

21 de febrero de 2013

Dr. Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social
Ministerio de Salud y Protección Social
Carrera 13 N° 32-76
Bogotá D.C.
COLOMBIA

Re: Consulta Pública: Tercera Ronda de Discusión:

Estimado Dr. Gaviria:

La Organización de la Industria Biotecnológica (en adelante "BIO") agradece esta oportunidad adicional para comentar el Borrador del Decreto del Ministerio de salud sobre Requisitos reglamentarios para el registro de Medicinas de origen Biológico y para hacer referencia a nuestros previos comentarios del pasado 24 de abril y 12 de junio de 2012 como antecedentes de BIO y de su interés en este decreto. Estos comentarios atienden al contenido del tercer borrador del proyecto de Decreto tal y como fue publicado el pasado 21 de enero de 2013.

BIO representa a más de 1.100 compañías biotecnológicas, instituciones académicas, centros biotecnológicos estatales y otras organizaciones relacionadas a través de los Estados Unidos de América y en más de 30 países. Los miembros de BIO están involucrados en la investigación y desarrollo de productos innovadores en material de cuidado de salud, agricultura, industria y biotecnología ambiental y a través de ello en la expansión de los límites científicos para beneficio de la humanidad al proporcionar una mejor atención en salud, mejoras agrícolas y un entorno más saludable y limpio.

COMENTARIOS GENERALES:

BIO felicita al gobierno colombiano por estar encaminándose hacia el desarrollo de requisitos reglamentarios para el registro de medicinas de origen biológico. Muchos elementos del borrador revisado parecerían dirigidos a los comentarios anteriores de BIO respecto a la claridad de la estructura y definición e términos así como a sus expectativas en materia de requisitos de información y datos. Hemos dividido nuestros comentarios adicionales en prioridades de primera instancia, que se detallan a continuación y e preocupaciones adicionales.

A. Preocupación en relación con la Ruta Abreviada (Artículo 7)

BIO aplaude al Ministerio de Salud por proponer diversas rutas para el mercadeo de innovadores biológicos y biosimilares; no obstante, BIO y sus miembros tiene serias preocupaciones en relación con el estado actual de la denominada "Ruta Abreviada" como se describe en el Artículo 7. La ruta propuesta dependería de "información disponible globalmente" que "el solicitante considera relevante". Entendemos que la complejidad del producto potencial también sería un factor pero aun así, este y otros parámetros clave son vagos y faltos de definición. Dado que las rutas de "Documento Completo" y "Comparabilidad" (Artículos 5 y 6, respectivamente) comprenden el espectro de sujetos biológicos de este decreto y serían suficientes para proporcionar

una ruta confiable de aprobación ya sea para un innovador biológico o un biosimilar, le Ruta Abreviada no es necesaria y puede, por el contrario, crear preocupaciones en materia de servicios de salud pública entre pacientes y médicos. En comparación con las rutas de Documento Completo y Comparabilidad, la “Ruta Abreviada” descrita en el Decreto actual no proporciona controles adecuados ni una certeza razonable de que un producto aprobado por esta vía tendría efectivamente un perfil riesgo-beneficio adecuado para la población colombiana.

Cualquier ruta que carezca de definiciones claras y confiables sobre la base de información global no definida que pueda estar poco o pobremente controlada es un hecho sin precedente en el ámbito internacional y da lugar a significativas preocupaciones. De hecho, la Organización Mundial de Salud (OMS) consideró inicialmente el desarrollo de una ruta alternativa similar para el mercadeo, denominada “enfoque de comparabilidad clínica” que no fue incluido en la versión final de los *Guías de Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (SBPSs)* publicada en 2009 debido a las objeciones presentadas en relación con su justificación científica y su riesgo potencial en materia de salud pública.

B. Incluir lenguaje explícito estableciendo los criterios para determinación de niveles elevados de similitud y el uso apropiado de productos de referencia en la Ruta de Comparabilidad

El decreto establece una “Ruta de Comparabilidad” que permite la aprobación de un producto biológico no-innovador con base en su comparación con un Producto Bioterapéutico de Referencia (RBP). El RBP es la biomedicina original “cuya licencia sanitaria ha sido autorizada por INVIMA u otra agencia con elevados niveles de vigilancia por medio de un documento completo y que es utilizada como comparación en dicho ejercicio” (Artículo 2). BIO apoya la creación de esta ruta que es consistente en términos generales con los Guías de la OMS y con los enfoques adoptados por otras experimentadas agencias reguladoras. Sin embargo, BIO considera que el decreto debe ser aclarado o modificado en varios aspectos de importancia antes de su finalización.

Si bien el Decreto comenta el ejercicio de comparación en términos generales y hace notar que la evaluación farmacológica será guiada por las recomendaciones de la OMS en la medida que no sean inconsistentes con el Decreto, el decreto en sí mismo no proporciona ningún criterio claro para juzgar si se ha logrado la comparabilidad. Por ejemplo, como bien aclaran las normas brasileñas para este mismo tipo de ruta, debe ser permisible usar esta ruta solamente cuando el ejercicio de comparación “establece que no hay diferencias detectable en términos de calidad, eficacia y seguridad entre los productos” (ANVISA – Resolución RDC No. 55 Artículo 2.V de la Junta Colegiada de la Agencia Nacional de Supervisión de Salud ((en adelante la Resolución ANVISA)). Alternativamente, tal y como se describe en los Guías de la OMS, el ejercicio de comparación debería ser “diseñado para mostrar que (el producto similarmente biológico) tiene elevados atributos similares de calidad cuando se compara con el RBP.” (Guías de la OMS para la evaluación de productos bioterapéuticos similares, pag.8, Octubre de 2009 (en adelante los “Guías OMS)). Esto requiere una comparación uno-a-uno entre el biosimilar y el RBP, comparados para la misma calidad con estudios clínicos y no-clínicos usando los mismos procedimientos. (Ver resolución ANVISA,

Artículo 27 Parágrafo 3, Artículo 43 y Artículo 46; ver también Guías OMS, páginas 8-9). El decreto debe ser modificado para incluir estos requisitos indispensables dado que, sin ellos, la justificación para un número reducido de información/datos clínicos y no-clínicos no es justificable científicamente.

BIO también se preocupa porque el decreto parece permitir, a discreción única del solicitante, escoger entre usar un RBP con licencia del INVINA o un RBP con licencia emitida por una agencia reguladora extranjera. (Ver el Artículo 6: "Cuando el solicitante usa, para el ejercicio de comparación, una RBP aprobada por una autoridad sanitaria diferente al INVIMA, la Cámara Especializada deberá aceptarla..."). Como se comenta aparte (sección C) tal aprobación podría demeritar los derechos del titular de la licencia RBP en Colombia. Y además esta situación da lugar a importantes consideraciones en material de seguridad y reglamentación. Los Guías de la OMS dan importancia al tradicional requisito de las agencias reguladoras nacionales respecto al uso de RBP con licencia emitida por una agencia nacional o con autorización doméstica debido al alto grado de datos/información pre y post mercadeo y al mayor grado de familiaridad y experiencia con el producto por parte de los reguladores nacionales así la importancia de la su relación con las potenciales diferencias entre los RBPs domésticos y extranjeros que pueden causar o dar origen a equivocaciones científicas en el ejercicio de comparación. Por ejemplo, la Agencia Europea de Medicinas, la Agencia de Administración de Alimentos y Medicinas de los Estados Unidos y ANVISA en Brasil todas requieren que el RBP sea un producto aprobado y mercadeado domésticamente sobre la base de un documento completo (por ejemplo, "el producto biológico que será usado para comparación debe ser un producto registrado en ANVISA, cuyo registro se ha basado en la presentación de un documento completo" (Resolución ANVISA, Artículo 27). Dicho requisito además refuerza la soberanía de INVIMA como agencia reguladora para los productos a ser vendidos y usados en Colombia.

Nosotros anotamos que tanto la OMS como ANVISA reconocen que "*cuando no hay un RBP local disponible* puede ser apropiado usar un RBP extranjero; pero en tal caso, solamente cuando la autoridad extranjera "adopta criterios científicos y técnicos similares a los de ANVISA y cuando existe posibilidad de total e irrestricto acceso de ANVISA a la información de registro". (Resolución ANVISA, Artículo 27, parágrafo 2). La OMS, en forma similar, recomienda que una RBP extranjera "debe ser licenciada y ampliamente comercializada en otra jurisdicción que cuenta con un sólido y bien establecido marco y principios reglamentarios y con considerable experiencia en la evaluación de productos bioterapéuticos y en actividades de supervisión post-mercadeo" (Guías OMS, página 10).

Si bien el Decreto usa un lenguaje similar al de la OMS en referencia a una apropiada autoridad reguladora extranjera, el Decreto debe ser modificado para dejar en claro que un RBP local debe ser utilizado siempre que haya un producto comparable aprobado por INVIMA y que el RBP extranjero solamente puede ser utilizado cuando no haya disponibilidad de un RBP local apropiado y siempre y cuando INVIMA tenga total e irrestricto acceso a la información concerniente al RBP extranjero. BIO reconoce que hay muchos casos en los que sería útil complementar la aplicación de Comparabilidad con información del producto comparable extranjero aprobado con el producto RBP de referencia aprobado en Colombia, pero advierte que esto es apropiado solamente cuando se incorpora información que demuestra que el producto extranjero en comparación es totalmente representativo del RBP licenciado en Colombia. Existe un

gran debate científico en cuanto a la determinación del puente científico necesario para apoyar el uso de dicha información extranjera y dicha información puente debe ser caracterizada en la reglamentación o directrices finales. Dicha información debe ser utilizada únicamente cuando tanto el producto RBP extranjero como el producto RBP colombiano son entregados por un mismo fabricante y el soporte fundamental del biosimilar deberá incluir al menos un ensayo clínico adecuado y bien controlado comparando los perfiles de inmunogenicidad del biosimilar propuesto y el RBP colombiano. Además, urgimos al Ministerio de Salud para que sea muy cauteloso cuando acepte la información de estudios comparativos extranjeros en los que el producto extranjero pueda diferir del RBP colombiano ya que la información comparativa extranjera no es necesariamente apropiada para productos biológicos particularmente complejos.

