

Bogotá, Julio 06 de 2012

2012-103

Doctora
Beatriz Londoño Soto
Ministra de la Cartera
Ministerio de Salud y Protección Social
E.S.D.

**ASUNTO: Comentarios adicionales a segundo borrador de norma de
Biológicos y Biotecnológicos**

Respetada Ministra Londoño:

Dando alcance a nuestra comunicación del 30 de mayo pasado en la que presentamos observaciones preliminares al proyecto de Decreto sobre Biológicos y Biotecnológicos, y sin haber recibido respuesta a nuestra solicitud de una reunión para aportar el sustento técnico-científico de nuestras consideraciones, queremos reiterar al Gobierno la gran preocupación que la Industria Farmacéutica asociada en Afidro tiene frente al nuevo borrador de norma.

De manera general, la segunda propuesta del Ministerio dejará a Colombia con un estándar sustancialmente inferior al de las regulaciones internacionales vigentes en los países que el INVIMA utiliza como referencia, y de las guías de la OMS/OPS. Igual de preocupante es que se adopte un nivel aún por debajo de regulaciones establecidas en países cercanos como Brasil, Venezuela, México y Panamá.

Nos preocupa que la estructura y la forma en la que se han organizado los procesos para la evaluación de los medicamentos de origen biotecnológicos en este segundo proyecto de borrador, aún lo parezca a simple vista, está muy lejos de cualquier estándar internacional serio, porque además que varios procesos definidos allí son contradictorios o se anulan entre sí, otros se han incorporado erróneamente en el proceso, o se han definido procesos incompletos de evaluación y verificación, de tal suerte, que los pacientes en Colombia quedarán sin duda a merced de productos, que aunque aprobados por el INVIMA, pondrán en serio riesgo su salud y bienestar.

1/3

GA-P07-F01 V-01

09 JUL 2012

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION
RdM 142645 Ofc 2012 Fol 3 Ane 6
Rem AFIDRO
Dep MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION

Teniendo en cuenta las exigencias de la Ley 1438 de 2011, consideramos que el decreto borrador propuesto por el Ministerio de Salud y protección Social se aparta del concepto básico de las regulaciones internacionales de referencia en el aspecto más crítico: los estándares de eficacia y seguridad expresados en la demostración de similaridad. Contrario a la práctica internacional, en la propuesta de regulación de Colombia la demostración de similaridad (estudios de comparabilidad) está catalogada como información complementaria.

En los países de la Comunidad Económica Europea/EMA, Estados Unidos/FDA borrador de regulación, Canadá/Health Canada, y de las guías de la OMS y OPS, los productos de entrada subsecuente (Canadá), Biosimilares (EMA y OMS) o Follow-on (FDA) se aprueban basados en la demostración de una similaridad frente al producto de referencia (innovador). Con la norma propuesta, en Colombia no sería obligatorio demostrar que el producto sucesor es similar al de referencia, permitiendo la aprobación mediante estudios reducidos que no son suficientes para dar una idea sobre seguridad y eficacia, o incluso, sin estudios pre-clínicos/clínicos.

En el marco normativo propuesto, además, no se está definiendo un estándar claro para los requisitos y aprobación de estos productos. Dejar los asuntos cruciales de decisión a la consideración y discrecionalidad del funcionario evaluador y dependiendo de cada caso, desvirtúa el objetivo de un decreto que debe dejar en claro qué estándar fija Colombia. Postergar la definición de los estándares reales sin dejar los parámetros definitivos desde este Decreto, mantendrá un estado de indefinición en el que el más afectado será el paciente que requiere de terapias con garantía de calidad, seguridad y eficacia demostrada.

En este sentido, nos unimos a las expresiones y solicitudes manifestadas al Ministerio por la Comunidad Médica a través de la Asociación de Sociedades Científicas, de la Academia y centros Universitarios, de las Asociaciones y grupos de Pacientes, tanto nacionales como extranjeros, que de manera directa han planteado la necesidad de definir claramente las directrices para la vigilancia, control y autorización de comercialización de estos productos en el marco de los estándares internacionales, con especificidad en las exigencias y procesos; y consideramos que el país debe acoger las recomendaciones emanadas del grupo de expertos de la OMS en la Guía para el registro sanitario de Biosimilares.

