios<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>La base para la autorización de un MBC depende de la demostración de su similaridad con un MBR en cuanto a parámetros de calidad, no clínicos **y, si fuera necesario,** clínicos. La decisión de autorizar un producto como MBC se debe basar en la evaluación del conjunto de datos para cada uno de estos parámetros. Al igual que con otros medicamentos biológicos, los MBC requieren de un seguimiento post comercialización efectivo para gestionar sus riesgos potenciales y potenciar al máximo sus beneficios | No es necesario realizar el cambio considerando que la propuesta de guía en todo su contenido establece que un alto grado de similaridad de los atributos de calidad del MBC y del MBR constituye la base para determinar la extensión, tiempo y, en algunos casos, la necesidad de los requisitos no clínicos y clínicos para la autorización. |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **7. Calidad** | **Texto original**<br>**Hoja 9:** Con objeto de poder definir el volumen de datos no clínicos y clínicos requeridos para la autorización del MBC, es imprescindible llevar a cabo una comparación de calidad que demuestre la similaridad molecular entre el MBC y el MBR que permita justificar la predicción de que el perfil de seguridad y eficacia clínica del MBR también puede aplicarse al MBC.<br>Idealmente, para la evaluación de un MBC se debe incluir la caracterización cuidadosa de **varios lotes** representativos del MBR y el posterior diseño de un proceso de fabricación que reproduzca un producto muy similar al MBR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes; es decir, en todos los atributos del producto que puedan repercutir en el desempeño clínico. En general, un MBC es obtenido a partir de un banco maestro de células distinto e independiente utilizando procesos de fabricación y control independientes. Los procesos deben ser diseñados de manera que satisfagan los criterios necesarios de comparabilidad. Tanto para el ingrediente farmacéutico activo como para el medicamento biológico, siempre se requiere un expediente completo de calidad que cumpla con las normas vigentes y los procedimientos establecidos por el INVIMA.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>Consideramos necesario aclarar de manera más precisa la expresión “varios lotes” con miras a asegurar que se solicitará solamente la cantidad de lotes que sea técnicamente justificada. | La determinación del número de lotes se realizará dependiendo del caso particular y de la complejidad de la molécula estudiada. Por lo cual, considerando que esta es una guía de carácter general no es posible establecer un número determinado de lotes. Esto se define caso a caso.<br><br>De otra parte, según el documento WHO/SBP_Q&A/DRAFT/DEC 2017 *"QIII-6 How many batches must be analysed in the comprehensive comparability studies? (...) It is impossible to set a definite number for batches of the comprehensive comparability exercise as it depends on multiple factors, such as availability and variability of batches. (...)"* |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **7. Calidad** | **Texto original**<br>**Hoja 9:** El mayor conocimiento de la relación entre las propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y biológicas del producto y sus resultados clínicos facilitará la evaluación de un MBC. Dada la naturaleza heterogénea de las proteínas (especialmente las que presentan extensas modificaciones postraslacionales, como las glucoproteínas), las limitaciones de algunas técnicas analíticas **y la naturaleza generalmente impredecible de las consecuencias clínicas de las diferencias menores en sus propiedades estructurales o fisicoquímicas**, sugiere que el ejercicio de la comparabilidad deberá llevarse a cabo y diseñarse independientemente para cada producto. Con el objeto de establecer la similaridad, el fabricante debe llevar a cabo una caracterización completa fisicoquímica y biológica del MBC mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el MBR. Se deben evaluar todos los aspectos de la calidad y la heterogeneidad del producto (véase más adelante el apartado correspondiente a la caracterización).