

Señor:

**GIUSEPPE CASELLA**

**Head of Unit**

European Commission Enterprise and Industry Directorate-Generale

**Asunto:** Respuestas a comentarios de la Unión Europea 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.

Respetado Señor:

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 nos permitimos hacer referencia a cada uno de los mismos:

**1. La Unión Europea comenta que la redacción del Artículo 7 es general, por lo que es difícil determinar las consecuencias de la ruta abreviada.**

Las autoridades en Salud de Colombia se encuentran analizando la redacción del artículo para establecer si es requerido realizar ajustes que den mayor claridad sobre el alcance de la ruta abreviada. Es de nuestro interés que los requisitos para someter un medicamento biológico a la evaluación de calidad, seguridad y eficacia sean claros y previsibles.

Es importante aclarar que el Artículo 7 no puede leerse de manera aislada y su análisis debe hacerse de en conjunto con los artículos 3 y 8. Por un lado, el artículo 3, establece los atributos de calidad, seguridad y eficacia que serán evaluados por la agencia sanitaria a partir de la información entregada por el interesado. Estos atributos se evalúan siempre y deben ser demostrados, independientemente de la ruta de presentación de información y sin distinción del tipo de fabricante (pionero o competidor). Por su parte, el artículo 8 establece las pruebas imprescindibles que deberán realizarse con el medicamento objeto de la solicitud; esta información debe resultar siempre de pruebas realizadas por el solicitante, el cual no podrá apoyarse en la información suministrada por otros solicitantes o competidores para cumplir los requisitos de dicho artículo. Así mismo las pruebas a las que se refiere el artículo 8 se refieren a pruebas con el producto en evaluación y no solo a su ingrediente farmacéutico activo. Esto significa que en la ruta abreviada deberá ser aportada toda la información necesaria que dé cuenta de la calidad, eficacia y seguridad del medicamento.

Se resalta que las rutas que contempla el decreto son rutas de presentación de la información y **NO** rutas evaluación de la calidad seguridad y eficacia. La evaluación es siempre la misma, es una sola y tiene el mismo estándar para las 3 rutas. Esto lo contempla claramente el artículo 4 en su segundo párrafo.

Presumimos que la inquietud planteada sobre la imposibilidad de determinar las "consecuencias" de la ruta abreviada, dada su generalidad, hace referencia a los efectos sobre el comercio, específicamente a si esa ruta constituye una barrera innecesaria al ingreso de medicamentos de origen biológico al mercado colombiano. Todo lo contrario. Dada la explicación de los párrafos anteriores, la ruta abreviada permitirá el ingreso de aquellas proteínas terapéuticas (principios activos) que aporten la información imprescindible exigida en el artículo 8, el dossier con la evidencia global existente sobre seguridad y eficacia, que sean de menor complejidad y plenamente caracterizadas a través de técnicas de última generación, como lo establece la guía de la OMS. Estas características de la proteína (principio activo) permiten reducir el paquete de información clínica propia, exigiéndole solo la esencial y necesaria para garantizar la seguridad y eficacia, ampliando de esta forma la competencia y mejorando las condiciones de acceso al mercado, sin comprometer la protección de la salud pública.

**2. La Unión Europea solicita mayor detalle sobre: a) qué tipo de medicamentos se enmarcan en la ruta abreviada y b) la implementación de dicha ruta.**

a) Frente a esta inquietud se hace referencia a los contenidos del Decreto en sus artículos 7, 8 y 10.

En el Artículo 7 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.

Estos criterios 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". Estos criterios son internacionalmente reconocidos y se reflejan en guías técnicas como las de la FDA y la EMA. La "evidencia global" (concepto que fue tomado de la guía de la FDA en la que se habla de "totality of the evidence approach") se refiere a elementos asociados al perfil de eficacia y seguridad, a los ensayos clínicos y a la información de farmacovigilancia disponible a nivel mundial, la comercialización del medicamento en diferentes lugares del mundo y el tiempo de comercialización tanto del medicamento biológico objeto de evaluación como de aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo. La evidencia global debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidos en el artículo 6. 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 "complejidad" de la molécula se determina partir del número de aminoácidos que contenga la proteína, a su estructura espacial y a su nivel de caracterización.