C. Implicaciones para Incentivos por Innovación

Con el objeto de preservar los incentivos a la investigación, desarrollo, producción y lanzamiento en Colombia de nuevas terapias innovadoras y de curas para pacientes que sufren serias y amenazantes condiciones de vida que no satisfacen sus necesidades médicas, así como para desarrollar y garantizar la aprobación de nuevas indicaciones para estos productos, es crítico que la ruta colombiana para biosimilares incluya protección significativa contra el uso desleal de la propiedad intelectual (IP) y documentación reglamentaria del fabricante de los productos de referencia. Tal protección debe también mejorar la seguridad y acceso por parte del paciente a novedosos productos biológicos en Colombia.

En particular, BIO urge a Colombia clarificar en el decreto que:

- ***Si hay un producto de referencia aprobado para comercialización en Colombia, no debe permitirse al solicitante de un biosimilar basar su solicitud en un producto de referencia de origen extranjero.*** Esta política, que se acopla con estándares generalmente aceptados internacionalmente en material de aprobación de biosimilares, como se comentó anteriormente, así como con los propios estándares colombianos para la aprobación de drogas genéricas tradicionales – proporcionaría incentivos para un oportuno ingreso de los innovadores al mercado colombiano al garantizarles que la aprobación de un documento completo permitiría la aprobación de un producto competidor vía las rutas de Comparabilidad o Abreviada solamente después del período de protección otorgado a los productos de referencia aprobados en Colombia. Si un producto de referencia relevante está aprobado en Colombia, no debería permitirse a un solicitante el circunvenir las normas IP de Colombia o las normas de protección de información al permitirle hacer referencia a un producto aprobado en el extranjero, aunque puede ser posible, como se mencionó anteriormente, complementar dicha solicitud con información sobre un producto extranjero comparable con un producto de referencia aprobado en Colombia, cuando sea apropiado. Esta política también apoyaría, como se comentó anteriormente, una mayor seguridad para el paciente dado que los reguladores colombianos contarían con más información pre-aprobada sobre productos de referencia aprobados en Colombia y con más información post-aprobación sobre el uso del producto

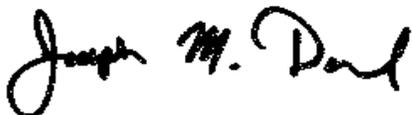
innovador por parte de la población colombiana durante un período de tiempo. Más aún, el innovador generalmente tiene en cuenta importantes aspectos de responsabilidad sobre el acceso y seguridad de los pacientes en los mercados donde lanza el producto incluyendo educación del paciente y programas asistenciales, educación a los médicos y entrenamiento sobre los beneficios, riesgos y uso adecuado de dichos productos y el desarrollo de información y técnicas de validación para los entes públicos y privados que es necesaria para garantizar la cobertura y reembolso a pacientes que buscan tener acceso a estos productos. Es importante para el esquema completo de reglamentación biológica en Colombia mantener incentivos para los innovadores que buscan impedir que biosimilares competidores circunvenzan la protección a innovadores.

- ***Las rutas de Comparabilidad y Abreviada deben respetar los derechos de propiedad intelectual y otros derechos de los innovadores.*** Los biosimilares deben ser aprobados en Colombia solamente después de cumplir con todas las normas estatutarias de protección incluyendo reglamentación de información/datos y protección de patentes y de que las mismas no estén disponibles para el producto innovador aprobado. En este sentido, cualquier ruta para biosimilares debe garantizar que el innovador reciba adecuado aviso de una solicitud que hace referencia a su producto o su información en forma tal que cualquier desafío involucrando un producto biosimilar pueda ser materia de oportuno litigio antes de la aprobación para comercialización del biosimilar. Cualquier ruta de biosimilares debería también respetar completamente la protección de secretos mercantiles existente para cierta información innovadora (tal como la información química, de producción y control requerida como parte del proceso de aprobación del nuevo producto biológico) y no permitir el uso de dicha información para efectos de la aprobación de productos biosimilares.

CONCLUSION:

Agradecemos la oportunidad de manifestar nuestras opiniones y damos la bienvenida a una oportunidad para mayores discusiones al respecto. Los detalles específicos y comentarios se incluyen en las tablas adjuntas. Para información adicional sobre la posición de la Organización de la Industria Biotecnológica, favor consultar <http://www.bio.org/category/biosimilars>.

De Usted respetuosamente,



Joseph Damond
Vicepresidente Principal – Asuntos Internacionales
Organización de la Industria Biotecnológica (BIO)

