

Bogotá Noviembre de 2013

Señores

GOBIERNO DE ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA

Asunto: Respuestas a comentarios del Gobierno de Estados Unidos al proyecto de decreto *"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"* sometido a consulta a la OMC.

Respetados Señores

Agradecemos su gentil comunicación. Notamos con agrado que en general no se realizaron comentarios específicos sobre obstáculos técnicos al comercio, por lo tanto concluimos que la consulta arroja como resultado que la propuesta de decreto no constituye una barrera innecesaria al comercio internacional. Respecto a sus comentarios sobre algunos contenidos del Decreto nos permitimos hacer referencia a cada uno de los mismos:

1. Sobre los procesos de aprobación de Medicamentos de Origen Biológico:

Hemos seguido de cerca los avances sobre este tema en Estados Unidos y entendemos que la expedición de la ***Biological Price Competition and Innovation Act de 2010*** responde a las mismas necesidades y preocupaciones que dieron origen a la propuesta de decreto que estamos discutiendo en Colombia, es decir que los altos costos de estos medicamentos y la baja competencia comprometen la sostenibilidad del sistema de salud, por lo tanto es crítico promover la competencia en este segmento del mercado.

Estimamos que para lograr este objetivo es importante tener una ruta abreviada y que por ello la BPCI la creó; en ese mismo sentido se mueve nuestro decreto. Por ello apreciamos la manifestación expresa por parte del gobierno de los Estados Unidos sobre la existencia de una ruta abreviada para la aprobación de medicamentos biotecnológicos competidores, pues es concordante con la propuesta de Colombia.

Sin embargo, entendemos que las rutas abreviadas en las regulaciones los dos países no son idénticas. Ambas propuestas coinciden en que el grado de caracterización de la molécula determina la complejidad y extensión de los experimentos con animales y humanos requeridos, pero la FDA propone que esto se haga siempre en el marco de un ejercicio comparativo clásico, mientras que la ruta abreviada propuesta por Colombia entiende la comparabilidad de una forma más amplia. En la propuesta colombiana, la obtención de la información analítica requerida debe resultar siempre de un ejercicio comparativo, pero éste no necesariamente debe hacerse con un producto de referencia pues el proyecto de decreto permite comparaciones con estándares farmacopéicos o con estándares establecidos por el solicitante mediante técnicas validadas.

Ahora bien, la propuesta de regulación de Colombia recoge en su totalidad la aproximación que establece la Guía de comparabilidad de la OMS aplicándola a todas las rutas. La información imprescindible exigida en la propuesta colombiana (artículo 8) corresponde exactamente a los mismos elementos de evaluación establecidos en la Guía de comparabilidad la OMS (ver subtítulos de la guía). Esta aproximación, así mismo, coincide con la propuesta de guías de FDA.

Respecto de la información clínica, la FDA establece que ésta puede ser reducida, pero debe obtenerse mediante ejercicios de comparabilidad con productos biológicos de referencia. La propuesta de Colombia se aproxima mucho más el estándar propuesto por la EMA según el cual, en función del grado de caracterización y perfil de seguridad y eficacia, la información clínica puede no ser comparativa.

En efecto, en Europa se encuentra en discusión desde 30 de abril de 2013 hasta octubre de 2013 el documento CHMP/437/04 que modifica la guía de registro de biosimilares europea. Dicho documento incorpora una ruta abreviada, que ellos llaman aproximación simplificada. Esta opción se aplicaría en ciertas circunstancias, tomando en cuenta la caracterización y actividad biológica (líneas 167-172 del documento). El documento establece que puede no ser necesario un estudio clínico comparativo en circunstancias similares a las establecidas en nuestro decreto (moléculas simples y suficientemente caracterizadas):

"In specific circumstances, e.g. for structurally more simple biological medicinal products, a comparative clinical efficacy study may not be necessary if similarity of physicochemical characteristics and biological activity/potency of the biosimilar and the reference product can be convincingly shown and similar efficacy and safety can clearly be deduced from these data and comparative pharmacokinetics data. Such an approach may have to be supported by additional data, for example in vitro and/or clinical pharmacodynamics data from a comprehensive comparative pharmacodynamics fingerprint approach. In general, such simplified approaches should always be discussed with Regulatory Authorities before commencement of such development. (Se subraya)

