



Libertad y Orden

República de Colombia  
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO  
NIT. 899.999.092-7



Por el control del cáncer

605793

Instituto Nacional de Cancerología E.S  
Grupo Archivo General y Correspondencia

No. Radicación: SAL-01801-2013

Fecha de Rad.: 2013-04-01 03:29:46 P



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL



Radicado No: 201342300440422

Destino: 2400 D. MEDICAMENTOS - Rem: INSTITUTO NACIONAL

Folios: 2 Anexos: Copias: 0  
2013-04-03 09:43 Cód ver: 1e46e

Consulte su trámite en <http://www.minsalud.gov.co>

Bogotá,

Doctora

NANCY ROCIO HUERTAS VEGA

Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Cra 13 N° 32-76

Bogotá D.C.

**ASUNTO:** Comentarios a la propuesta de decreto de reglamentación de productos biológicos no innovadores para su uso en humanos.

En aras de aportar a la construcción de una reglamentación apropiada para el desarrollo de tecnologías que favorezcan el cuidado de nuestros pacientes y la salud pública del país, remitimos algunos comentarios a la propuesta de decreto sobre productos biológicos no innovadores.

#### Objeto y definiciones

Consideramos que el objeto de la resolución debe incluir los alérgenos, toda vez que estos son parte de los productos objeto del decreto y además se incluyen en la definición de medicamentos biológicos del Artículo 2. Creemos necesario hacer claridad sobre la definición de medicamentos magistrales obtenidos a partir de organismos vivos, ya que si bien esta definición está incluida en otras reglamentaciones, es posible que al ser de origen biológico tenga una connotación diferente.

Es relevante que la definición de los productos biológicos no esté limitada a su origen, sino que incluya el uso de estos medicamentos, como lo hace la definición de la OMS en la que se referencia: "Sustancias empleadas para fines de prevención (vacunas), del tratamiento (ejemplo: citoquinas y hormonas), o del diagnóstico de ciertas enfermedades (anticuerpos)".

#### Criterios de evaluación

Entendemos la necesidad de que la reglamentación que se expida cubra de manera general los diferentes tipos de productos biológicos sin entrar en un nivel de detalle que sería propio de las guías y manuales correspondientes al proceso de evaluación. En el mismo sentido, es igualmente entendible la necesidad de

2



Libertad y Orden

República de Colombia  
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO  
NIT. 899.999.092-7



Prevenir el control del cáncer

favorecer el desarrollo tecnológico de productos no innovadores, los que son altamente convenientes para la sostenibilidad de los sistemas de salud, particularmente en los países de medianos y bajos ingresos incluyendo a Colombia. No obstante, resulta para nosotros de preocupación el que la reglamentación brinde espacios de interpretación que posibiliten un uso inapropiado de la misma, los que pueden por tanto redundar en detrimento de la calidad de las tecnologías a ser introducidas en el país y representar entonces un nivel de riesgo significativo para nuestros pacientes y para el sistema de salud.

Un primer elemento a considerar a ese respecto es el hecho de que no hay claridad y contundencia en la exigencia de contar con una apropiada evaluación de la seguridad de los productos no innovadores, bajo el supuesto de que esta se encuentra implícita en la evaluación de la inmunogenicidad. Si bien es cierto que los efectos adversos de un producto biológico están principalmente en relación con la inducción de una respuesta inmunológica determinada, también lo es que esta no es la única vía de producción de eventos adversos y que tal respuesta inmunológica solamente podrá ser evaluada de manera integral considerando los estudios clínicos pertinentes. Por ello, consideramos que no hacer explícita la exigencia de estudios clínicos que evalúen la seguridad posibilita una interpretación ambigua que podría llevar a concluir que con la comparabilidad analítica sería suficiente lo cual resulta totalmente inapropiado, pues los diferentes métodos para evaluar la inmunogenicidad (abordaje basado en el riesgo, cinética y muestreo de anticuerpos, predicción de inmunogenicidad, etc.) tienen limitaciones que solo serán salvadas a través de los estudios clínicos correspondientes y hacen por tanto que tales métodos sean únicamente la antesala necesaria para el desarrollo de estos últimos. Si esta es la situación, no resulta para nosotros comprensible que se deje espacio a tal interpretación siendo mucho más sencillo y directo el establecer la exigencia de los estudios clínicos que evalúan la seguridad del producto.