<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>La frase resaltada va en completa dirección contraria al espíritu del Decreto 1782 de 2014, específicamente su artículo 23, por lo que es indispensable suprimirla. | se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **7.1. Proceso de fabricación** | **Texto original**<br>**Hoja 10:** Se entiende que un fabricante que desarrolla un MBC no tiene acceso a los detalles confidenciales del proceso de fabricación del MBR, de tal manera que el proceso seguido será diferente del proceso autorizado para el MBR. El proceso de fabricación de un MBC debe emplear conocimientos científicos y tecnología de vanguardia para lograr un MBC de alta calidad que sea lo más similar posible al MBR. Ello incluirá la amplia evaluación del MBR antes de adelantar el proceso de fabricación del MBC. El fabricante del MBC debe recopilar toda la información disponible del MBR en cuanto al tipo de célula huésped, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleados para su comercialización. Si corresponde, a continuación, el fabricante del MBC debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto. Lo anterior, basándose en la evidencia pública disponible sobre el MBR y la información que surja de la experiencia de su uso. Se alienta al fabricante del MBC a que aplique estos conocimientos en el diseño del proceso de fabricación. La justificación para la aceptación de **estas diferencias** se debe basar en datos experimentales científicos y clínicos consolidados.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>Se entiende que un fabricante que desarrolla un MBC no tiene acceso a los detalles confidenciales del proceso de fabricación del MBR, de tal manera que el proceso seguido será diferente del proceso autorizado para el MBR. El proceso de fabricación de un MBC debe emplear conocimientos científicos y tecnología de vanguardia para lograr un MBC de alta calidad que sea lo más similar posible al MBR. Ello incluirá la amplia evaluación del MBR antes de adelantar el proceso de fabricación del MBC. El fabricante del MBC debe<br>recopilar toda la información disponible del MBR en cuanto al tipo de célula huésped, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleados para su comercialización. Si corresponde, a continuación, el fabricante del MBC debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto. Lo anterior, basándose en la evidencia pública disponible sobre el MBR y la información que surja de la experiencia de su uso. Se alienta al fabricante del MBC a que aplique estos conocimientos en el diseño del proceso de fabricación. La justificación para la aceptación de l**as diferencias entre un MBC y un MBR** se debe basar en datos experimentales científicos y clínicos consolidados. | Se acepta por cuanto da claridad. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **7.3. Especificaciones** | **Texto original**<br>**Hoja 13:** Las especificaciones de un MBC no necesariamente serán las mismas que las del MBR, ya que tanto los procesos de fabricación como los procedimientos analíticos y **los laboratorios encargados de realizar los análisis serán diferente**s. No obstante ello, las especificaciones deben captar y controlar los atributos importantes de calidad del MBR de los que se tenga<br>conocimiento (por ejemplo, identidad correcta; pureza, potencia; heterogeneidad molecular en cuanto al tamaño, carga e hidrofobicidad, si fuera pertinente; grado de sialilación; número de cadenas polipeptídicas individuales; glicosilación de un dominio funcional; niveles de agregación; impurezas tales como proteínas y ADN de células huésped); la determinación de las especificaciones se debe basar en la experiencia del fabricante en relación con el MBC (por ejemplo, los antecedentes de fabricación; la capacidad de análisis; el perfil de seguridad y eficacia del producto) y los resultados experimentales obtenidos mediante los ensayos y la comparación entre el MBC y el MBR. Para determinar las especificaciones se deben emplear lotes suficientes de MBC. El fabricante debe demostrar, siempre que sea posible, que los límites fijados para una determinada especificación no son significativamente mayores que el margen de variabilidad del MBR durante su período de vida útil, a menos que lo justifique. En caso de existir un estándar de referencia disponible públicamente, para una proteína, una comparación fisicoquímica y/o funcional del producto propuesto con este estándar, puede aportar información útil. Sin embargo, no es aplicable para demostrar comparabilidad funcional.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>¿Qué relación tienen los laboratorios encargados de realizar los análisis con las especificaciones de un MBC? | Se elimina " los laboratorios encargados de realizar los análisis" |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **7.4. Técnicas analíticas** | **Texto original**<br>Los métodos empleados deben separar y analizar diferentes variantes del producto con base en las diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes de las moléculas proteicas. Por ejemplo, Electroforesis PAGE, cromatografía de intercambio iónico, isoelectroenfoque, electroforesis capilar, son todas técnicas de separación de las proteínas basadas en la carga, pero se llevan a cabo en condiciones diferentes y con base en propiedades fisicoquímicas diferentes. Como consecuencia, puede ser que un método detecte variantes que otro método no detecte. La investigación de la **comparabilidad** debe ser lo más amplia posible para reducir al mínimo la posibilidad de no detectar diferencias entre el MBR y el MBC, que puedan repercutir en la actividad clínica. Al llevar a cabo una determinación de la similaridad entre un MBC y un MBR, se deben tener en cuenta las limitaciones analíticas de cada técnica (por ejemplo, los límites de sensibilidad o la capacidad resolutiva).<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>Los métodos empleados deben separar y analizar diferentes variantes del producto con base en las diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes de las moléculas proteicas. Por ejemplo, Electroforesis PAGE, cromatografía de intercambio iónico, isoelectroenfoque, electroforesis capilar, son todas técnicas de separación de las proteínas basadas en la carga, pero se llevan a cabo en condiciones diferentes y con base en propiedades fisicoquímicas diferentes. Como consecuencia, puede ser que un método detecte variantes que otro método no detecte. La investigación de la **comparabilidad con técnicas analíticas** debe ser lo más amplia posible para reducir al mínimo la posibilidad de no detectar diferencias entre el MBR y el MBC, que puedan repercutir en la actividad<br>clínica. Al llevar a cabo una determinación de la similaridad entre un MBC y un MBR, se deben tener en cuenta las limitaciones analíticas de cada técnica (por ejemplo, los límites de sensibilidad o la capacidad resolutiva). | El numeral es específico para técnicas analíticas por lo tanto, no es necesario incluir la sugerencia. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **8.2.2. Estudios in vivo** | **Texto original**<br>**Hoja 16:** Con base en la demostración de la similaridad entre el MBC y el MBR mediante el e**jercicio adicional de comparabilidad** llevado a cabo como parte de la evaluación de la calidad, normalmente no se requieren otros estudios toxicológicos sistemáticos, como los de seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad, para la evaluación no clínica de un MBC, a menos que lo exijan los resultados del estudio de toxicidad a dosis repetidas o del estudio de tolerancia local u otras propiedades tóxicas del MBR de las que se tenga conocimiento (por ejemplo, efectos adversos conocidos del MBR en la función reproductiva)<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>¿A cuál ejercicio adicional de comparabilidad se refiere? | Se elimina la palabra adicional |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9. Evaluación clínica** | **Texto original**<br>**Hoja 17:** Los estudios clínicos se deben diseñar con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el MBC y el MBR, y por ello requieren el uso de estrategias de puesta a prueba que sean suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos, si las hubiera (véase 7.).<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>Los estudios clínicos se deben diseñar con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el MBC y el MBR, e**n caso de que no hubieran sido ya demostradas a través de pruebas de calidad y evaluación no clínica,** y por ello requieren el uso de estrategias de puesta a prueba que sean suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos, si las hubiera (véase 7.). | Se acepta |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9.2. Estudios farmacodinamicos** | **Texto original**<br>**Hoja 19: Aunque habitualmente se requieren ensayos clínicos comparativos que demuestren una eficacia y una seguridad similares del MBC y el MBR,** podría ser aconsejable que el fabricante, antes de proceder a los ensayos clínicos, compruebe que los perfiles farmacodinámicos sean similares, en particular si se ha detectado una diferencia de relevancia clínica desconocida en los perfiles farmacocinéticos.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>La frase resaltada va en completa dirección contraria al espíritu del Decreto 1782 de 2014, específicamente su artículo 23, por lo que es indispensable suprimirla. | Se acepta la sugerencia y se ajusta la redacción, así: *" Podría ser aconsejable que el fabricante, antes de proceder a los ensayos clínicos (cuando se requieran), compruebe que los perfiles farmacodinámicos sean similares, en particular si se ha detectado una diferencia de relevancia clínica desconocida en los perfiles farmacocinéticos."* |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9.3. Estudios PK/PD confirmatorios** | **Texto original**<br>**Hoja 19:** Habitualmente se requieren ensayos clínicos para demostrar una eficacia similar entre el MBC y el MBR.