Así pues, 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 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 de lotes distintos. 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 sanitarias revisarán la redacción actual y realizarán los ajustes necesarios.

b) Frente a la pregunta sobre cómo se implementará la ruta abreviada nos permitimos anotar lo siguiente:

Como primera medida hay que señalar que, tal y como lo señala el artículo 32, el decreto no podrá entrar a regir hasta que no se elaboren y aprueben las guías de evaluación de la inmunogenicidad y de estabilidad. Así que este será el primer paso para la implementación.

Así mismo, es importante referirse a la implementación del decreto como un todo y no solo a la implementación de la ruta abreviada. El decreto contempla varios puntos que requieren implementación.

- El primero es la elaboración de las guías que condicionan su entrada en vigor y que ya se mencionó.
- El segundo es la elaboración y adopción de las otras guías. Esto estará a cargo del Ministerio de Salud. El mismo decreto establece los plazos para hacerlo y ordena la inclusión de los respectivos regímenes de transición, cuando se requieran. Así mismo el Ministerio de Salud someterá los borradores de guías, antes de ser expedidos, a procesos de consulta pública, recibirá comentarios y de manera transparente indicará los que sean aceptados y rechazados y las razones de rechazo.
- El tercero el fortalecimiento institucional de la Sala Especializada, según lo contempla el artículo 27. Este es un proceso que ya comenzó, mediante la aprobación de un decreto de reestructuración de la Agencia Sanitaria, el cual se encuentra en proceso de implementación. Dentro de este proceso se creó un grupo de apoyo a los Comisionados de la Sala. Por otra parte el Consejo Directivo del INVIMA amplió este año, en 2, el número de Comisionados de la Sala Especializada y dispuso un perfil que refleje experticia en medicamentos biológicos y biotecnológicos para eso nuevos cargos.
- El cuarto es el Registro Centralizado de Pacientes que se crea en el artículo 29, diseñado para hacer seguimiento postcomercialización y gestión del uso asociado a los resultados

- EL quinto es el establecimiento de una nomenclatura específica para el registro de los medicamentos de origen biológico, contemplado en el artículo 22, asunto que será reglamentado por el INVIMA.

### **3. La Unión Europea solicita confirmación de que la ruta abreviada aplicará a medicamentos biológicos que están autorizados en los países o regiones de donde se recoge la información.**

El artículo 7 dispone claramente que la información disponible sobre calidad, seguridad y eficacia de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo suficientemente caracterizado mediante técnicas analíticas de última generación, en la cual desea apoyarse el solicitante, debe provenir de los países y agencias sanitarias de referencia mencionadas en el artículo 6.

### **4. La Unión Europea invita a Colombia a aplicar esta ruta al medicamento y no solo al principio activo.**

Reiteramos que la ruta abreviada debe ser leída en el contexto de todo el decreto y, en especial, en concordancia con los artículos 3 y 8. La evaluación sanitaria que el proyecto de norma propone es la del medicamento como un todo y no sólo de su principio activo. Las pruebas enumeradas en el artículo 8 deben hacerse con el medicamento “objeto de la solicitud” y no sólo con su ingrediente farmacéutico activo. El mismo artículo dispone que, cuando corresponda, la información debe referirse también a las materias primas y demás insumos. Por su parte, el título III del decreto se refiere de manera específica a la evaluación de calidad del medicamento y de su proceso de producción.

El artículo 10 dispone que la evidencia global se refiere a información disponible tanto del medicamento objeto de la solicitud, como de todos aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo. Es decir no se refiere solo a información sobre el principio activo.

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, no es que la ruta abreviada se aplique solo al principio activo. La ruta abreviada lo que permite es 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), pero la evaluación que hace la agencia sanitaria es de la calidad,



seguridad y eficacia del medicamento en su totalidad y no solamente de su ingrediente farmacéutico activo.

**5. La Unión Europea solicita más detalles sobre la transparencia en el proceso de elaboración de las guías del artículo 25 en particular sobre si serán consultadas públicamente a nivel interno y en la OMC.**

Las guías mencionadas en el artículo 25 serán sometidas al proceso de consulta pública y los interesados podrán enviar comentarios. Así mismo serán enviadas al Ministerio de Comercio para que de su concepto sobre si se requiere enviarlos a consulta de la OMC; en caso de que conceptúe que sí, se procederá a hacer esa consulta internacional.

Cordialmente,

**NANCY ROCIO HUERTAS VEGA**  
Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud