

Bogotá, 18 de febrero 2012

Señores:
Ministerio de Salud y Protección Social
Ciudad

Asunto: OBSERVACIONES A LA TERCERA VERSIÓN DEL PROYECTO DE DECRETO DE BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS

Reciban un cordial saludo de la **Fundación Generación Bio**.

Por medio de la presente enviamos algunas consideraciones sobre la Tercera Versión del Proyecto de Decreto de Biológicos y Biotecnológicos, los cuales se encuentran adicionados como notas al pie de página dentro del texto de la norma, respetando el orden de la misma y señalando con puntos suspensivos [...] los apartes no incluidos.

Esperamos puedan aportar a la discusión nacional y a las consideraciones finales para su publicación:

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones.

(...)

Artículo 1. Objeto. Las disposiciones contenidas en el presente Decreto regulan la evaluación, para fines de registro sanitario, de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos de uso humano definidos en el artículo 2. Dichas disposiciones aplicarán a todos los medicamentos biológicos, estén o no incluidos en normas farmacológicas.

Se exceptúan los alérgenos, los **medicamentos magistrales**¹ obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos y los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales **no viables**² y **que no ejerzan**³ **principalmente**⁴ una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Artículo 2. Definiciones. Para propósitos de este decreto se entenderá lo siguiente:

¹ Un medicamento magistral es aquel que prescribe un médico. ¿Se refiere en términos análogos a lo que significa “fórmula magistral”? Un médico podría formularle a un paciente insulina al 5%, u otro porcentaje. ¿Qué es precisamente “medicamento magistral”? Ésta definición no se encuentra en las normas farmacológicas

² ¿A qué se refiere: Atenuados, muertos, si las células o tejidos humanos o animales no son viables no tienen una indicación, sin embargo, no se puede decir que no ejercen principalmente una acción...?

³ Esto es imposible. Cualquier medicamento o producto que contenga algún segmento de DNA que codifique información con una traducción bioquímica genera una acción farmacológica, inmunológica o metabólica. Un alimento por ejemplo genera acciones metabólicas, piénsese en también en el uso de los probióticos. Para un profesional cuyos conocimientos incluyan tópicos de medicamentos es evidente que los que No generan una acción farmacológica, inmunológica o metabólica no son tales.

⁴ Se entiende que la primera acción generada por un medicamento no puede ser farmacológica, inmunológica o metabólica. Si una acción generada por un medicamento no es directamente de ese tipo, pero sí de forma secundaria o accesoriamente, ergo ¿no es un medicamento?

Medicamentos biológicos: son productos obtenidos a partir de: a) fuentes tales como organismos vivos, partes de estos⁵ o de sus tejidos, virus, sueros, toxinas, antitoxinas, sangre, componentes derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos⁶; y b) métodos de producción que comprenden, pero no se limitan a: cultivo de células, cultivos de microorganismos, extracción⁷ a partir de tejidos o fluidos biológicos, técnicas de ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma y propagación de microorganismos de embriones o animales.

Ejercicio de comparabilidad: proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre un medicamento biológico en evaluación y aquel de referencia⁸ (...)

Medicamento de referencia⁹: en el marco de un ejercicio de comparabilidad es el medicamento biológico cuyo registro sanitario ha sido autorizado por el INVIMA u otra agencia de alta vigilancia sanitaria¹⁰, mediante un expediente completo y que se utiliza como comparador en dicho ejercicio.

⁵ Partes de éstos necesariamente incluye células y tejidos. Los biotecnológicos son una especie de medicamentos biológicos, su fuente es de células, tejidos y organismos a través de métodos de ADN recombinante. Es necesario que haya una definición clara, precisa y concisa no sólo de Medicamentos Biológicos, sino también de Biotecnológicos. La norma no puede dar lugar a confusiones conceptuales porque, si bien la fuente puede ser la misma para estos medicamentos, los métodos de producción sí pueden diferenciarse.

⁶ Como por ejemplo: virus, sueros, toxinas, antitoxinas, componentes derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos, entre otros.