Finalmente quisiéramos reiterar a usted nuestro ofrecimiento para que trabajando conjuntamente se pueda establecer en Colombia una regulación con la altura científica que el mundo está adoptando, y que garantice el acceso a tecnologías



que con certeza beneficiarán a los pacientes en el marco de los objetivos financieros. Así mismo, hacemos un encarecido llamado al Ministerio de Salud, para que los funcionarios encargados del estudio y redacción de este proyecto de decreto en esa importante cartera, atiendan de forma real las recomendaciones técnicas y científicas universalmente aceptadas, y las recomendaciones de la Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA establecidas en sus actas desde el 2003, las cuales han venido presentándose a ellos desde el inicio mismo de este proceso de regulación por diferentes instituciones y grupos de trabajo.

Cordial saludo,


Francisco De Paula Gómez V.
Presidente Ejecutivo - AFIDRO

Anexo: documento técnico - análisis del segundo borrador de decreto

3 / 3

GA-P07-F01 V-01

Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo

Transv. 6 No. 27 - 10 P7 - PBX: (571) 334 15 80 - Fax: (571) 334 61 33

www.afidro.org - E-mail: contactenos@afidro.org

Bogotá D.C., Colombia

**COMENTARIOS AL SEGUNDO BORRADOR DEL DECRETO DE
PRODUCTOS BIOLÓGICOS
VERSIÓN 23 DE MAYO DE 2012**

COMENTARIOS GENERALES

1. El decreto se aparta del concepto básico de las regulaciones internacionales de los países de referencia (Países de la Comunidad Económica Europea/EMA, Estados Unidos/FDA regulación, Canadá/Health Canada), y de las guías de la OMS, en los dos aspectos más críticos, y que son el fundamento de estas regulaciones. Estos dos aspectos son:
 - a. El producto innovador realiza todos los estudios de calidad, no clínicos y clínicos para su aprobación. Los productos de entrada subsecuente (Canadá), Biosimilares (EMA y OMS), Follow-on (FDA) se aprueban basados en la demostración de una similaridad frente al producto de referencia (innovador) con el fin de presentar un dossier reducido de estudios no clínicos y clínicos. Contrario a este concepto fundamental, en la propuesta de regulación de Colombia el ejercicio de comparabilidad está catalogado como información complementaria (artículo 7) y solo sería solicitada previa justificación de la Comisión Revisora. Es decir, no es mandatorio primero demostrar que el producto sucesor candidato es altamente similar para reducir los estudios clínicos y no clínicos previo a su aprobación.
 - b. El alcance de las regulaciones para aprobar productos de entrada subsecuente (Canadá), Biosimilares (EMA y OMS), Follow-on (FDA) con un dossier reducido de estudios no clínicos y clínicos es solo para proteínas altamente purificadas que pueden ser extensamente caracterizadas, como es el caso de las proteínas obtenidas por tecnología DNA recombinante. Productos difíciles de caracterizar (como es el caso de vacunas y derivados del plasma) o con poca experiencia regulatoria no son candidatos a una ruta reducida de registro, y se registran todos con un dossier completo.

Por tanto el borrador propuesto en Colombia no estaría dentro de lo indicado en el artículo 89 de la Ley 1438 en el sentido de cumplir con los estándares internacionales.

PROPUESTA:

Debe haber rutas diferenciadas para registro sanitario de:

- Productos biológicos que son difíciles de caracterizar (Ej. Vacunas), no homogéneos (Ej. derivados de plasma), o con poca experiencia regulatoria (Ej. Terapia génica), donde cada producto es único y no son candidatos a reducir los estudios de calidad, no clínicos y clínicos.
- Productos Biotecnológicos Innovadores (bien caracterizables y altamente purificados): deben presentar la información de calidad, estudios no clínicos y clínicos completos
- Productos Biotecnológicos sucesores (bien caracterizables y altamente purificados): pueden tener dos rutas de registro
 - Desarrollo de todos los estudios de calidad, no-clínicos y clínicos realizados con el producto específico

- o Con la realización de estudios de comparabilidad frente a un producto de referencia, primero en pruebas de calidad (donde debe demostrar que es muy similar), para poder pensar en reducir los estudios no-clínicos y clínicos

Aspecto	Regulación EMA	Regulación Canadá	Guías OMS	Guías ED	Propuesta de Decreto Colombiano Salud
Alcance de productos incluidos en el marco normativo	Hay rutas de registro diferentes para: 1. Productos innovadores 2. Productos Biosimilares	Hay rutas de registro diferentes para: 1. Productos Innovadores 2. Productos Bioterapéuticos de seguimiento	Guías aplicables sólo para Productos Bioterapéuticos similares	Hay rutas de registro diferentes para: 1. Productos innovadores 2. Productos "Follow-On"	No hay clara diferenciación en la ruta de registro sanitario para el innovador o el sucesor, ni claridad en los requisitos.
Alcance de los productos biosimilares	Solo aplica para proteínas altamente purificadas que pueden ser extensamente caracterizadas (ej. DNA recombinante). No aplica para productos de extracción de fuentes biológicas o con poca experiencia regulatoria	Proteínas bien caracterizadas derivadas de biotecnología (Ej. DNA recombinante y/o cultivo celular)	Solo aplica para productos bien definidos y caracterizados (ej. DNA recombinante). No aplica para vacunas, derivados del plasma ni análogos recombinantes	Proteínas terapéuticas que puedan ser adecuadamente caracterizadas	La regulación aplicaría para cualquier biológico, independientemente de que pueda ser bien caracterizado, incluyendo vacunas y hemoderivados, que en regulaciones Internacionales de referencia tienen requerimientos especiales de aprobación (no son candidatos a rutas abreviadas de registro)

