



Bogotá, febrero 2 de 2012

2012-013

Química Farmacéutica
Claudia Vaca
Asesora del despacho del Viceministro de Salud
Ministerio de Salud y Protección Social
E. S. D.

ASUNTO: Observaciones al proyecto de decreto por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones.

Reciba un cordial saludo,

En el marco de la consulta pública que realiza el Ministerio de Salud y Protección como parte del proceso de reglamentación del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, AFIDRO quiere realizar las siguientes observaciones preliminares al documento publicado para comentarios en la página web.

En primer lugar, tanto en los considerandos como en el contenido técnico del decreto, no se refleja de manera alguna el espíritu de la norma que usted, como persona que ha venido coordinando el desarrollo del proceso para la expedición de la norma, hizo en la presentación del borrador, esto es, proteger la salud de los Colombianos, asegurar biofármacos seguros, eficaces y de calidad, e incrementar los estándares regulatorios que actualmente se exigen y aplican en Colombia. De la lectura del borrador se colige sin embargo que éste reduce los elementos de control y de raciocinio técnico para los medicamentos biotecnológicos aplicados por la Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos hoy en día; incluso reduce también frente al procedimiento de registro para los medicamentos de síntesis química.

Es necesario mencionar también, que no se plantea distinción entre los diferentes tipos de productos farmacéuticos biotecnológicos, biológicos y biosimilares, como



es recomendado a nivel mundial en los estándares internacionales desarrollados por los expertos en la materia¹, lo que ha generado el desarrollo de guías específicas teniendo en cuenta las diferencias en complejidad, origen, mecanismos o procesos de producción, etc. de estos medicamentos, como es el caso de “Similar Biological Medicinal Products (The overarching guideline). CHMP/437/04 de EMA”, “GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs) 2009 – OMS”; así mismo, la FDA se encuentra en proceso de construcción de las Guías Específicas con el apoyo de EMA para la aprobación de estos productos. Por otra parte la Internacional Conference of Harmonisation (ICH) también ha elaborado diversas Guías estableciendo requisitos para evaluar Eficacia, Calidad y Seguridad.

Con base en lo anterior es fundamental que en Colombia también se consideren las características de cada tipo de producto para establecer los requisitos para la obtención del registro sanitario (tal como, biotecnológicos, biosimilar, hemoderivados y vacunas). Aunque este aspecto se delinea en el decreto, es importante señalar que para el desarrollo de guías específicas, deberán participar en la discusión expertos en el tipo de producto correspondiente, así mismo como definir un horizonte de tiempo.

En este mismo sentido, es necesario que se defina claramente y se diferencie el medicamento biotecnológico innovador de todos aquellos de entrada subsecuente que tienen la misma Denominación Común Internacional (DCI), así como los requerimientos mínimos para el análisis previo a su aprobación para comercialización. En el mundo se han acuñado varios términos tales como productos biosimilares, biológicos seguidores, bioterapéutico similar, bioterapéutico de entrada subsecuente, etc.², para señalar las diferencias existentes con los productos innovadores que servirán de referencia para la información que deberán presentar en el proceso de registro.

Ahora bien, deberá definirse claramente que el medicamento que puede ser usado como de referencia, debe ser sólo un producto innovador que haya sido autorizado sobre la base de un expediente o dossier de registro completo, es decir información técnica que sustente la calidad, estudios no clínicos y clínicos que demuestren seguridad (incluyendo inmunogenicidad) y eficacia. Por lo anterior, recomendamos reemplazar la definición propuesta por la contenida en las

¹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of EMA, EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION of WHO, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) of FDA, Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos de la RED PARF

² Página 3 - GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs) 2009 – OMS



Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) Versión en español del documento adoptado por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre del 2009 que dice: “producto bioterapéutico de referencia (PBR)- 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 similaridad 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”.

La introducción del concepto de seguridad al interior del artículo en referencia a Buenas Prácticas de Manufactura, posee una seria limitación de enfoque, este cubre solo los elementos de control de riesgo frente a la calidad atribuible al proceso de producción de la molécula, pero no hace extensión al concepto de seguridad relacionada con la propia naturaleza de la molécula y sus características al utilizarla en el paciente. El concepto de seguridad es exigido como fundamental en las regulaciones internacionales de referencia. Consideramos inapropiado su empleo, evitando así mal entendimiento de las características que protegen y ostentan las BPM.