OTRAS PREOCUPACIONES

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
ARTICLE 2		
<p>Artículo 2: Definiciones</p> <p>Producto Terapéutico de referencia (RBP) "...cuyo registro sanitario ha sido autorizado por el INVIMA u otra agencia de alta vigilancia sanitaria..."</p>	<p>La "agencia de alta vigilancia sanitaria" debería ser definida y/o referencia a ella debe ser efectuada; por ejemplo como "la Estricta Autoridad reglamentaria" de la OMS; esto establece un claro marco de referencia.</p>	<p><u>Estas agencias de elevados estándares de supervisión a que se refiere este Artículo son las mismas definidas por la OMS.</u></p>
<p>Artículo 2: Definiciones</p> <p>Ejercicio de comparabilidad</p>	<p>Incluye una declaración de que "este ejercicio de comparación" es diferente a "los ejercicios de comparación para cambios en procesos introducidos en desarrollos tales como los de ICH Q5E y que para efectos de claridad, cualquier ejercicio de comparabilidad de cambios en procesos introducidos en el desarrollo deben ser claramente identificados y considerados separadamente del ejercicio de comparabilidad versus el producto médico de referencia". BIO ha aconsejado a otras agencias reguladoras garantizar que se use el término "comparabilidad" para ser aplicado solamente en situaciones de intra-manufactura, en forma consistente otros documentos reglamentarios incluyendo la Conferencia Internacional sobre</p>	<p>"...entre un medicamento biológico que busca licencia sanitaria y un producto bioterapéutico de referencia (RBP). <u>Este proceso deberá distinguirse de ejercicios de comparabilidad para cambios en procesos originados durante el desarrollo como señala ICH Q5E, que deben estar claramente identificados y considerados separadamente de los ejercicios de comparabilidad versus el producto bioterapéutico de referencia.</u></p>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
	<p>Armonización (ICH) Q5E – Comparabilidad de Productos Biotecnológicos/Biológicos en su Proceso de Manufactura: http://www.bio.org/sites/default/files/20050228.pdf; y en el Borrador de Guías sobre Productos Médicos Biológicos Similares que contienen Proteínas derivadas de Biotecnología como Sustancia Activa: Consideraciones de Calidad (EMA/CHMP/BWP/49348/2005) disponible en http://www.bio.org/sites/default/files/20050617.pdf.</p> <p>El proyecto de decreto usa los términos “comparabilidad” y “similaridad” como intercambiables. Urgimos a INVIMA para que haga un pronunciamiento formal que reconozca la diferencia entre llevar a cabo una evaluación de comparabilidad de un producto innovador antes y después de un cambio en producción con la evaluación requerida para la determinación de bio-similaridad. Este reconocimiento serviría como clarificación de un punto extremadamente importante: la información contenida en los documentos relacionada con cambios al interior del propio proceso de una empresa no debe ser considerada y adoptada como adecuada guía científica para el desarrollo de productos médicos biológicos similares por parte de un tercero.</p>	
ARTICULO 3		
Artículo 3: Evaluación Farmacológica “Efectos Adversos”		b) Seguridad <u>b.1.) Efectos Adversos</u>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
<p>Artículo 3 Evaluación Farmacológica</p> <p>“Inmunogenicidad”</p>	<p>“Inmunogenicidad” implica evidencia (o falta de ella) de una reacción inmune que se causa por la administración de una medicina a un ser humano. Se hace necesario definir como la Inmunogenicidad será probada en seres humanos: será dentro del contexto de un ensayo clínico de diseño adecuado con un suficiente número de individuos, con sus correctos puntos finales y con duración suficiente para detectar al menos las más frecuentes reacciones de inmunogenicidad (por ejemplo, seis meses, un año)? O será suficiente hacer referencia a Informes de Casos? O a data proveniente de la observación de sistemas de Fármaco-vigilancia (PV), sus registros u otras fuentes? La Guía “pivotal” de inmunogenicidad propuesta considerada en el Artículo 25 (y también indirectamente en los Artículos 24 y 26) puede ser la utilizada como referencia pero dada la naturaleza normativa de esta reglamentación, los estándares mínimos (v.gr. mediante ensayos clínicos diseñados adecuadamente y complementados con otras fuentes de información tal como información global PV, registros, informes de casos, entre otros) debe ser aquí explícitamente mencionada junto con una clara referencia al uso de los Guías de Inmunogenicidad cuando se evalúe este aspecto.</p>	<p><u>“La inmunogenicidad será evaluada mediante ensayos clínicos diseñados adecuadamente y complementados con otras Fuentes de información, si los hay disponibles, tales como información PV global, registros, informes de casos, entre otros, y en la forma que se refleja en los Guías de Inmunogenicidad emitidos por INVIMA, tal y como consta en los Artículos 23 a 25 de este decreto.”</u></p>
<p>Artículo 3 Evaluación Farmacológica</p> <p>“Farmacocinética”</p>	<p>El elemento “fármaco-dinámica” debe también ser incluido en la Lista</p>	<p>“Fármaco-kinésicos <u>y fármaco-dinámica</u>”</p>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
ARTICLE 4		
	<p>No existe ninguna Ruta Abreviada comparable dentro de los estándares aceptados internacionalmente. Colombia corre el riesgo de implantar una ruta corta que no cuenta con el respaldo de los estándares internacionales en esta materia; los pacientes colombianos se verían expuestos a los riesgos inherentes a los productos cuya seguridad y eficacia no ha sido suficientemente demostrada. Adicionalmente, esta ruta abreviada parece basarse en criterios subjetivos o equivocados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permitir el uso de “evidencia global” de productos basada en su “contenido del mismo ingrediente activo” (como el innovador) aplicaría erróneamente un mismo criterio a medicinas de origen biológico y a medicinas sintetizadas químicamente y a sus contrapartes genéricas. Esto iría en directa oposición a la aceptación científica prevalente, como se indica en los Guías de la OMS y PAHO (entre otras), de que las proteínas bioterapéuticos son moléculas grandes y complejas que son a menudo imposibles de caracterizar en forma completa y, en consecuencia, no pueden ser clasificadas como “contenedoras del mismo ingrediente activo”. El comportamiento clínico de los productos bioterapéuticos puede además verse fuertemente influenciado por el proceso de manufactura y por ello se requieren ensayos clínicos para probar la seguridad y efectividad de un producto particular. Esto no quiere decir que estos estudios no puedan ser adelantados en el país de origen o que necesiten ajustarse a todos los estudios 	

