



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

### *Position Paper*

## **Consideraciones Regulatorias sobre Productos Biológicos en Colombia**

### **INTRODUCCIÓN**

En mayo de 2012, el *Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia* dispuso para consulta pública la segunda versión 23-05-2012 del decreto que regula el registro de productos biológicos en aquel país<sup>1</sup>, a través del cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, “*régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones*”.

El análisis cuidadoso de la 2ª versión del decreto demuestra importantes avances con relación al 1º documento, principalmente en la definición de los conceptos atribuidos a los fármacos, en la cuestión de las pruebas de inmunogenicidad, y el detalle de los requisitos necesarios para formulación del plan de fármaco vigilancia. A pesar de los significativos avances, hay algunos puntos en desacuerdo con la directriz de la Organización Mundial de Salud (OMS), específicamente en lo tocante a los estudios comparativos (ensayos pre-clínicos y clínicos) que prevean seguridad, eficacia y calidad de los productos biológicos similares.

Este position paper tiene como objetivo presentar sugerencias y discusiones sobre delineamientos de ensayos clínicos que puedan entregar seguridad, eficacia y calidad de los productos biológicos similares disponibles en Colombia en los próximos años. El objetivo es aportar para discusión del acceso y calidad de los productos biológicos en Colombia y América Latina, con vistas, en primer lugar, a la seguridad y el tratamiento de los pacientes en la medida en que estos pueden también representar la cura de una enfermedad grave.

### **DESARROLLO**

La 2ª versión del decreto no exige de modo obligatorio la presentación de estudios pre-clínicos y clínicos comparativos entre el Producto Biológico de Referencia (PBR), y el Producto Biológico Similar (PBS), también llamado “producto de segunda entrada o

---

<sup>1</sup> Disponible em: <http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Consulta-P%C3%BAblica-proyecto-de-decreto-registro-y-vigilancia-de-medicamentos-de-origen-biol%C3%B3gicos-y-biotecnol%C3%B3gicos.aspx>



---

Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

sucesores”. Además de no ser obligatoria la presentación de estudios pre-clínicos y clínicos comparativos, la manutención del artículo 5º del modo como ha sido escrito, demuestra que se puede obtener el proceso de registro de un producto biológico a través de una evaluación analítica, menos exigente si se compara con la regulación para el registro de los medicamentos genéricos (copias de productos sintéticos) que también exigen test de bioequivalencia. No hay descripción del tipo de delineamiento de ensayo clínico necesario para afianzar seguridad, eficacia y calidad del PBS. El texto describe los estudios como opcionales: “Aquellos de segunda entrada o sucesores podrán optar por desarrollar estudios propios y completos de un ejercicio de comparación entre el medicamento objeto de la solicitud y uno de referencia.” (Grifo meu).

A pesar de declarar que “Las informaciones exigidas deberán presentar las siguientes características del medicamento objeto de la solicitud: a) Eficacia; b) Seguridad”, no hay especificación de cómo estas propiedades deberán ser realizadas por el solicitante y presentadas en el dossier.

En el Artículo nº 5, que define las informaciones exigidas para iniciar la evaluación de la solicitud de registro sanitario de los medicamentos de origen biológico, las siguientes informaciones tenidas como imprescindibles con relación al medicamento objeto de la solicitud son: a) Descripción detallada del proceso y del lugar de producción; b) Test de identificación biológica; c) Test de caracterización de propiedades físico-químicas; d) Evaluación de la actividad biológica; e) Test de caracterización de propiedades inmunoquímicas; f) Evaluación de la pureza del producto; g) Plan de gestión de riesgo atendiendo a las normas y calidades establecidas por el Ministerio de Salud y Protección Social, y de acuerdo con las diferentes categorías de medicamentos de origen biológico; h) Test de estabilidad atendiendo a las normas y calidades establecidas por el Ministerio de Salud y Protección Social; i) Test de inmunogenicidad conforme la caracterización y complejidad molecular de su principio activo y atendiendo a las normas y calidades establecidas por el Ministerio de Salud y Protección Social. Por lo tanto, con base en el transcrito, no hay referencia sobre la obligatoriedad y los tipos de delineamientos de ensayos clínicos comparativos.