Esa así como, de acuerdo a los expertos de la OMS e ICH, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es un sistema para asegurar que los productos son consistentemente producidos y controlados conforme a estándares de calidad a fin de eliminar los riesgos involucrados en la producción de medicamentos, este principio ha sido promovido por la Organización Mundial de la Salud y mediante el comité de expertos en especificaciones de preparaciones farmacéuticas ha desarrollado y actualizado la normativa de BPM. (http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/bpm_antec-esp.pdf) y a su vez se ha desarrollado la Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para ingredientes farmacéuticos activos de la ICH Q7.3

No se entiende que las características que son presentadas en el párrafo 1 del artículo 7 (en especial los enunciados a) eficacia, b) seguridad, g) Inmunogenicidad), sean propuestas como información adicional, ya que estos no deben estar condicionadas a interpretación de uso. El documento induce a entender que el ejercicio de comparabilidad y el de solicitud de registro pueden tener menores exigencias frente a estándares internacionales aceptados. Por otra parte, la necesidad de comprobar la similitud entre dos moléculas, obedece a un hecho técnico natural que aplica cuando se reconocen medicamentos

³http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf



Biosimilares dentro de la regulación de un país, en caso contrario, no aplicaría técnicamente un ejercicio de comparabilidad. Hacemos referencia en este punto a lo establecido a este respecto en las Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS) Versión en español del documento adoptado por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre del 2009 que reza: “La toma de decisiones para la autorización de comercialización (registro sanitario) de los PBS debería estar basada en evidencias científicas. Es responsabilidad del fabricante de un PBS el aportar la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización. Como en cualquier programa de desarrollo de medicamentos, el desarrollo de un PBS comprende un enfoque escalonado que debe comenzar con la caracterización y la evaluación de los atributos de calidad del producto, seguida de estudios no clínicos y clínicos. La caracterización completa y la comparación a nivel de calidad constituyen la base para la posible reducción de datos en el desarrollo no clínico y clínico. Si se observan diferencias entre el PBS y el PBR en cualquier fase, las razones subyacentes de esas diferencias deben ser investigadas. Las diferencias observadas deben ser siempre explicadas y justificadas y pueden requerir la aportación de datos adicionales (por ejemplo, datos relativos a la seguridad). Además de los datos de calidad, los PBS requieren la aportación de datos no clínicos y clínicos generados con el propio producto. La cantidad de datos no clínicos y clínicos considerados necesarios dependerá del producto o la clase de productos, del grado de caracterización posible asumido mediante el empleo de métodos analíticos de última generación, de las diferencias observadas o potenciales entre el PBS y el PBR, y de la experiencia clínica con esa clase de productos (por ejemplo, cuestiones de seguridad o Inmunogenicidad para una indicación específica). De lo expuesto resulta claramente necesario un enfoque de caso por caso para cada clase de producto”.

Al definir un ejercicio de comparabilidad es necesario en todo caso, este tiene que considerar los estudios tanto no – clínicos como clínicos de seguridad y eficacia y así mismo, la comparación de los productos en los mismos estudios y utilizando los mismos procedimientos. Esta es la recomendación de la Grupo de Trabajo en productos Biotecnológicos de la RED PARF a través de su Documento Técnico No. 7 que acoge las recomendaciones de la Guía para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares de la OMS y dice en su página 12: “El ejercicio de comparabilidad de un PBS está diseñado para demostrar que éste tiene atributos de calidad muy similares cuando es comparado con el PBR. Sin embargo, también incluye estudios no clínicos y clínicos para proporcionar un conjunto integrado de datos comparables”.



De continuar la línea de pensamiento de no reconocimiento de medicamentos biosimilares y asumiendo que cada molécula será concebida como un producto biológico nuevo, los requerimientos para caracterización de estas moléculas debe ser amplia y completa, de acuerdo a los elementos hoy empleados por las entidades regulatorias de referencia en el mundo; esta es una recomendación técnica acogida en países de baja y media vigilancia regulatoria de América Latina. Perdería coherencia que una molécula que se considere diferente a otra ya existente, no desarrolle sus completos estudios de eficacia, seguridad, Inmunogenicidad, con fases preclínicas y clínicas, con los requisitos reconocidos tanto en países referencia como en cada país latinoamericano que ha avanzado en este proceso de reglamentación.