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
	<p>llevados a cabo por el innovador, dependiendo del uso de una ruta apropiada de comparabilidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complejidad de la molécula: este es un aspecto muy amplio y puede llevar a decisiones subjetivas que guíen la información necesaria para las solicitudes de licencia. De hecho, la complejidad puede no solo relacionarse con el tamaño mismo de la molécula sino con su proceso de manufactura, lo cual puede afectar el perfil de impurezas y sustancias relacionadas que pueden generar cambios en la inmunogenicidad de un producto particular. 	
ARTICULO 6		
<p>Artículo 6:</p> <p>Ruta de Comparabilidad</p>	<p>Favor consultar los Comentarios referentes al Artículo 2, "Definiciones", sobre las ventajas de usar "Ejercicio de Comparabilidad" y no "Ejercicio de Similaridad"; además, existe una contradicción entre estos puntos ya que el Artículo 6 estipula que si bien se adoptan los Guías de la Organización Mundial de Salud (OMS) en su Artículo 23, parágrafo b), estos mismos Guías serán usados siempre que no sean contrarios a los establecido en el Decreto y reglamentación aplicable. Los Guías OMS dejan claro que los estudios de inmunogenicidad deben llevarse a cabo en seres humanos mientras que el Artículo 25, literal a) habla de inmunogenicidad <i>in vitro</i>, alternativa que no es aún aceptada como prueba por ninguna agencia, referencia o grupo de expertos incluyendo la OMS y PAHO.</p> <p>Los Guías OMS deben permanecer como la única</p>	<p>"Debe aplicarse la estandarización de la OMS, siempre en su versión más reciente."</p>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
	referencia para garantizar decisiones basadas en ciencia.	
Artículo 6: Comparabilidad	<p>No todos los productos biológicos son adecuados para utilización de la opción de ruta de comparabilidad. Algunos productos, como los factores derivados del plasma o las vacunas permanecen fuera del alcance de la ciencia analítica actual en cuando a la determinación de si dos productos producidos bajo dos procesos diferentes de manufactura pueden ser "altamente similares".</p> <p>Esto según las Guías de la OMS para evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBPs) (alcance a la Sección 3):</p> <p>Esta directriz se aplica a productos bioterapéuticos bien establecidos y bien caracterizados tales como proteínas terapéuticas recombinadas derivadas de ADN.</p> <p>En consecuencia, el Artículo 6 contiene lenguaje que restringe la aplicación de la ruta a productos que pueden estar bien caracterizados.</p>	<p>Agregar una frase clarificando el alcance de la ruta de Comparabilidad del párrafo 1:</p> <p><i>"Esta ruta se aplica únicamente a aquellos productos dentro del alcance de un ejercicio de comparabilidad, tal y como se define en el Artículo 2. Algunas clases de biomedicinas, como las definidas en el Artículo 2, no son propicias para comparación de atributos de calidad. Para permitir una rigurosa comparación de atributos de calidad, el RBP y el producto materia del ejercicio deben ser productos bioterapéuticos bien caracterizados."</i></p>
Artículo 6: Comparabilidad	El proyecto de decreto no proporciona un criterio amplio bajo el cual el ejercicio de comparabilidad puede responder por los atributos de seguridad y eficacia mencionados en el Artículo 3. Específicamente, en la medida que el patrocinador	<p><u>Agregar al Artículo 6, el siguiente párrafo 1:</u></p> <p><u><i>"La confiabilidad de cualquier parte de los hallazgos anteriores en materia de seguridad y eficacia para efectos de responder por los</i></u></p>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
	<p>busca para confiar en y depender de hallazgos anteriores sobre la seguridad y eficacia de un RBP para así responder por los atributos mencionados en el Artículo 3 es necesario no solamente que el ejercicio de comparabilidad esté completo sino que debe mostrar que el producto materia del ejercicio y el RBP son altamente similares.</p> <p>Así se establece en las Guías de la OMS para la Evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBPs) Sección 5 (Consideraciones Científicas).</p> <p>“La capacidad del SBP para ser autorizado con base en reducida información clínica y no-clínica depende de la prueba de su semejanza con un RBP apropiado bajo un ejercicio de comparabilidad.</p> <p>Y en las Guías de la OMS para la Evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBPs) Sección 6 (Ejercicio de Comparabilidad).</p> <p>“El ejercicio de comparabilidad de un SBP está diseñado para mostrar que el SBP tiene atributos de calidad altamente similares cuando se compara con el RBP”.</p>	<p><u>atributos mencionados en el Artículo 3 serán contingentes a prueba de similitud entre la biomedicina que es el sujeto de la evaluación y el RBP, incluyendo que la biomedicina haya demostrado contar con altamente similares atributos de calidad cuando se compara con el RBP.”</u></p>
ARTICULO 7		
<p>Artículo 7: Ruta Abreviada</p>	<p>No hay precedentes de este enfoque en ninguna región del mundo y como consecuencia no existe un parámetro claro para efectuar una comparación. Ni el nivel de “evidencia global” ni la “complejidad” del medicamento potencial biosimilar justifican una ruta</p>	<p><i>Como Mínimo, hay necesidad de definiciones explícitas para:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Qué constituye “evidencia global” (por ejemplo: qué número de productos debe estar disponible en el Mercado global?)</i>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
	<p>que parece depender de Fuentes de información pobremente controladas y casi exclusivamente dependientes del punto de vista del patrocinador y que además carecen de claras definiciones. Las rutas de "Documento Completo" y Comparabilidad contemplan todos el espectro de productos biológicos sujetos a este Decreto y en su forma actual no hay un adecuado control para esta "Ruta Abreviada" y, por encima de todo, no existe certeza razonable de que los productos que se aprueben con base en ella tengan el perfil de beneficio-riesgo adecuado para la población colombiana.</p>	<p><i>Cuantos años de información PV sugieren seguridad? Cuál es el perfil aceptable del Evento Severo Adverso (SAE)? Etc.).</i></p> <p>2. <i>Límites claros en cuanto a qué constituyen unas sencillas medicinas biológicas.</i></p>
ARTICLE 8		
<p>Artículo 8: Información Común</p>	<p>Este Artículo básicamente describe los atributos CMC/Calidad necesarios para las tres rutas propuestas.</p> <p>Para evitar la presencia de vacíos en la información pre-clínica, como se menciona en los comentarios a los Artículos 6 y 7, sería necesario incluir explícitamente información pre-clínica explícita en esta Lista si no está incluida en los respectivos Artículos.</p>	
<p>Artículo 8: Información Común</p> <p>"Pruebas de inmunogenicidad"</p>	<p>Favor consultar los Comentarios al Artículo 3</p>	
<p>Artículo 8: Información Común</p>	<p>El Plan de Administración de Riesgo es apenas un componente de un complete plan PV. BIO sugiere usar un término más amplio que no se limite a</p>	<p><u>"Fármaco-Vigilancia, incluyendo un</u> Plan de Administración de Riesgo"</p>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
"Plan de administración de riesgo"	{únicamente RMP/REMS.	
<p>Artículo 8: Información Común</p> <p>"Estándares y Especificaciones"</p>	<p>Este lenguaje del Artículo 8 implica que los estándares y especificaciones de la farmacopea aceptada son a la vez necesarios y suficientes para el control de las biomedicinas comercializadas en Colombia. Si bien es apropiado que el INVIMA determine si es necesario el cumplimiento con la farmacopea reconocida, no es científicamente justificado concluir que tales estándares son suficientes para el control de calidad de las biomedicinas.</p> <p>Así se establece en las Guías de la OMS para evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (SBPs), Sección 8.3 (Especificaciones).</p> <p>"Como para cualquier producto bioterapéutico, las especificaciones de los SBPs deben fijarse en la forma descrita en las guías y monografías establecidas, cuando existan. Debe tenerse en cuenta que las monografías de farmacopea pueden solamente proporcionar un conjunto mínimo de requisitos para el producto particular y que pueden requerirse pruebas y parámetros adicionales.</p>	<p>"Los estándares o especificaciones y métodos analíticos para producir esta información deben como mínimo satisfacer aquellos ya incluidos en la farmacopea aceptada, parágrafo 1 del Artículo 22 del decreto 677 de 1995.</p> <p>Debe tenerse en cuenta que las monografías farmacopéicas pueden solamente proporcionar un conjunto mínimo de requisitos para un producto particular y que pueden requerirse pruebas y parámetros adicionales.</p> <p>Los estándares y especificaciones cuyas monografías farmacopéicas no están incluidas en la farmacopea deben ser suministradas por el solicitante y deben establecerse mediante la utilización de técnicas validadas."</p>
ARTICLE 10		