Solamente en el caso de informaciones en los artículos 5º y 6º que no presenten evidencias conclusivas que vengán a comprobar la eficacia y seguridad del producto, informaciones adicionales serán exigidas, constantes en el artículo 7º, que incluyen ejercicio de comparación, estudios pre-clínicos y clínicos. Sin embargo, las



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

informaciones contenidas en los artículos 5º y 6º de ese Decreto no son suficientes para comprobar la eficacia y seguridad del producto, una vez que los estudios que darían soporte a la eficacia y seguridad no son exigidos en esos artículos.

En el Artículo nº 7, las informaciones de estudios pre-clínicos y clínicos son posicionadas como informaciones complementarias, de forma genérica y sin detalle. De acuerdo a la segunda versión del Decreto, las informaciones de arriba deberán ser presentadas por la persona que hizo la solicitud cuando considere que el resultado medido en las referidas pruebas, no es relevante o apropiado. Dejar esa decisión de necesitar o no de presentación de los ensayos clínicos a una comisión de regulación generará incertidumbre en relación a las condiciones para aprobación de todas las partes interesadas.

La sugerencia es que los ítems “a”, “b” y “c” del artículo 7º deberían incorporarse al artículo 5º, para que los estudios clínicos descritos en el artículo 7º sean exigidos en todo el proceso de registro de productos Biológicos y Biosimilares (en este reglamento es llamado como medicamento de origen biológico sucesor).

La directriz de la OMS posiciona que la eficacia análoga entre el PBS (aquí llamado como medicamento de origen biológico sucesor) y el PBR escogido, tiene que ser demostrada mediante ensayo(s) clínico(s) debidamente controlado(s), randomizado(s) y con poder estadístico adecuado. Los estudios clínicos deben ser preferentemente de tipo doble-ciego, o por lo menos, observador ciego. En ausencia de cualquier factor ciego, una justificación cuidadosa será necesaria para probar que los resultados del estudio están libres de bias significativo. En principio, los dibujos de equivalencia (que requieren límites inferior y superior de comparación) son claramente los preferidos para comparación de eficacia y seguridad del PBS con el PBR. Los dibujos de no inferioridad (que requieren apenas un límite), pueden ser considerados si fueren debidamente justificados.

Ensayos clínicos son indispensables para suministrar evidencias de que un medicamento funciona en condiciones controladas (atributo de eficacia) y es seguro. Las principales Agencias Nacionales de Vigilancia Sanitaria de los países de América Latina, entre las cuales está INVIMA, deben imperar por el rigor en la aplicación de los criterios de calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.

Según la orientación de la directriz de la OMS, los ensayos clínicos de equivalencia son recomendados como diseño de estudio comparativo entre el PBS y el PBR. Los ensayos



---

Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

clínicos de equivalencia tienen como principal objetivo demostrar que la respuesta a dos o más tratamientos se distingue por un valor sin importancia clínica. Eso normalmente se demuestra al enseñar que la diferencia de tratamiento verdadera, probablemente, se va ubicar dentro de un intervalo de diferencias clínicamente aceptables.

En algunas situaciones, los ensayos clínicos de no-inferioridad (que requieren apenas un límite) pueden ser utilizados en sustitución a los ensayos clínicos de equivalencia en la comparación entre el PBS y el PBR, pero con justificaciones por parte del proponente del PBS.

Pinto y colaboradores han elaborado relevante revisión sobre fundamentos y controversias de estudios clínicos de equivalencia y no inferioridad<sup>2</sup>. Los ensayos clínicos comparativos randomizados son considerados actualmente el mejor delineamiento experimental para evaluar cuestiones relacionadas a tratamiento y prevención<sup>3</sup>. Son definidos como experimentos médicos proyectados para determinar cuál de dos o más intervenciones es la más eficaz mediante ubicación aleatoria, esto es, randomizada de los pacientes a los diferentes grupos de estudio. En general, uno de los grupos es considerado control – lo que algunas veces puede ser ausencia de tratamiento, placebo, o con frecuencia, un tratamiento de eficacia reconocida. Recursos estadísticos son disponibles para validar conclusiones y maximizar la oportunidad de identificar el mejor tratamiento. Esos modelos son llamados de estudios de superioridad, cuyo objetivo es determinar si un tratamiento en investigación es superior al agente comparativo.