⁷ ¿Extracción de qué, precisamente? ¿Principios activos por ejemplo?

⁸ Este medicamento debe estar ya comercializado en el país.

⁹ ¿Quién aporta el medicamento de referencia? Debería utilizarse el término “estándar de referencia” (...) El INVIMA debe tener copia de los estándares de referencia de los principios activos de los medicamento de referencia (es la molécula o principio activo la que se identifica y la que ejerce el efecto terapéutico, los demás componentes del producto son los excipientes en la formulación). Si en Colombia se encuentra ya aprobado el alfa-interferon-2A por ejemplo, y no existe copia de los estándares en el INVIMA, y llega al país más adelante otro interferon biocompetidor, entonces el ejercicio de comparabilidad requiere de los estándares del alfa-interferon-2a, cuyo depósito en el INVIMA es un factor sine qua non. Las compañías que actualmente tienen en Colombia un medicamento que pueda ser considerado “de referencia” deberán depositar, en los tiempos en los que establezca el INVIMA, los estándares de referencia del principio activo del medicamento definido como tal, para facilitar la comparabilidad de aquellos que pretendan autorizarse en el país. De esta manera se previenen barreras a la competencia.

¹⁰ La FDA, la EMA, por ejemplo. La única agencia de vigilancia de medicamentos en Colombia es el INVIMA. Lo que se entiende es que si en alguna agencia homóloga, en otro país, aprueban el registro de un medicamento biológico, será entonces aprobado en el país. Cosa distinta es que el INVIMA considere como un factor en pro del registro sanitario el hecho de ya haber sido autorizado en otro país, y no como un determinante. De la lectura de este artículo deviene esta pregunta: ¿Todo medicamento aprobado por una agencia de vigilancia de medicamentos no colombiana, será aprobado en el país automáticamente? El registro del medicamento es territorial o ¿caso un medicamento aprobado por el INVIMA es o será aprobado en otro país por su homólogo? Los laboratorios del INVIMA se encuentran acreditados o certificados internacionalmente para estas evaluaciones. Esto es evidencia de obstáculos técnicos al comercio, luego la consideración de no “generar barreras innecesarias a la competencia”, no puede traducirse a la realidad, y aquellos laboratorios de origen extranjero que se encuentren certificados y acreditados internacionalmente gozarán de posición dominante en

(...)

Artículo 3. Evaluación Farmacológica. Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada¹¹. Para efectos de la evaluación farmacológica de los medicamentos biológicos, la información requerida dará cuenta de los siguientes atributos del medicamento objeto de solicitud:

- a) Eficacia
- b) Seguridad
- c) Dosificación
- d) Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias
- e) Relación beneficio-riesgo
- f) Efectos adversos
- g) Inmunogenicidad
- h) Farmacocinética
- i) Condiciones de comercialización
- j) Restricciones especiales

k) (...)¹²

(...)

Artículo 6. Ruta de la comparabilidad. (...) Cuando en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al INVIMA¹³, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando la autoridad en mención cuente con un marco normativo consolidado, principios bien establecidos y con una experiencia considerable en la evaluación de medicamentos biológicos y procesos de farmacovigilancia rigurosos. La Sala Especializada desarrollará estos criterios¹⁴.

(...)

Artículo 8. Información común a las tres rutas de evaluación farmacológica. Independientemente de la ruta de evaluación farmacológica escogida, el solicitante deberá presentar la siguiente información imprescindible referida al medicamento objeto de la solicitud y, cuando sea el caso, a sus materias primas y demás insumos:

- a) Descripción detallada del proceso y lugar de producción
- b) Sistema de expresión
- c) Pruebas de identidad biológica
- d) Evaluación de la potencia
- e) Propiedades fisicoquímicas
- f) Evaluación de la actividad biológica

Colombia. Ahora bien, piénsese en el medicamento cuya pretensión es ser autorizado, y que no es innovador sino biosimilar o biocompetidor ¿Deberá realizar la “Ruta del expediente completo”? No, pues ya fue autorizado en otro país.