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>La frase resaltada va en completa dirección contraria al espíritu del Decreto 1782 de 2014, específicamente su artículo 23, por lo que es indispensable suprimirla. | Se ajusta redacción<br>Se pueden requerir ensayos clínicos para demostrar una eficacia similar entre el MBC y el MBR. |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9.3. Estudios PK/PD confirmatorios** | **Texto original**<br>**Hoja 19:** Es importante tener en cuenta que para que sea viable la no presentación de ensayos clínicos, los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos deben cumplir con lo descrito a continuación:<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>Es importante tener en cuenta que para que sea viable la no presentación de ensayos clínicos, los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos **descritos en 8.3** deben cumplir con lo descrito a continuación: | El numeral puede hacer referencia a PK/PD No clínicos así como también clínicos. Por lo tanto no se acepta la sugerencia. |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9.4. Estudios de eficacia** | **Texto original**<br>**Hoja 20:** En algunos casos, cuando no existe incertidumbre residual derivada de la caracterización funcional y fisicoquímica, a la vez que de los estudios PK/PD, no es requerido un estudio clínico confirmatorio de eficacia.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>En algunos casos, cuando no existe incertidumbre residual derivada de la caracterización funcional y fisicoquímica, a la vez que de los estudios PK/PD **descritos en 8.3**, no es requerido un estudio clínico confirmatorio de eficacia. | El numeral puede hacer referencia a PK/PD No clínicos así como también clínicos. Por lo tanto no se acepta la sugerencia. |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9.4.6. Ventajas y desventajas de los diseños de equivalencia y no inferioridad para la evaluación del MBC.** | **Texto original**<br>Un estudio de equivalencia está diseñado para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas entre el MBC y el MBR. Es el diseño más apropiado para confirmar que el MBC es equivalente al MBR conforme al principio de similaridad, ya que un estudio de no inferioridad no excluye la posibilidad de que el MBC se muestre estadísticamente y clínicamente superior al MBR, lo que contradice el principio de similaridad.<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>Un estudio de equivalencia está diseñado para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas entre el MBC y el MBR. **En caso de que sean requeridos estudios clínicos comparativos, este** es el diseño más apropiado para confirmar que el MBC es equivalente al MBR conforme al principio de similaridad, ya que un estudio de no inferioridad no | Se acepta |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | excluye la posibilidad de que el MBC se muestre estadísticamente y clínicamente superior al MBR, lo que contradice el principio de similaridad. | |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9.6. Consideraciones generales** | Entendemos que la numeración correcta es 9.5.1 y que, en consecuencia, las enumeraciones posteriores también se modificarían | Se acepta y se elimina todo el numeral |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **9.6. Consideraciones generales** | **Texto original**<br>Normalmente, los datos comparativos de seguridad deben recopilarse previa autorización. El alcance de la recolección depende del tipo y la gravedad de las cuestiones de seguridad conocidas para el producto de referencia. Debe seguirse la población de estudio del MBC para proporcionar información sobre eventos de seguridad de interés de acuerdo con las experiencias con el MBR. Se debe prestar atención en comparar la naturaleza, gravedad y frecuencia de los eventos adversos entre el MBC y MBR en ensayos clínicos que cuenten con un número suficiente de pacientes tratados durante un período de tiempo aceptable. Los problemas de seguridad clínica deben ser capturados durante el desarrollo clínico durante las evaluaciones iniciales de PK y / o PD y también en el estudio clínico primario que establece la comparabilidad. Según su tamaño y duración, los estudios de eficacia pueden ser suficientes o puede ser necesario ampliarlos para proporcionar una base de datos adecuada en materia de seguridad. La comparación con el MBR debe incluir el tipo, la frecuencia y la gravedad de las reacciones o los acontecimientos adversos. En los casos en que se demuestra una eficacia similar en los estudios PK/PD confirmatorios pero no se pueden inferir de estos estudios datos relevantes sobre la seguridad para la población destinataria, estos datos deberán ser aportados adicionalmente. Preferentemente, los datos de seguridad deben ser comparativos. Generalmente, la comparación con un grupo de referencia externo se ve obstaculizada por las diferencias en la población de pacientes investigada, y en el tratamiento concomitante, el período de observación o la notificación. Es previsible que los datos de seguridad obtenidos a partir de los ensayos clínicos detecten principalmente reacciones o acontecimientos adversos frecuentes y a corto plazo. Estos datos generalmente son suficientes durante la fase previa a la autorización de comercialización pero, durante la fase posterior a la comercialización, suele ser necesaria una vigilancia más minuciosa de la seguridad clínica del MBC (véase 10.)<br><br>**Recomendación / Comentario / Pregunta**<br>La redacción entera de las consideraciones generales sobre seguridad requiere ser aclarada con miras a que de manera expresa se diga que no se | se acepta y se elimina todo el numeral |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| | | exigirán estudios clínicos que no sean necesarios a la luz de, por ejemplo, la evidencia global disponible en los términos establecidos por el artículo 10 del Decreto 1782 de 2014. | |