ARTICULO	COMENTARIOS	CAMBIO PROPUESTO
<p>Artículo 10: Criterios de Evaluación</p> <p>"Evidencia Global"</p>	<p>El Artículo 10 y el Artículo 11 se refieren a medicinas que contienen "el mismo ingrediente activo" como medicinas que son sujetos de esta aplicación. BIO entiende que la expresión "mismo ingrediente activo" se refiere a medicinas producidas por un mismo patrocinador. Si este es el caso, BIO encuentra problemático – dada la naturaleza de los biológicos – referirse a las sustancias del medicamento producido por dos diferentes productores como contenedoras del mismo ingrediente activo. BIO sugiere un texto alternativo que podría estar en línea con los principios científicos para la evaluación de productos biológicos y biosimilares (también conocidos como "producto biológico subsiguiente - SBP" o como "Biológico Siguiente – FOB" que se utilizan en las guías internacionales, indicando que los ingredientes activos de medicinas biológicas manufacturadas bajo diferentes procesos pueden ser altamente similares pero no son el mismo.</p>	<p>a) Evidencia Global: se refiere al perfil de eficacia y seguridad, a la información fármaco-vigilante disponible a nivel mundial, a los países donde la medicina es comercializada y al período de comercialización de la biomedicina que es el sujeto material de evaluación, <u>así como a aquellos que contienen un ingrediente activo de elevada similitud, determinada por medio de un ejercicio de comparabilidad en el que la medicina es el sujeto materia de evaluación.</u></p>
<p>Artículo 10: Criterios de Evaluación</p> <p>"Evidencia Global"</p>	<p>La Evidencia Global del perfil de seguridad y eficacia es conocida por incluir información de fármaco-vigilancia disponible a nivel mundial y el respectivo período de comercialización de la biomedicina materia de la evaluación. Mientras que la información de fármaco-vigilancia en regiones con sólidos sistemas nacionales para el reporte y monitoreo de seguridad pueden ser considerados un verdadero apoyo del perfil de seguridad y eficacia de una biomedicina, este tipo de evidencia no debe ser considerado tan sólido como la información proporcionada por estudios clínicos bien controlados. Más aún, aún en regiones con sólidos sistemas de</p>	<p>Agregar un nuevo párrafo al Artículo 10(a):</p> <p><i>"La Evidencia Global de eficacia y seguridad debe derivarse principalmente de estudios clínicos bien controlados, respaldados en la medida necesaria por información de estudios clínicos (de sello abierto) no controlados o de programas activos de fármaco-vigilancia sobre la medicina sujeto de la evaluación. La información de la fármaco-vigilancia puede ser considerada evidencia confiable solamente en países con marcos reglamentarios y principios bien establecidos"</i></p>