Haciendo esta claridad sobre las diferencias entre las dos rutas abreviadas, nos complace corroborar que las consideraciones científicas, para la aprobación de medicamentos competidores de origen biológico, contenidas en el borrador de las guías de FDA y manifestadas por USA en sus comentarios, coinciden con la propuesta colombiana en especial en lo relacionado con:

- **La aproximación de la totalidad de la evidencia** para evaluar la información y datos sometidos como soporte a la solicitud de aprobación. En efecto la propuesta Colombiana incluye este criterio en su *Artículo 10* y define el alcance de esta aproximación estableciendo que se trata de aquella información del perfil de eficacia y seguridad, ensayos clínicos, la información de farmacovigilancia disponible a nivel mundial, el tiempo de comercialización del medicamento en diferentes lugares del mundo tanto del medicamento biológico objeto de evaluación como de aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo. La evidencia global hace referencia, así mismo, a la información utilizada en el proceso de evaluación de la seguridad y eficacia realizada por las agencias sanitarias de los países de referencia cuando esté disponible. La propuesta de

Decreto establece que la evidencia debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidos previamente.

- ***La exigencia de pruebas e información a los solicitantes en función de la incertidumbre residual sobre la calidad, eficacia y seguridad del medicamento en evaluación y del grado de caracterización de la molécula analizada.*** Lo relacionado con la incertidumbre residual se encuentra en el Artículo 9, en el cual se establece que si la información aportada por el solicitante es insuficiente para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación el INVIMA requerirá información adicional a la aportada por el solicitante y deberá indicar con detalle las características de la información adicional requerida. La incertidumbre residual se ve reflejada especialmente en lo consagrado en el tercer párrafo del artículo, pues solo en casos de que ésta exista pueden exigirse experimentos adicionales con humanos: a eso se refiere que la solicitud de información adicional *“deberá basarse en el principio de necesidad/razonabilidad, en especial de la experimentación con humanos, y salvaguardar los principios éticos de la investigación clínica.”* Entendemos que el principio de la incertidumbre residual al que se refiere Estados Unidos en su comentario, se asocia al ejercicio de comparabilidad, mientras que en el caso de la propuesta de Colombia, lo observado aplicaría tanto a la ruta de la comparabilidad como a las demás rutas de evaluación.

La relación entre la extensión y complejidad de las pruebas preclínicas y clínicas y el grado de caracterización de la molécula está consagrada en los artículos 7 y 10. Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información, es decir puede apoyarse en información global disponible sin tener que repetir experimentos clínicos con animales y humanos, sólo cuando el nivel de caracterización de la molécula es tal, que es posible conocer al detalle las diferencias y similitudes desde el punto de vista físico-químico, entre el principio activo del propio medicamento y el principio activo del medicamento de referencia; y esa caracterización permite concluir que las diferencias detectadas no son significativas y están dentro de los rangos de variación aceptados para los distintos lotes. No sobra mencionar que siempre tendrán que realizarse el paquete de pruebas con el medicamento objeto de la solicitud descrito en el artículo 8, incluida la caracterización mencionada. Este artículo a su vez establece que se deberán entregar pruebas de inmunogenicidad con el medicamento objeto de solicitud en todos los casos, independientemente de la ruta de evaluación. En ningún caso podrá un solicitante que opte por la ruta abreviada apoyarse en la información producida con otro medicamento para cumplir con los requisitos de ese artículo.

- ***La demostración de la similaridad del medicamento competidor con el medicamento de referencia.*** La propuesta de Decreto de Colombia en su artículo 6, al igual que la FDA, incorpora la ruta de la comparabilidad en la cual define que el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia. Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante y la Sala Especializada evaluará su relevancia clínica.

Tal como se establece en las guías de FDA, un solicitante puede hacer un ejercicio de comparabilidad con un comparador aún no licenciado en el país,

siempre y cuando se cumplan los requisitos del Artículo 6. El decreto propuesto por Colombia establece el marco general de la aprobación, su alcance no permite el nivel de detalle asociado a una guía técnica para evaluar un estudio de comparabilidad. Sin embargo el Decreto establece que se adopte y adapte la guía de comparabilidad de la OMS que contienen detalles más específicos y durante ejercicio se revisarán elementos contenidos en las Guías de FDA, mencionados en el documento remitido, en los que se establecen las condiciones para que se pueda utilizar un comparador no licenciado en el país.