A pesar de lo anotado, es claro para nosotros que el programa de investigación clínica a adelantar por un producto no innovador no debe ser el mismo que el del producto original, pues esto limita la posibilidad de tales desarrollos y eleva los costos haciendo que no haya diferencias mayores entre los dos. En este sentido consideramos pertinente establecer condiciones básicas para la presentación de un producto no innovador en donde quizás sea necesario proponer desenlaces mínimos de corto plazo en la evaluación de eficacia (por ejemplo respuesta a tratamiento) y seguridad (eventos conocidos de la molécula innovadora); así como en los métodos (estudios de no inferioridad). Si no fuese posible definir tales parámetros en el decreto por el carácter general de la norma, sugerimos que quede planteada la exigencia de que tales aspectos sean claramente establecidos por las agencias gubernamentales que estarán a cargo del proceso, de manera



Libertad y Orden

República de Colombia  
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO  
NIT. 899.999.092-7

Instituto Nacional de Cancerología E.S  
Grupo Archivo General y Correspondencia  
No. Radicación: SAL-01801-2013

Fecha de Rad.: 2013-04-01 03:29:46 Pr

605793



Por el control del cáncer

que sean transparentes para toda la comunidad afectada directa o indirectamente por este proceso.

Como se observa, nuestra sugerencia se basa en la necesidad de contar indefectiblemente con datos clínicos en el proceso de evaluación y evitar así que exista cualquier posibilidad de comparación indirecta o comparación solamente por biodisponibilidad y farmacocinética. Somos conscientes de que existe un amplio debate sobre este tema y nos han sido aportados documentos que hablan del mismo en Europa, pero tras la revisión de los documentos nos queda claro que no es posible una comparación sin estudios clínicos, pues los argumentos que se esgrimen en contra de tal exigencia no están basados en consideraciones científicas sino en fallas del proceso en las agencias reguladoras, lo cual a nuestra consideración es un argumento débil. Por el contrario, se plantean cuestionamientos sobre la necesidad de la comparabilidad analítica si es que la comparabilidad clínica es indispensable, lo cual en nuestra opinión es contrario al mayor énfasis en la comparabilidad analítica que tiene la propuesta de decreto; a ese respecto consideramos que si bien es cierto que la comparabilidad clínica subroga la comparabilidad analítica, llegar a la primera sin la segunda pondría en un riesgo inadmisibles desde el punto de vista ético a los participantes en los programas de investigación.

La sugerencia de tener claridad en los desenlaces y métodos de la comparación clínica bien en el decreto o bien en la definición posterior de procesos, apunta no solo a proteger la seguridad de los pacientes sino también a facilitar el desarrollo de los programas de investigación para los productos no innovadores, pues somos conscientes de que bajo la sombra de la necesidad de estudios clínicos se han argumentado exigencias que exceden los requerimientos reales y dificultarían en gran medida la introducción de biosimilares.

Por las razones anotadas, no encontramos conveniente que se considere una "ruta abreviada", de la misma manera que no encontramos convenientes las aprobaciones tempranas basadas en resultados parciales para los productos innovadores. Entendemos que la ruta abreviada se propone por la existencia de diferentes niveles de complejidad en el desarrollo de productos biológicos y la posibilidad de que los productos de menor complejidad puedan ser evaluados por esta vía; no obstante, consideramos que la racionalidad del nivel de complejidad es difícil de aplicar a la evaluación de productos biológicos, pues en realidad los productos biológicos pobremente purificados resultan más difíciles de caracterizar que los biológicos recombinantes altamente purificados, y pueden por ello tener desenlaces sustancialmente diferentes, particularmente en lo concerniente a sus efectos adversos. En este orden de ideas, retomamos la sugerencia de definir las características mínimas de los programas de investigación clínica, para lo cual



Libertad y Orden

República de Colombia  
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO  
NIT. 899.999.092-7



Por el control del cáncer

podría tenerse en cuenta una estructura básica por niveles de complejidad.

A la luz de las consideraciones expresadas, creemos que las rutas de expediente completo y comparabilidad brindan alternativas suficientes y seguras para el proceso de evaluación de productos biológicos innovadores o no, las que incluyendo el requerimiento de estudios clínicos dejarían claro que no es posible presentar evidencia global que no sea propia de cada producto, lo cual coincide con el estado del conocimiento sobre el tema y el desarrollo de la normatividad correspondiente en todos los países.

Esperamos nuestros aportes sean de utilidad y expresamos nuestra disposición a colaborar de manera constructiva en el proceso.

Cordialmente,

RAUL HERNANDO MURILLO MORENO  
Director General

Subinvestigaciones/MPP/Liliana D.