ARTICULO	COMENTARIOS	CAMBIO PROPUESTO
	<p>fármaco-vigilancia, la información de fármaco-vigilancia pasiva que se recoge a partir de no-solicitados reportes de casos no es tan convincente como la información de estudios de fármaco-vigilancia activa tales como la que puede ser obtenida de registros de pacientes, estudios de observación bien diseñados o estudios clínicos (de sello abierto) post-operatorios. Recomendamos que el Artículo 10 incluya el requisito de que solamente la información derivada de estudios clínicos bien controlados o de programas activos de fármaco-vigilancia en países con sólidos sistemas de reporte de seguridad pueda ser considerada como evidencia substantiva del perfil de eficacia y seguridad.</p>	<p><i>y con considerable experiencia en la evaluación de productos bioterapéuticos y actividades de vigilancia post-mercadeo, pero sola es insuficiente. La falta de reportes de eventos inesperados y adversos como resultado de fármaco-vigilancia pasiva no puede ser considerada como evidencia de la seguridad y eficacia del producto.</i></p>
ARTICLE 11		
<p>Artículo 11: Aprobación de Indicaciones</p>	<p>“Una medicina genérica contiene el mismo ingrediente farmacéutico de y es equivalente a una medicina originadora (comparadora) ”- OMS Guías para la evaluación de Productos Biológicos Similares ; sección 4 :</p> <p>“Demostración de igualdad estructural y bio-equivalencia de una medicina genérica con el producto de referencia es usualmente apropiado inferir (concluir) equivalencia terapéutica entre el genérico y el producto de referencia. No obstante, <i>el enfoque genérico no es apropiado para el licenciamiento de SBPs por cuanto los productos bioterapéuticos normalmente consisten en entidades relativamente grandes y complejas que son difíciles de caracterizar.</i>” (El énfasis es nuestro)</p>	<p>Las indicaciones aprobadas del medicamento que es materia de evaluación deben ser, <u>en la medida apropiada, aquellas declaradas y probadas por el solicitante y/o aquellas listadas en la Lista de Nuevas Indicaciones para otras medicinas biológicas que contienen un ingrediente activo que es altamente similar al ingrediente activo contenido en dicho medicamento, determinado mediante un ejercicio de comparabilidad con la medicina que es el sujeto materia de evaluación.</u></p>

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
	<p>- WHO Guías para la Evaluación de Productos Biológicos Similares – sección 5.</p> <p>“La sustancia active de un producto biológico medicinal similar debe ser similar, en términos moleculares y biológicos, a la sustancia active del producto medicinal de referencia.”- Guías EMA para Productos Biológicos Medicinales Similares.</p> <p>Aprobación de Indicaciones. La aprobación de indicaciones debe estar siempre respaldada por evidencia de su seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos. Los productos biosimilares no pueden solicitar indicaciones diferentes a las del producto originador (Salud Canadá). La extrapolación de indicaciones puede permitirse si el solicitante biosimilar lleva a cabo un estudio de equivalencia cara-a-cara con la población de mayor sensibilidad. Favor remitirse a las Guías OMS, EMA o FDA en materia de extrapolación de indicaciones.</p>	
ARTICULO 13		
Artículo 13: Sanas Prácticas de Manufactura	Ver el comentario anterior	Si bien el Ministerio emite los lineamientos mencionados en el Artículo 23.c), las recomendaciones de la OMS en sus informes técnicos deben siempre aplicarse en su versión más reciente.
ARTICULO 20		
Artículo 20: Renovación de	Qué pasará con las medicinas biológicas actualmente registradas que no cumplan con los criterios establecidos en este Decreto? La reglamentación e	