Como es fundamentalmente imposible demostrar que dos tratamientos son iguales, desde los años 70 surgieron nuevos procedimientos metodológicos que permitieron el desarrollo de los llamados estudios de equivalencia – destinados a mostrar la ausencia de diferencias importantes entre tratamientos – y de los estudios de no inferioridad, de creciente utilización, que tienen por objetivo demostrar que un nuevo tratamiento no es, dentro de ciertos criterios, menos eficaz que otro ya existente. Los estudios de equivalencia se tornaron esenciales para la aprobación regulatoria de los medicamentos genéricos, mientras los estudios de no inferioridad son hoy utilizados

---

<sup>2</sup> Pinto VF. Revisão de estudos clínicos de não-inferioridade. J Vasc Bras. 2010;9(3):145-151

<sup>3</sup> Fletcher RH. Evaluation of interventions. J Clin Epidemiol. 2002;55:1183-90.



en situaciones en las cuales comparaciones con placebo son inviables y controles activos necesarios<sup>4</sup>.

Las diferencias entre los estudios de superioridad, equivalencia y no inferioridad están esencialmente en la formulación de las hipótesis a ser testadas. La Tabla 1 presenta los algoritmos de análisis para esos tres tipos de estudios, en que T representa la medida de eficacia del nuevo tratamiento, y C, la medida de eficacia del tratamiento de control. Rechazar la hipótesis nula significa, para los estudios de superioridad, que T es superior a C; para los estudios de no inferioridad, que la diferencia entre C y T es menor que un margen M, y para los estudios de equivalencia, que la diferencia entre C y T no es menor ni mayor que un margen M. En esencia, el término equivalente significa no inferior y no superior, y testar para equivalencia remete al análisis para la región simétrica definida por [+M, -M].

---

**Tabla 1: Formulación de hipótesis para estudios de superioridad, no inferioridad y equivalencia**

Tipo de estudio	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa
<b>Superioridad</b>	$H_0: C - T \geq 0$	$H_a: C - T < 0$
<b>No inferioridad</b>	$H_0: C - T \geq M$	$H_a: C - T < M$
<b>Equivalencia</b>	$H_0:  C - T  \geq M$	$H_a:  C - T  < M$

T y C son medidas de eficacia para el nuevo tratamiento y control, respectivamente; M es el margen de no inferioridad/equivalencia

**Fuente: Pinto VF. Revisión de estudios clínicos de no inferioridad. J Vasc Bras. 2010;9(3):145-151**

---

Una definición apropiada para los estudios de no inferioridad debe indicar que éstos son destinados a establecer si un nuevo tratamiento no es menos eficaz que un tratamiento calidad, independiente de un margen de tolerancia fijado previamente y denominado margen de no inferioridad (M)<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> Evans SR. Noninferiority clinical trials. *Chance*. 2009;22:53-8.

<sup>5</sup> Pocock SJ. The pros and cons of noninferiority trials. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17:483-90.



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

En esos estudios, la hipótesis nula es la de que el tratamiento en investigación es inferior al control por una diferencia mayor o igual a  $M$ , y la hipótesis alternativa es la de que la diferencia entre tratamientos es menor que el margen. El método de elección para el análisis de los estudios de no inferioridad consiste en la construcción de intervalos de confianza, comúnmente del 95% (IC95%). El tratamiento es declarado no inferior si el límite inferior del IC95% de la diferencia entre tratamiento y control no incluye el valor del margen especificado.

En la planificación, análisis e interpretación de los estudios de no inferioridad, por lo menos cinco factores deben ser cuidadosamente considerados para garantizar la validez del estudio: Elección del margen de no inferioridad; Número de pacientes necesarios del estudio; Control de la sensibilidad del estudio; Definición de la población de análisis; Justificación ética.