2. Acerca de las preocupaciones sobre el alcance y condiciones de la ruta abreviada en la propuesta de Colombia.

El gobierno norteamericano manifiesta que, de las tres rutas propuestas por Colombia, la ruta del expediente completo y la ruta dos de comparabilidad son cercanas y alineadas con las propuestas de la FDA [351(a) y 351(k) respectivamente], mientras que la ruta abreviada parece poco clara, pobremente definida y pareciera que no exige un paquete robusto de información de soporte de la calidad, seguridad y eficacia de los productos que pudieran optar por esta ruta. Al respecto nos permitimos aclarar que:

La ruta abreviada debe ser leída en el contexto de todo el decreto y, en especial deben leerse en concordancia los artículos 3, 7 y 8.

En el Artículo 7 de la propuesta de Decreto en discusión, que trata específicamente de la ruta abreviada, se establece que sólo podrán optar por esta ruta aquellos medicamentos cuyo ingrediente farmacéutico activo esté suficientemente caracterizado mediante el empleo de métodos analíticos de última generación, tenga un perfil de seguridad y eficacia definido y altamente documentado, cuente con considerable experiencia clínica y disponga de información de farmacovigilancia robusta. La evidencia debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidos en el artículo 6.

Como ya lo explicamos, Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información, es decir puede apoyarse en información global disponible sin tener que repetir experimentos clínicos con animales y humanos, sólo cuando el nivel de caracterización de la molécula es tal, que es posible conocer al detalle las diferencias y similitudes desde el punto de vista físico-químico, entre el principio activo del propio medicamento y el principio activo del medicamento de referencia; y esa caracterización permite concluir que las diferencias detectadas no son significativas y están dentro de los rangos de variación aceptados para los distintos lotes. No sobra mencionar que siempre tendrán que realizarse el paquete de pruebas con el medicamento objeto de la solicitud descrito en el artículo 8, incluida la caracterización mencionada. Este artículo a su vez establece que se deberán entregar pruebas de inmunogenicidad con el medicamento objeto de solicitud en todos los casos, independientemente de la ruta de evaluación. En ningún caso podrá un solicitante que opte por la ruta abreviada apoyarse en la información producida con otro medicamento para cumplir con los requisitos de ese artículo.

Así la ruta abreviada permite reducir la cantidad, extensión y complejidad de los experimentos con animales y humanos, siempre en función del grado de caracterización de la proteína (principio activo).

Estos elementos son a su vez reforzados y ampliados en el Artículo 10 en el que se desarrollan los conceptos de "evidencia global" y "complejidad de la molécula", ya mencionados anteriormente. Estos criterios científicos son internacionalmente reconocidos y se reflejan en guías técnicas de la FDA y la EMA.

Dicho lo anterior, conviene recalcar que los medicamentos que podrían optar por la ruta abreviada de presentación de información son medicamentos sobre los que se conoce suficiente sobre la seguridad y eficacia de su principio activo, por llevar éste un tiempo suficiente en el mercado y ser comercializados en países con marcos sanitarios consolidados y agencias sanitarias con experiencia considerable tanto en la evaluación de medicamentos biológicos, como en farmacovigilancia, tales como las mencionadas en el artículo 6, lo que garantiza que la información sobre posibles eventos adversos es seria y confiable. Son medicamentos que contienen principios activos que han sido probados mediante experimentos, con animales y humanos bien diseñados y sometidos a evaluaciones por pares, con rigor científico.

Pero lo más importante es que son medicamentos que contienen moléculas suficientemente caracterizadas mediante el empleo de técnicas analíticas de última generación, que permiten detectar variaciones mínimas y definir si dichas variaciones están dentro de los rangos aceptables para diferentes. Por esta razón el decreto dispone, como lo hacen la FDA y la EMA, que el grado la extensión y complejidad de los experimentos con animales y humanos que debe exigir la agencia sanitaria, es inversamente proporcional con el nivel de caracterización de la molécula. Es decir que entre mayor sea el grado de caracterización y de información de los atributos físico-químicos del ingrediente activo, menor será la extensión y complejidad de los estudios clínicos exigidos.

Para garantizar que la propuesta sea mucho más clara y explícita sobre lo mencionado anteriormente, las autoridades de salud nacionales realizarán los análisis de los comentarios del Gobierno Norteamericano, para garantizar que los requisitos científicos de la ruta abreviada sean claros y explícitos en el decreto en cumplimiento de los estándares de calidad, seguridad y eficacia y de ser el caso realizará los ajustes que considere pertinentes.

Cordialmente,

NANCY ROCIO HUERTAS VEGA

Directora de Medicamentos y Tecnología en Salud