En el entendido que dentro de la farmacovigilancia, un plan de manejo del riesgo es aquel que pretende disminuir el riesgo que puede causar un determinado medicamento en una población por razón de determinadas características de seguridad y eficacia definidas durante la realización de los estudios clínicos y preclínicos, manteniendo al mismo tiempo la eficacia comprobada en los mismos. Por tanto, bajo ningún concepto un plan de gestión de riesgo puede diseñarse, sin la realización previa de los estudios preclínicos y clínicos que han demostrado el perfil de eficacia y seguridad de un medicamento que aspira a obtener el permiso de comercialización.

Esto mismo, ha sido planteado en el Documento Técnico No. 5 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas: “Este plan consiste en un programa estratégico de seguridad orientado a alcanzar metas y objetivos específicos para reducir al mínimo los riesgos conocidos de los medicamentos preservando sus beneficios. También puede considerarse un plan selectivo de acción de seguridad, tal como lo definió la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E2E: Pharmacovigilance planning). El desarrollo de un plan de minimización de los riesgos se aplica tanto en las fases preclínica y clínica de los medicamentos como en la etapa posterior a su comercialización. Un plan eficaz solamente se puede llevar a cabo si se cuenta con información apropiada acerca de esas fases, de los usos previstos y de los grupos de población a que están destinados”.

Y en este mismo sentido, un producto que no realice estudio no – clínicos ni clínicos, no tiene como presentar un plan de gestión de riesgos como lo pretende el artículo 5 del proyecto de decreto.



Adicionalmente, en aras de garantizar un adecuado sistema de farmacovigilancia, se debe garantizar en forma explícita que el reporte de reacción adversa de cualquier biológico incluya, además de la Denominación Común Internacional, otros importantes indicadores como son el nombre comercial (marca), el nombre del productor, el número del lote y el país de origen.

En cuanto a la figura de Registro Sanitario Condicionado, consideramos que no se requiere de la misma, por cuanto hay normas vigentes que permiten que los pacientes tengan acceso a medicamentos que no tienen registro sanitario, de manera excepcional y a condición de proteger la salud y el interés de los pacientes, por circunstancias de fuerza mayor o caso fortuito, productos del PAI, urgencias clínicas, medicamentos indispensables e irremplazables para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o grupo de pacientes (medicamentos vitales no disponibles), para lo cual deberán cumplir con los requisitos establecidos en los Decretos 822 de 2003, que modifico el artículo 96 del Decreto 677 de 1995 y Decreto 481 de 2004.

Por otra parte, en cuanto al procedimiento establecido en el proyecto para la obtención del registro sanitario de un medicamento de origen biológico, no es clara la modificación que se realiza al Decreto 677 de 1995 en cuanto a las etapas establecidas para los medicamentos nuevos y aquellos que se encuentran incluidos en Normas Farmacológicas, lo cual genera ambigüedad y no está alineado con el Decreto-Ley 19 de 2012 (Decreto-Ley anti trámites).

Para los medicamentos nuevos, el artículo 26 del Decreto 677 de 1995 y el artículo 128 del Decreto-Ley 19 de 2012, establecen como etapas para la obtención del registro sanitario lo siguiente: evaluación farmacológica, evaluación farmacéutica y evaluación legal.

En el proyecto en estudio no se tuvieron en cuenta las etapas ya establecidas y que citamos en el párrafo anterior, por lo tanto el proyecto debería ajustarse a las exigencias emitidas recientemente en el Decreto-Ley Anti trámites.

En consecuencia, y siguiendo la practica actual del INVIMA de acuerdo al Decreto 677, mediante la cual todo medicamento biológico por su complejidad, surte una evaluación que permita a la autoridad sanitaria hacerse un juicio sobre la seguridad, eficacia, conveniencia y calidad del producto, sugerimos se especifique en la norma que en todos los casos, para este tipo de medicamentos se aplicará el proceso establecido en el Decreto-Ley 019 de 2012 para medicamentos nuevos.