2. El marco normativo propuesto no está definiendo un estándar claro para la aprobación de este tipo de productos, dejando una alta discrecionalidad sobre los requisitos fundamentales para su desarrollo y aprobación. No hay claridad de los casos en que se solicitará información complementaria, aún cuando conforme con las normativas internacionales lo indicado en el artículo 7 como "Información complementaria" es información mandatoria, como el caso de los estudios de comparabilidad en biosimilares (Países de la Comunidad Económica Europea/EMA, Estados Unidos/FDA regulación, Canadá/Health Canada, guías de la OMS).

PROPUESTA:

El documento de Decreto debe dejar claro el estándar básico para aprobación de los productos biológicos, biotecnológicos innovadores y biotecnológicos sucesores. Para el caso de productos sucesores, se propone como estándar mínimo el fijado en las guías de la Organización Mundial de la Salud, en su documento de Abril de 2010.

3. Varias de las definiciones más importantes para el decreto, tales como "Ejercicio de comparabilidad" y "producto de referencia" no fueron tomadas de las regulaciones internacionales de los países de referencia (Países de la Comunidad Económica Europea/EMA, Estados Unidos/FDA regulación, Canadá/Health Canada), ni de las guías de la OMS.

PROPUESTA:

Tomar las definiciones textuales de las recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares de la OPS (traducción de las guías de la OMS) para garantizar la conformidad con lo establecido en el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011.

a. Ejercicio de comparabilidad

Comparación en igualdad de condiciones entre un producto bioterapéutico y un producto bioterapéutico innovador previamente autorizado, con el objetivo de establecer su similitud en cuanto a calidad, seguridad y eficacia. Los productos deben compararse en el mismo estudio y utilizando los mismos procedimientos."

b. Producto de referencia

Un producto bioterapéutico de referencia es el utilizado como comparador en los estudios de comparabilidad en igualdad de condiciones con el producto bioterapéutico similar, a fin de demostrar su similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. Sólo un producto innovador que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo puede ser utilizado como PBR. El término no se refiere a patrones de medición tales como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia."

OTRAS GENERALIDADES

Se sugiere incluir la especificidad que ya tiene el Decreto 677/95, en cuanto a las agencias sanitarias de elevado estándar, y que corresponden a los países de referencia indicados en el artículo 27 párrafo 2 del mencionado decreto, con el fin de estandarizar la terminología, a lo largo de todo el texto del proyecto de decreto.

COMENTARIOS ESPECÍFICOS

2. CONSIDERANDOS:

No se considera adecuado lo referente a:

a. "Que los desarrollos científicos y tecnológicos asociados a su producción, al igual que las técnicas analíticas de caracterización avanzan de manera acelerada y su incorporación a la normatividad contribuye a las autoridades sanitarias a maximizar su capacidad de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos autorizados."

Lo anterior por cuanto en las regulaciones internacionales de los países de referencia (Países de la Comunidad Económica Europea/EMA, Estados Unidos/FDA regulación, Canadá/Health Canada), y de las guías de la OMS, se reconoce que son más difíciles de caracterizar y su desempeño clínico puede verse influido por el proceso de fabricación, no siendo aún suficiente el estado del arte de las técnicas analíticas para la demostración plena de su seguridad y eficacia

b. "Que en consecuencia de lo anterior, los interesados dispondrán de procesos alternativos de evaluación, así: todos los medicamentos biológicos lo activarán aportando un conjunto imprescindible de información de seguridad, eficacia y calidad la cual será evaluada con criterios explícitos; aquellos de primera entrada al país la completarán con estudios y ensayos clínicos y preclínicos propios. Los de segunda entrada o sucesores podrán optar por allegar estudios propios y completos de un ejercicio de la comparación entre el medicamento objeto de la solicitud y uno de referencia."