### **Margen de no inferioridad**

$M$  cuantifica la máxima pérdida de eficacia clínicamente aceptable para que el tratamiento en estudio pueda ser declarado no inferior al control. Por consiguiente, no puede exceder la mínima diferencia clínicamente relevante que sería utilizada en un estudio de superioridad, y para asegurar la mantención de alguna eficacia, no puede ser igual o mayor que el efecto integral del tratamiento control. Su especificación es una tarea difícil, sin embargo esencial, siendo también uno de los elementos necesarios para el cálculo del tamaño de la muestra. Valores excesivamente altos para  $M$  aumentan la probabilidad de que tratamientos inferiores sean declarados no inferiores, mientras que valores pequeños, más conservadores, exigen muestras mayores, tornando más caros los estudios debido a un número mayor de pacientes, además de las obvias implicaciones éticas. El valor de  $M$  debe ser establecido con base en consideraciones clínicas, estadísticas y definido *a priori*; puede ser especificado en términos absolutos o relativos, como diferencias entre promedios o proporciones, o logaritmos de razón de posibilidades (*odds ratio*) o relaciones entre tasas de riesgo (*hazard rate*). De una forma simple,  $M$  puede ser fijado como un porcentaje del efecto estimado del control en el estudio actual, comúnmente entre 10 y 20%.

El margen de no inferioridad puede aún ser decidido por la llamada “50% rule”, endosada por la agencia Americana Food and Drug Administration (FDA)<sup>6</sup>, la cual

---

<sup>6</sup> Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1986-95.



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

prescribe que el valor de M debe ser menor (de preferencia 50%) que el límite inferior del IC95%, obtenido de datos históricos que comparan el tratamiento control con placebo.

### **Tamaño de la muestra**

En el cálculo del número de pacientes necesarios en un estudio clínico, se lleva en consideración la probabilidad alfa (error tipo I o falso-positivo) y la probabilidad beta (error tipo II o falso-negativo). Además, el tamaño de la muestra dependerá también del valor estipulado para el margen de no inferioridad y de la variante de datos<sup>7</sup>.

### **Sensibilidad de ensayo**

Sensibilidad de ensayo es la propiedad de un ensayo clínico ser capaz de discriminar un tratamiento eficaz de placebo o, de una manera más general, es la propiedad de detectar diferencias entre tratamientos cuando ellos de hecho existen<sup>8</sup>. La sensibilidad de ensayo depende, entre otros factores, de la magnitud del efecto del tratamiento y de la calidad de ejecución del ensayo, además de factores como adherencia, criterios de selección de pacientes y del exceso de variación de los datos. Es por lo tanto un concepto más abarcador que el poder estadístico del estudio.

### **Población de análisis**

Los resultados de los estudios clínicos pueden ser analizados considerándose dos posibles conjuntos de datos. El primero incluye toda la población randomizada, independiente de renuncias, pérdidas o falta de adhesión al tratamiento, y es definido por la intención de tratar, referido por la sigla ITT (intention-to-treat). El segundo conjunto incluye solamente los pacientes que completaron el tratamiento y que no cometieron ninguna violación de protocolo; es un subconjunto del anterior, referido por la sigla PP (per-protocol). Algunas veces se utiliza un conjunto intermedio, conocido como MITT (modified intention-to-treat), que incluye todos los pacientes, excepto aquellos que no recibieron ninguna dosis del tratamiento.

---

<sup>7</sup> Chow SC, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. 2<sup>nd</sup> Ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC Biostatistical series; 2008.

<sup>8</sup> Pater C. Equivalence and noninferiority trials – are they viable alternatives for registration of new drugs? (III). Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2004;17:8.