¹¹ O en concordancia con el “Artículo 2. Definiciones. Medicamento de referencia (...)” otra agencia de alta vigilancia sanitaria.

¹² Falta dos criterios necesario: Farmacodinamia y condiciones de almacenamiento y transporte.

¹³ Esto es indicativo de que el INVIMA tiene un estándar de referencia.

¹⁴ ¿Cuándo?

- g) Evaluación de la pureza
- h) Pruebas de inmunogenicidad
- i) Plan de gestión de riesgo

ii (...)¹⁵

Los estándares o especificaciones técnicas y métodos analíticos para producir esta información serán los contenidos en las farmacopeas vigentes y aceptadas en el parágrafo 1 del art 22 del Decreto 677 de 1995. Los estándares o especificaciones de los medicamentos biológico cuyas monografías no se encuentren en esas farmacopeas, serán los aportados por el solicitante y establecidos mediante técnicas validadas¹⁶.

Artículo 9. Evaluación de la información aportada. (...) Si la Sala Especializada estima que el desenlace medido en las pruebas clínicas¹⁷ no es relevante o apropiado, requerirá pruebas clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante, indicando el desenlace y/o las características de la población de interés.

(...)

Artículo 12. Información requerida para la evaluación farmacéutica de los medicamentos biológicos. (...) La descripción detallada mencionada en el literal f)¹⁸ incluirá también la obtención del principio activo biológico que incluya obtención, purificación, caracterización, control de calidad, estabilidad y seguridad biológica.

La certificación de los patrones de referencia utilizados para el control de calidad de los principios activos indicados en el literal g)¹⁹ deberá incluir, cuando sea el caso, certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico²⁰ y del proveedor del mismo.

Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (principios activos y auxiliares de formulación) y demás insumos del proceso productivo señaladas en el literal h)²¹ se extenderán a los intermediarios de biosíntesis del activo²² y al sistema de cierre²³. Deberán aportarse, asimismo, los certificados analíticos emitidos por el fabricante²⁴ y el proveedor del medicamento biológico. Cuando se trate de fluidos o tejidos se deberá detallar el proceso de aislamiento y purificación, los protocolos y características particulares sobre la bioseguridad de los fluidos o tejidos utilizados ya sean animales o humanos

¹⁵ Debieran incluirse, en concordancia con el artículo 3, la información imprescindible de farmacodinamia y farmacocinética.

¹⁶ Las técnicas validadas [por la compañía que presente la solicitud], deben ser acreditadas y certificadas o son realizadas por un tercero autorizado.

¹⁷ Necesariamente refiere evidencia de farmacodinamia y farmacocinética.

¹⁸ No sólo referirlo sino incluirlo explícitamente en el articulado del presente Decreto para facilitar su comprensión, en todo caso respetando el principio de inescindibilidad de la ley.

¹⁹ No sólo referirlo sino incluirlo explícitamente en el articulado del presente Decreto para facilitar su comprensión, en todo caso respetando el principio de inescindibilidad de la ley.

²⁰ Los certificados analíticos no serán del medicamento biológico sino del estándar de referencia, pues es a éstos a los que se refiere este inciso. El fabricante del medicamento biológico y proveedor del mismo se va a someter a su evaluación con un estandar de referencia, procedimiento que debe realizar un tercero acreditado y certificado, pues el mismo fabricante no podría certificar el estándar con el cual lo evaluarán, pues de ser así, se encuentra en una posición favorable sobre sí mismo, pues es él quien pretende la certificación y realiza el patrón para la misma.

²¹ No sólo referirlo sino incluirlo explícitamente en el articulado del presente Decreto para facilitar su comprensión, en todo caso respetando el principio de inescindibilidad de la ley.

²² ¿Se refiere al principio activo? ¿Cuál o qué es el activo?

²³ ¿Qué es un sistema de cierre?

²⁴ ¿Del principio activo?

Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad para el producto terminado del literal j)²⁵ incluirán certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico de tres lotes fabricados con el respectivo análisis de los resultados en términos de consistencia de producción²⁶. El perfil de impurezas del producto deberá ser consistente con el método de fabricación del producto terminado y del principio activo²⁷.

(...)

Artículo 13. Buenas Prácticas de Manufactura de los medicamentos biológicos (BPM). (...) El solicitante deberá presentar los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura para la planta fabricante del principio activo, del producto a granel (si aplica)²⁸, del envasador y del producto terminado cumpliendo con los lineamientos establecidos en los Decretos 162 de 2004, 549 de 2011 y la normatividad sanitaria vigente.

Artículo 14. Liberación de Lotes²⁹. Los fabricantes de vacunas y hemoderivados³⁰ deberán remitir al INVIMA, previo a la puesta del producto en el mercado, informe³¹ que contenga el certificado de análisis del producto terminado.

(...)

Artículo 15. Procedimiento para la evaluación farmacológica. (...) En el caso que considere que la información es insuficiente, requerirá por una sola vez, información complementaria. El solicitante deberá allegarla en un plazo máximo de un año. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud³². Una vez recibida la información complementaria la Sala Especializada emitirá concepto sobre la evaluación farmacológica³³.

²⁵ No sólo referirlo sino incluirlo explícitamente en el articulado del presente Decreto para facilitar su comprensión, en todo caso respetando el principio de inescindibilidad de la ley.

²⁶ Se insiste: los certificados deben ser realizados por un tercero acreditado y certificado, con el fin de garantizar la objetividad de la información.

²⁷ No debe existir perfil de impurezas, éstas deben tender a cero (0). En medicamentos biológicos, cualquier impureza puede generar reacciones de inmunogenicidad.

²⁸ Producto a granel no aplica para medicamentos biológicos, porque en este ámbito se pasa del principio activo a la formulación, éste no se almacena mientras se produce el medicamento, el cual es paso seguido de la obtención de aquél. De sólo 200grs de interferon por ejemplo, se generan miles de formulaciones. La cantidad entonces no justifica producción o almacenamiento a granel.

²⁹ Es necesario incluir las buenas prácticas de transporte y almacenamiento del producto.

³⁰ Los productos biotecnológicos son de naturaleza más compleja que la de las vacunas y hemoderivados, por lo mismo, requieren control del producto antes de la liberación de lotes, el cual deberá realizar un tercero acreditado y certificado. De esta manera el productor demuestra la calidad de su producto a través de un tercero acreditado ante el INVIMA. Es irracional no exigir control sobre un producto más complejo que uno cuya complejidad es inocua en relación con aquél.

³¹ El cual debe ser emitido por un tercero acreditado y certificado. No es procedente ser juez y parte.

³² La no presentación de la información requerida dentro del plazo estipulado, se entenderá como desistimiento de la solicitud.

³³ La evaluación farmacológica actualmente debe incluir consideraciones de biología molecular, biotecnología e inmunología, pues tiene un gran énfasis para productos de síntesis química, y en el caso particular son los medicamentos biológicos el objeto directo de la presente reglamentación. Si se limita la evaluación

(...)

Artículo 18. Procedimiento para el registro sanitario. (...) En el caso que considere que la información es insuficiente, requerirá por una sola vez, información complementaria. El solicitante deberá allegarla en un plazo máximo de 60 días hábiles. **El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud**³⁴. Una vez recibida la información complementaria la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos emitirá concepto sobre el registro sanitario en un plazo máximo de tres meses, contados a partir de la radicación de la información.

Artículo 19. Vigencia de los Registros Sanitarios. Los registros sanitarios y sus renovaciones para los medicamentos biológicos, **tendrán una vigencia de cinco años**³⁵, serán expedidos por el INVIMA o la autoridad delegada, a través de acto administrativo, contra el cual procederán los recursos de ley en los términos y condiciones establecidas en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

(...)