Con respecto al Régimen Transitorio que inevitablemente requiere la aplicación de este Decreto, por la necesidad de adoptar las BPM de medicamentos de origen



biológico, de construir el manual de evaluación de solicitudes de registro sanitario para medicamentos de origen biológico, el manual de aplicación de los criterios establecidos en el artículo 7, el mecanismo de priorización de medicamentos y /o patologías para la expedición de ediciones sucesivas del manual de evaluación de solicitudes de registro, y la estandarización de procedimientos y revisión, ajuste y adopción de guías internacionales pertinentes; y dado que desde el año 2003, la Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA ha venido realizando el estudio de cada solicitud de registro para cualquier biofármaco –original o similar- y ha sido evidente su esfuerzo permanente por conceptuar con objetividad y a tono con los avances en esta dinámica materia; se considera pertinente que se adopte en esta norma los criterios y procedimientos de evaluación que han sido aplicados por esta Comisión (Acta 39 de 2011 numeral 3.10.4).

La anterior consideración se basa en un análisis de los conceptos de la misma, sobre la especificidad de estos productos, la necesidad de estandarizar su forma de evaluación y la obligación que tienen de demostrar vez por vez sus características terapéuticas y su seguridad mediante estudios con el propio producto, todo ello a tono con las múltiples reglamentaciones que existen ya en el mundo y los consensos que la OMS ha venido registrando (Actas N° 14 de 2003, N° 40 de 2007, N° 02 de 2008, No.03, N° 08 de 2008, No. 12 de 2008, N° 32 de 2008 y No. 39 de 2010); y en que la Comisión Revisora es un órgano consultor del INVIMA de especial relevancia para las gestiones de la entidad y, en particular, para el trámite de los registros sanitarios, y basa su actuar en el Artículo 22 del Acuerdo 003 de 2006, el Acta 14 numeral 2.4.2 de 2003, la Sentencia C-427 de 2000 de la Sala Plena de la Corte Constitucional, la Sentencia de 20 de mayo de 2010(1) del Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo y el Artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, que establece la potestad que tiene la administración de solicitar documentos adicionales dentro de un trámite cuando los allegados no son suficientes para decidir, en el entretanto que existan los manuales y criterios establecido en el Decreto.

Por último, AFIDRO quiere llamar la atención sobre los riesgos para la salud pública en general con el ingreso al mercado de medicamentos biotecnológicos sin la comprobación real de seguridad y eficacia, y para la salud financiera del sistema en la medida que los costos que pueden generarse por las consecuencias del uso de estos productos son impredecibles desde la perspectiva de años de vida perdidos y calidad de vida.

Así mismo, el proyecto de decreto al permitir el ingreso de productos farmacéuticos con diferentes niveles de exigencia sanitaria pero con las mismas



indicaciones terapéuticas, introduce serias distorsiones al mercado farmacéutico, afecta la adecuada competencia del mercado, aspecto este que por no ser del resorte de esta cartera no profundizamos más en esta comunicación. De la misma manera queremos advertir de manera perentoria que las exigencias sanitarias no pueden ser interpretadas como barreras al comercio o al acceso si buscan la protección y las garantías necesarias para los ciudadanos, y advertir que la permisividad sanitaria para productos que no garanticen calidad, seguridad y eficacia demostrada antes que disminuir los costos para el sistema de salud y para la población, los incrementa.

Esperando que estas observaciones contribuyan a la construcción de una normativa que garantice a la población el ejercicio de su derecho a recibir atención en salud, medicamentos e insumos de la mayor calidad, y en línea con la obligación del Estado de construir una política pública de acuerdo con la verdadera realidad del país.

Con consideraciones de respeto,

Cordialmente,



Francisco De Paula Gómez V.
Presidente Ejecutivo – AFIDRO

Copia: Dra. Beatriz Londoño Soto, Ministra de Salud y Protección Social
Dr. Carlos Mario Ramírez, Viceministro de Salud
Dra. Blanca Elvira Cajigas, Directora General del INVIMA
Dra. Carolina Londoño Araque, Dirección General de Calidad (E)
Dra. María Cristina Baracaldo, Coordinadora de medicamentos e insumos, Minsalud