---

Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

Para los estudios de superioridad existe el acuerdo de que el conjunto ITT debe ser preferido. La justificación es que esa estrategia previene vies de roces, preserva la randomización inicial y, más importante, representa una salvaguardia contra sospechas de exclusión consciente o inconsciente de datos indeseables. Es también reconocido que el análisis según el ITT suministra un resultado más conservador, disminuyendo las diferencias entre tratamientos, y por esa misma razón, introduce un vies opuesto a los estudios de equivalencia o no inferioridad. El análisis según el principio PP, por ser hecho en una población de pacientes más adherentes al tratamiento, tiene mayor eficiencia en discriminar tratamientos y por eso es, según muchos, la estrategia a ser seguida en el análisis de estudios de no inferioridad. Sin embargo, esa recomendación no está libre de controversias por inflar el error tipo II. La solución pragmática encontrada por las principales autoridades sanitarias es recomendar el análisis por los dos métodos y requerir que los resultados sean robustos y consistentes. La planificación de análisis según PP, tiene implicancias en el cálculo del tamaño de la muestra y se debe permitir una provisión adecuada para una tasa estimada de pérdidas.

### **Justificación ética**

Algunos criterios pueden ayudar en el escrutinio ético de los estudios de equivalencia y no inferioridad: la condición no debe representar riesgo de daño serio o irreversible, existencia de incontestables beneficios marginales del tratamiento en estudio (efectos colaterales, costo, facilidad de administración, etc.), consentimiento informado y muy bien aclarado, y muy importante, un control de calidad de planificación y ejecución del estudio (definición de margen, sensibilidad de ensayo, adecuada definición del control, etc.).

Además de las sugerencias presentadas, es importante también felicitar a la INVIMA por algunas iniciativas contempladas en la propuesta, como el seguimiento de los pacientes en que se va administrar medicamentos de origen biológico (artículo 20º), la adecuación de los medicamentos, actualmente en el mercado, a los nuevos requisitos (artículo 22º), y el establecimiento de plazos para etapas de evaluación del proceso de registro. Son herramientas que claramente protegen a los pacientes del mismo modo como trae transparencia al proceso de registro como un todo.

### **CONCLUSIÓN**



Centro Latino Americano de Pesquisa em Biológicos

El *Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia* proporcionó relevante ejemplo para los países de América Latina en la evolución y transparencia de su proceso de regulación de los medicamentos de origen biológico. Aún persiste la cuestión crítica relacionada a la obligatoriedad de estudios comparativos (clínicos y no-clínicos) en el proceso de evaluación, es decir, se debería incluir los ítems “a”, “b” y “c” (actualmente descritos en el artículo 7º) en el artículo 5º, para que pudieran formar parte del listado de ítems obligatorios y exigidos en la evaluación de medicamentos biológicos, pues la manutención de la redacción como ha sido propuesta en mayo/2012, no garantiza a los medicamentos biológicos (ni frente a su complejidad) los criterios de calidad, eficacia y seguridad (hasta medicamentos genéricos ya sufren exigencia de estudios que comprueben la bioequivalencia a los innovadores).

La preposición “o” contenida también en el artículo 12º (solicitud de registro sanitario con información completa) tiene un tono de condición facultativa, pues como ya fue descrito anteriormente, los proponentes deben incluir un informe de registro de estudios propios “y” los estudios de comparación, sin que exista posibilidad del mismo optar por apenas una de las hipótesis.

CLAPBio sugiere a los técnicos de la INVIMA que utilicen los checklists disponibles para revisión de informes de estudios de equivalencia y no inferioridad, principalmente el documento elaborado por el grupo CONSORT<sup>9</sup> y otro por el Canadian Partnership Against Cancer, de la Universidad de McMaster<sup>10</sup>.

LA INVIMA llama el producto biosimilar cómo "producto de segunda entrada o sucesor". Sería interesante usar la propuesta por la OMS para estandarización del producto en los diferentes países de América Latina.

**Denizar Vianna Araujo**

**Coordinador del Centro Latinoamericano de Pesquisa em Biológicos (CLAPBio)**

**Universidad del Estado de Rio de Janeiro (UERJ)**

<sup>9</sup> Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006;295:1152-60.

<sup>10</sup> Canadian Partnership Against Cancer. Capacity Enhancement Program: non-inferiority and equivalence trials checklist [Internet]. McMaster University; 2009. [citado 2010 ago 13]. <http://fhs.mcmaster.ca/cep/documents/CEPNon-inferiorityandEquivalenceTrialChecklist.pdf>