ARTICULO	COMENTARIOS	CAMBIO PROPUESTO
Licencias Sanitarias	INVIMMA deben fijar un procedimiento para estos productos.	
ARTICULO 21		
Artículo 21: Enmiendas a las Licencias Sanitarias	Qué pasará con las medicinas biológicas actualmente registradas que no cumplan con los criterios establecidos en este Decreto? La reglamentación e INVIMMA deben fijar un procedimiento para estos productos.	
ARTICULO 22		
Artículo 22: Nomenclatura de las Licencias Sanitarias	BIO adopta la posición que, para acomodar la próxima llegada de nuevos productos biosimilares, cada medicina biológica debe llevar un diferente NOMBRE NO-PROPIETARIO INTERNACIONAL (INN) que permita efectuar el seguimiento de una llegada hasta el producto administrado. Un sistema estandarizado de denominación de nombres no-propietarios con prefijos distintivos y sufijos debería ser considerado. Si bien un INN diferenciado podría consistir en el mismo nombre global del innovador más un sufijo único (tal como "alfa" o "beta" o el nombre del productor) la diferenciación por prefijos permite un mejor seguimiento. Debido al potencial de denominación incorrecta sobre la base de solamente nombres no-propietarios, los nombres tanto propietarios como no-propietarios deberían ser compilados en informes de experiencias desagradables.	
ARTICULO 23		

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
<p>Artículo 23: No-reglamentados mentados</p>	<p>Entre los temas no reglamentados por este decreto se encuentran el intercambio substitución y marcaje que son críticos, especialmente en materia de aquellos productos registrados bajo las rutas Abreviada y de "Comparabilidad"</p> <p>El decreto 677 no tiene en cuenta estos temas con las particularidades inherentes a los productos biosimilares y por ello el Ministerio de salud e INVIMA deberían actualizar los decretos respectivos con disposiciones específicas para los productos aprobados bajos estas rutas que siguen los estándares internacionalmente aceptados. Lineamientos específicos para el etiquetamiento/marcaje de estos productos deben ser establecidos, sea vía un Artículo en esta Guía, la modificación del decreto 677 o mediante el desarrollo de un decreto específico para productos biológicos. Esto puede traer claras implicaciones sobre la salud pública colombiana, especialmente en materia de seguridad/eficacia/inmunogenicidad potencial, por la alternación inadecuada (v.gr. el cambio repetitivo) entre el producto de referencia y sus biosimilares y hasta entre biosimilares.</p>	
ARTICULO 24		
<p>Artículo 24: Adopción de Directrices</p>		<p>Adopción de Directrices: El Ministerio de Salud y Protección Social debe adoptar las últimas versiones de las siguientes directrices dentro de los 6 meses siguientes a la fecha de entrada en vigencia del decreto:</p> <p>AÑADIR</p>

ARTICULO	COMENTARIOS	CAMBIO PROPUESTO
		<u>g) OMS- ADN recombinado de productos</u> ¹
ARTICULO 25		
Artículo 25: Preparación y emisión de Directrices	BIO congratula al Ministerio de Salud por la transparencia en el proceso de preparación del decreto hasta la fecha y agradecería una oportunidad para continuar manifestándose en la medida que se emiten las directrices.	
Artículo 25: Preparación y emisión de Directrices "Inmunogenicidad"	Este Decreto parece restringir el alcance de las directrices requerida de inmunogenicidad a la sensibilidad aguda o los efectos inmunotóxicos. INVIMA debería también preocuparse del potencial de pérdida de eficacia de las biomedicinas usadas a largo plazo ya que esto puede afectar el perfil de eficacia. Sugerimos que la directriz deba también requerir evaluación de neutralización de efectos de adicción ante eventos "inmunotóxicos".	Modificar el Artículo 25 (a), como sigue: "Guía para evaluación de inmunogenicidad de la medicina que es materia de la aplicación. Debe incluir criterios generales para su secuencia pre-clínica in-sílco/in-vitro y pruebas clínicas que puedan ser requeridas de acuerdo con la caracterización y complejidad molecular del ingrediente activo, su formulación, excipientes, envase, empaque y uso clínico, para establecer cualquier potencial hipersensibilidad, reacciones autoinmunes y otros eventos inmunotóxicos y el potencial de pérdida de eficacia debido a la neutralización inmunológica del efecto (Tres meses a partir de la fecha de emisión de este Decreto)

¹ http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rdna/WHO_TRS_814_A3.pdf

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>
ARTICULO 31		
Artículo 31: Fármaco-Vigilancia	<p>En este Artículo no se presenta diferenciación entre los requisitos de PV aprobados bajo las diferentes rutas, como se establece en los Artículos 5, 6 y 7. Especialmente para los dos últimos (v.gr. aquellos aprobados bajo las rutas “Abreviada” y de “Comparabilidad”), PV puede necesariamente variar de lo que se requiere de sus productos de referencia.</p> <p>Por ello, debe dejarse claro que:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PV es necesaria para todos los productos biológicos incluyendo los biosimilares, para definir en forma continua el perfil beneficio-riesgo del producto, 2. Para productos aprobados mediante las rutas de “Comparabilidad” y “abreviada”, deben implantarse sólidos requisitos post-comercialización que sean al menos equivalentes a los de su producto de referencia – o superiores en algunos casos; Para efectivamente identificar y seguir los eventos adversos post-aprobación de los productos bioterapéuticos, deben crearse tantos identificadores únicos como sea posible cuando se reporten eventos adversos, incluyendo distintivos para nombres no-propietarios, lo que se torna aún más crítico cuando la formulación y entrega de medicinas se lleva a cabo usando únicamente el INN, como es el caso colombiano d conformidad con el decreto 2200, Capítulo IV, Artículo 16. 	

<u>ARTICULO</u>	<u>COMENTARIOS</u>	<u>CAMBIO PROPUESTO</u>