Artículo 21. Modificaciones al registro sanitario de medicamentos biológicos. Las modificaciones al registro sanitario de medicamentos biológicos **que afecten**³⁶ su calidad, seguridad y eficacia, estarán sujetas a las disposiciones del presente Decreto, excepto en lo relativo al procedimiento y términos de evaluación, para lo cual se aplicará lo dispuesto en el artículo 18 del Decreto 677 de 1995.

(...)

Artículo 24. Adopción de guías.

(...)

b) Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud

(...)

f) Guía de Estabilidad de Vacunas y Biológicos de la Organización Mundial de la Salud

Artículo 25. Elaboración de guías.

(...)

a) En un plazo no mayor a tres meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de evaluación de la inmunogenicidad (...)

farmacológica a lo que refiere el “Artículo 3. Evaluación Farmacológica”, lo allí enunciado no es suficiente; la farmacodinamia y condiciones de almacenamiento y transporte, se recalca, son factores determinantes.

³⁴ La no presentación de la información requerida dentro del plazo estipulado, se entenderá como desistimiento de la solicitud.

³⁵ No se puede expedir un registro con vigencia de cinco años si se exige control de liberación de lotes. El registro está supeditado a este control.

³⁶ No puede aceptarse una modificación a un registro sanitario de un medicamento cuya calidad, seguridad y/o eficacia ha sido afectada, siempre y cuando tal afectación disminuya en algún grado esas características, caso en el cual, se perderá el registro respectivo.

b) En un plazo no mayor a seis meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de elaboración [de] planes de gestión de riesgo (...)

Artículo 26. Criterio general para adopción y elaboración de las guías. En la adopción y elaboración de las guías mencionadas en los dos artículos anteriores y de otras[l] que estime necesarias, el Ministerio de Salud y Protección Social observará el principio de garantía de calidad seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, y estándares internacionales, sin³⁷ generar barreras innecesarias a la competencia y a su disponibilidad.

(...)

Artículo 27. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Sala Especializada del INVIMA³⁸. La Sala Especializada del INVIMA estará compuesta por miembros de reconocida trayectoria y alto nivel técnico y prestigio en la comunidad científica. Serán de dedicación exclusiva y dispondrán cada uno de una unidad técnica compuesta por profesionales de alta calificación para apoyarlos en sus funciones. Los miembros de la Sala Especializada podrán ejercer la docencia y la investigación, haciendo explícita esta actividad en su declaración de conflicto de interés. Deberán motivar sus decisiones en evidencia científica. Las actas de la Sala serán publicadas y recogerán de manera exhaustiva las todas las discusiones científicas y los soportes utilizados para en la toma de decisiones.

(...)

Artículo 29. Registro Centralizado de Pacientes que usan medicamentos biológicos. El Ministerio de Salud y Protección Social diseñará y administrará una base de datos centralizada de pacientes a los que se les administre medicamentos biológicos y biotecnológicos³⁹, preservando la confidencialidad de la información de los individuos; para fines de vigilancia epidemiológica y sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento al uso y mejoramiento de la atención en salud.

(...)

Artículo 32. Vigencia. El presente Decreto rige a partir de la expedición de las guías de inmunogenicidad y estabilidad mencionadas en el Artículo 25 (Elaboración de guías), literales a) y c)⁴⁰ y deroga todas las disposiciones que le sean contrarias.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

³⁷ Con el fin de no generar barreras (...)

³⁸ Los integrantes de la Sala Especializada deberán demostrar necesariamente experiencia en la investigación, desarrollo e innovación de medicamentos biológicos. Debe expresarse el mecanismo de elección de los miembros de esta Sala, con el fin de garantizar criterios de objetividad, imparcialidad y debido proceso.

³⁹ Debe definirse medicamento biotecnológico, lo cual debe quedar explícito en el “Artículo 2. Definiciones”

⁴⁰ El Artículo 25, literales a) y c), refiere que las guías serán expedidas en un plazo no mayor a tres (3) meses de la expedición del presente Decreto. Este artículo es incoherente con aquél.