| **Conferencia Episcopal de Colombia / CIMUN / IFARMA / OBSERVAMED / Misión Salud / CVCS** | **General** | Finalmente, en la medida en que se atiendan las preocupaciones aquí descritas, hacemos un llamado a culminar sin dilaciones la expedición del proyecto de resolución. | Se da por informado. |
| **Laboratorios legrand** | **General** | Hace falta describir los requisitos para pasar de una fase a la siguiente, es decir se menciona que si se comprueba alta similitud química se puede o no seguir a la siguiente fase, pero queda muy subjetivo el criterio de "alta" similitud | De otra parte, el Decreto 1782 de 2014 estableció *"ARTÍCULO 8o. REQUISITOS DE INFORMACIÓN PARA LA RUTA DE LA COMPARABILIDAD. (...)*<br>*Dicho ejercicio se refiere a un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre el medicamento biológico objeto de evaluación y un medicamento de referencia para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad, es decir, desde la caracterización del ingrediente farmacéutico activo, hasta las fases pre-clínica y clínica. Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante y la Sala Especializada evaluará su relevancia clínica.*<br><br>De acuerdo a lo anterior, en la medida en que durante cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad se demuestre que no existen dudas residuales entre MBC y MBR se podrían reducir o exceptuar fases posteriores. |
| **Laboratorios legrand** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | En el punto 3 se menciona "altamente" similar, esta palabra queda a criterio subjetivo del evaluador | El Decreto 1782 de 2014 hace referencia a altamente similar, lo cual depende de la similitud inicial en el nivel de calidad entre el MBR y el MBC. Sumado a lo anterior, en el artículo 5, Inciso segundo, se establece: "El estándar de calidad, seguridad y eficacia para la evaluación farmacológica de medicamentos biológicos no dependerá de la ruta de presentación de la información. La Sala Especializada deberá realizar la evaluación farmacológica con el mismo rigor, independientemente de la ruta", lo que enfatiza aún más que no es cualquier tipo de información a presentar.<br>Por lo anterior, el evaluador debe contar con criterios científicos conducentes a determinar si la información que corresponderá a datos completos y robustos, presentados por el interesado le permita a dicho evaluador determinar si el MBC es altamente similar al MBR, por lo tanto no es subjetiva. |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Laboratorios legrand** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | En el punto 4 en las consideraciones se menciona " si se observan diferencias entre el MBC y MBR en cualquier fase, se deben investigar si hay dudas o incertidumbres sobre las implicaciones clínicas de las mismas", estamos de acuerdo, siempre y cuando se especifique que son diferencias significativas, pues como en cualquier proceso productivo, siempre va a haber diferencias entre un lote y otro inclusive del mismo fabricante con todas las condiciones iguales, siempre va a haber diferencias. | Un MBC tiene como propósito ser similar a un MBR del cual existe evidencia sustancial de su seguridad y eficacia. Sin embargo, el interesado en fabricar un MBC puede no tener acceso a los detalles confidenciales del proceso de fabricación del MBR, por lo cual antes de adelantar el proceso de fabricación debe realizar una amplia evaluación del MBR (en cuanto al tipo de célula huésped, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleados, etc.) y debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto. En este sentido, el fabricante debe demostrar un total conocimiento de su product incluidos los puntos críticos en su proceso de fabricación. |