Lo anterior pues en el articulado no son claras las rutas de registro. Conforme con las regulaciones internacionales de los países de referencia (Países de la Comunidad Económica Europea/EMA, Estados Unidos/FDA regulación, Canadá/Health Canada), y de las guías de la OMS, solo hay dos opciones de aprobación para los productos biológicos:

- Dossier completo con todos los estudios de calidad, no clínicos y clínicos: para los biológicos difíciles de caracterizar, no homogéneos, productos innovadores o productos sucesores
- En el caso de productos sucesores bien caracterizados y altamente purificados (como los obtenidos por DNA recombinante), pueden optar por presentar estudios de comparabilidad en aspectos de calidad, no clínicos y clínicos frente al producto de referencia

3. ARTICULADO

ARTICULOS 5 Y 7.

La información indicada en el artículo 7 no debe ser complementaria, y debe ser solicitada en todos los casos según tipo de producto y la ruta de aprobación. Como se ha indicado, conforme con las regulaciones internacionales de los países de referencia (Países de la Comunidad Económica Europea/EMA, Estados Unidos/FDA regulación, Canadá/Health Canada), y de las guías de la OMS, solo hay dos opciones de aprobación para los productos biológicos:

- a. Dossier completo con todos los estudios de calidad, no clínicos y clínicos: para los biológicos difíciles de caracterizar, no homogéneos, productos innovadores o productos sucesores
- b. En el caso de productos sucesores bien caracterizados y altamente purificados (como los obtenidos por DNA recombinante), pueden optar por presentar estudios de comparabilidad en aspectos de calidad, no clínicos y clínicos frente al producto de referencia

Es importante también aclarar que las pruebas de inmunogenicidad deben ser realizadas en humanos, tal y como lo contemplan las regulaciones internacionalmente reconocidas, entre ellas la Guía de la OMS para biosimilares; y deben también hacer parte del ejercicio de comparabilidad.

ARTICULO 6.

- El perfil de eficacia y seguridad debe ser tenido en cuenta para cada producto en particular. Por esto, se sugiere ajustar:
 - a. *"Evidencia global: I. Perfil de eficacia y seguridad e información de farmacovigilancia a nivel mundial del medicamento objeto de la solicitud."*
- El estándar de evaluación de estos productos no debe depender de la importancia clínica y farmacoepidemiológica del medicamento objeto de la solicitud. No se debe considerar un estándar menor de aprobación para los productos cuando estos se consideren de importancia crítica para la salud pública o en base a los criterios clínicos porque esto puede poner en riesgo la seguridad y eficacia. Es preocupante que el acceso se convierta así en un elemento de detrimento del estándar de evaluación de calidad.
- Entendiendo que la Organización Mundial de la Salud ha tenido en cuenta la preocupación por el acceso a estos medicamentos, y en consecuencia ha determinado una base mínima de requisitos para no vulnerar los parámetros de seguridad y eficacia, en cualquier caso debe considerarse:
 - Para productos innovadores o biológicos difíciles de caracterizar: siempre deben presentar estudios no clínicos y clínicos completos
 - Para productos sucesores que deseen una ruta abreviada: siempre deben presentar los resultados del ejercicio de comparabilidad en aspectos de calidad, no-clínicos y clínicos.

ARTICULO 10. Manual de evaluación de solicitudes de registro sanitario

Para esta elaboración de manuales debería tenerse en cuenta la experiencia de agencias regulatorias de referencia como es el caso de EMA, que ha desarrollado guías para los siguientes productos: Hormona de crecimiento, insulinas, FECCG, eritropoyetina y heparinas de bajo peso molecular. La priorización no debería hacerse solamente según los medicamentos y/o patologías, pues en algunos casos hay muy poca o ninguna experiencia internacional con la aprobación de sucesores de ciertas moléculas de mayor complejidad.

ARTICULO 19: Farmacovigilancia

Debe haber claridad en que el reporte de eventos adversos debe ser específico para cada producto en forma independiente, y que cada producto debe tener un nombre diferente (no solamente su denominación Común Internacional). Esto es uno de los principios incluidos en las regulaciones internacionales de referencia, por ejemplo la guía de la OMS que incluye que todo informe de una reacción adversa de cualquier producto bioterapéutico debe incluir, además de la Denominación Común Internacional (DCI), otros indicadores importantes, tales como el nombre comercial (marca), el nombre del fabricante, el número de lote y el país de origen.

Ahora bien, una ejemplar farmacovigilancia (farmacovigilancia activa y ejecución de un plan de gestión de riesgo) se hace aplicable sujeta a un régimen sancionatorio correspondiente a su incumplimiento, aspecto este del que adolece el proyecto de decreto.