| **Laboratorios legrand** | **4. Consideraciones científicas y concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad** | En el mismo punto 4 se menciona que se deben usar "métodos analíticos de última generación", eso no se debería limitar así, teniendo en cuenta que muchos de los métodos para caracterizar moléculas biológicas no han cambiado en su esencia desde que se empezaron a usar hace décadas y todavía son válidos para la caracterización, si se pide una caracterización completa a las moléculas, no se pueden limitar los métodos solo a las últimas tecnologías, se deben sin especificar que se demuestre la especificidad y sensibilidad de los métodos que se usen. | El fabricante independientemente de los métodos empleados debe realizar la caracterización de las moléculas, por lo tanto lo que se debe es demostrar la confiabilidad del método para concluir con menor incertidumbre la necesidad o no de estudios clínicos. |
| **Laboratorios legrand** | **6. Medicamento biológico de referencia** | En el punto 6 cuando se menciona que un MBC aprobado por la ruta de la comparabilidad, no debe ser utilizado como un MBR, ya que fue autorizado utilizando un paquete de datos no clínicos y clínicos reducidos, debe aclararse entonces que pasa en el caso que al MBR se le realiza una modificación (por el mismo fabricante) en ese caso el producto después de la modificación es MBC y que pasa con otros medicamentos comparadores, con quien se deberán comparar, en otro escenario, qué sucede si el fabricante del medicamento de referencia debe volver a hacer otra modificación, en ese caso como lo va a comparar? sería necesario definir por cuanto tiempo debe usarse un MBC para que se considere que se puede usar como MBR? | Se aclara que un medicamento que es considerado MBR es aquel que se aprobó mediante un paquete de datos completo incluidos estudios preclínicos y clínicos. Cuando al mismo se le realizan cambios en el proceso de manufactura, este debe demostrar que esos cambios no tienen impacto en la calidad, seguridad y eficacia realizando un ejercicio de comparabilidad antes y después de los cambios en el proceso, lo cual no significa que deje de ser un MBR.<br><br>End el miso sentoid el documento WHO/SBP_Q&A/DRAFT/DEC 2017 contemplate lo siguiente:<br>*"QII-3 The guidelines say 'the same RBP should be used throughout the entire comparability exercise'. Can the RBP from another manufacturing site be used?*<br>*Yes. The "same RBP" means that the use of production batches from different manufacturing sites must be supported by the same licence of the RBP. This guarantees that products from all manufacturing sites are approved by the relevant regulatory authority and that the production batches conform to the same specifications"* |

| Entidad o persona que formula el comentario | Artículo, numeral, inciso o aparte del proyecto normativo frente al que se formula el comentario | Comentario, observación o propuesta formulada | Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social/ frente al comentario, observación o propuesta formulada |
|---|---|---|---|
| **Laboratorios legrand** | **General** | Dentro del documento se refieren "perfil de seguridad y eficacia definido", sin definir en realidad los criterios claros de perfil de seguridad y eficacia esperada de manera objetiva | El Decreto 1782 de 2014 establece que el estándar de calidad, seguridad y eficacia para la evaluación farmacológica de medicamentos biológicos no dependerá de la ruta de presentación de la información. La Sala Especializada deberá realizar la evaluación farmacológica con el mismo rigor, independientemente de la ruta. |
| **Laboratorios legrand** | **General** | Mencionan "Experiencia clínica e información de Farmacovigilancia robusta" pero no definen a que se refiere y queda muy ambiguo el criterio de evaluación. | La Farmacovigilancia robusta busca que los reportes de fallas terapéuticas y reacciones adversas sean rastreables; durante la fase posterior a la comercialización, es necesaria una vigilancia minuciosa suplementaria de la seguridad clínica de estos productos para todas las indicaciones aprobadas, y una evaluación continua de los beneficios y los riesgos, adicionalmente, las actividades de vigilancia específicas en materia de seguridad exigidas para el MBR se deben incorporar al plan de Farmacovigilancia del MBC.<br><br>Los detalles de Farmacovigilancia, deberán ser abordados en la guía correspondiente. |
| **Laboratorios legrand** | **General** | El decreto 1782 de 2014 habla de tres rutas pero la guía habla de dos. | El Decreto 1782 de 2014 establece 3 rutas, dos de ellas son para comparabilidad que son las que se desarrollan en la propuesta publicada. La otra ruta es la de expediente completo que no está dentro del alcance de la guía propuesta.<br><br>La ruta del expediente completo aplica a medicamentos nuevos y exige un paquete completo de pruebas pre-clínicas y clínicas. |
| **Laboratorios legrand** | **General** | En general se debe especificar cada etapa con mayores criterios objetivos y no subjetivos, aclarando y precisando cuales son las metas comparaciones fisicoquímicas, funcionales esperadas, criterios de calidad, actividad biológica/potencia y "similaridad del competidor | Una norma emite lineamientos generales que deberán ser aplicados dependiendo del caso particular. |