



# COLOMBIA AVANZA EN LA REGLAMENTACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

09 ABRIL 2011 COLPRENSA  
BOGOTÁ, COLOMBIA

**PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS  
BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA**

**Noviembre 2011**

# PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

## Antecedentes

Teniendo en cuenta que los últimos avances en medicina le han abierto espacio a la innovación terapéutica a través de la biotecnología, la reglamentación y aprobación de los **productos biotecnológicos y biológicos** en el país, se convierte en uno de los retos interesantes del Gobierno Nacional con la reforma a la salud (Ley 1438, 19 de enero de 2011).

# PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

El recobro de medicamentos no-POS Fosyga - EPS.

- 1997 a 2000 el recobro ascendió +/- 4 mil millones de pesos.
- 1997 a 2006 la cuenta iba en más de 600 mil millones de pesos.
- En 2010 se pagaron 2,3 billones de pesos.

Esto indica un incremento mayor de 500 veces en el reembolso de 2010 comparado con el periodo 1997-2000.

Este ascenso exagerado parece no tener fin y de acuerdo con estimativos del Ministerio de Protección social podría alcanzar los 3 billones de pesos en 2011 y 4 billones en 2015.

# PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

Colombia desde el 2007 – 2008 trabaja sobre una propuesta para la regulación de productos Biotecnológicos.

Por disposición legal el Ministerio de Protección Social deberá en un termino de un año contado a partir del pasado enero definir una reglamentación para evaluar medicamentos de origen biotecnológico. Enero 2011 – Enero 2012

**“El marco regulatorio de estos medicamentos debe ser sensato para combinar en forma adecuada el mejoramiento de la salud pública con la competencia para que la industria colombiana tenga una claridad sobre lo que el país necesita”**

Beatriz Londoño, Viceministra de Salud, Minprotección Social

# PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

**“En el caso de los biotecnológicos estamos dando una mirada responsable respecto a las características que tienen, y nos estamos asegurando de que esa regulación sea comparable a la de países que ya lo han hecho”.**

Beatriz Londoño, Viceministra de Salud, Minprotección Social

Lo que se desea asegurar es:

**El nivel más alto de efectividad del biofármaco desde su diseño hasta su uso para que los resultados sean eficaces.**

Beatriz Londoño, Viceministra de Salud, Minprotección Social

“Los temas de calidad y de comercialización se manejarán con programas de farmacovigilancia que definan las condiciones de seguridad, eficacia, calidad y efectividad de estos medicamentos”.

“Hay que tener cuidado especial con los productos de biotecnología porque la evaluación de tecnología en este país es incipiente. Debería quedar reforzada con la creación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) que menciona la Ley 1498”

Blanca Elvira Cajigas, Directora del INVIMA

# PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

Esto se hace mediante un ejercicio de comparación entre el medicamento biotecnológico innovador y el fármaco competidor que busca determinar el grado de similaridad entre ambos.

## Aspectos que permiten este proceso

- Propiedad Intelectual -2001-
- Primer biosimilar 2006
- Intercambiabilidad y sustitución –SBPs – RBPs
- Información de etiquetas y prescripción

## Los criterios de comparación –OMS 2009-

- Pruebas analíticas químicas y biológicas.
- Estudios preclínicos (en animales y/o cultivos celulares)
- Ensayos clínicos.

Comparabilidad - Similaridad: CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

|                                 | Comunidad Europea   | Estados Unidos   | Canadá  | OMS   |
|---------------------------------|---|--|---|---|
| <b>Legislación</b>              | Directiva 2001/83/CE (art 10 y Anexo I) y enmiendas subsiguientes   | Biologics Price Competition and Innovation 2009  | Food and Drugs Act and Food and Drugs Regulations (C.08)  | Emite documentos técnicos. Son Recomendaciones  |
| <b>Documentos de regulación</b> | CHMP/437/04<br>EMA/CHMP/BWP/49348/2005<br>EMA/CHMP/BMWP/42832/2005<br>CPMP/ICH/2887/99  | La FDA no ha creado normas recientes al respecto debido a que la ley marco fue promulgada en 2010.<br>La FDA debe emitir en breve directrices técnicas   | Information and submission requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs)   | Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)  |
| <b>Denominación</b>             | Similar Biological Medicinal Products   | Biosimilars or interchangeable   | Subsequent Entry Biologics  | Similar Biotherapeutic Products (SBPs)  |
| <b>Protección de datos</b>      | 10 años (prorroga 1 año por nueva indicación)   | 12 años  | 8 años  |   |
| <b>Fundamentos</b>              | Cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla con las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia deberán aportarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones.   | 1.Puede ser aprobado bajo un proceso abreviado.<br>2.La FDA puede elaborar guías específicas por cada clase de molécula, pero no es un requisito indispensable.<br>3.La FDA tiene la facultad para decidir caso por caso que procedimientos son necesarios para asegurar la eficacia y seguridad de un biosimilar.   | La aprobación depende principalmente de los estudios preclínicos y los estudios clínicos son necesarios para los casos en los cuales no es posible determinar la similaridad por medios analíticos o los modelos in vivo e in vitro.  | 1.Los estudios de bioequivalencia son insuficientes para asegurar similaridad.<br>2.El desarrollo de un Bioterapéutico similar es un ejercicio secuencial de comparabilidad. (calidad, no clínico y clínico). |
| <b>Procedimiento</b>            | 1. Seleccionar el producto medicinal de referencia , autorizado para su comercialización en la Comunidad Europea con base en un expediente completo (Directiva 2001/83/EC art.8) y patente próxima a expirar.<br>2.Demostrar similaridad biológica. La presentación farmacéutica, potencia y ruta de administración deben ser las mismas que las del medicamento biológico de referencia<br>3.Conducir un programa de comparabilidad con estudios de calidad, seguridad y eficacia (no valida los estudios realizados fuera de la Comunidad Europea). | 1.Medicamento de referencia comercializado en Estados Unidos.<br>2.Asegurar criterios de calidad del producto y de la cadena de procesamiento.<br>Realizar estudios analíticos para demostrar similaridad fisicoquímica y biológica.<br>3.La presentación farmacéutica, potencia y ruta de administración deben ser las mismas que las del producto medicinal de referencia<br>4.Estudios en animales para explorar seguridad.<br>5.Estudios clínicos de inmunogenicidad y farmacocinética o farmacodinamia, suficientes para demostrar la eficacia, potencia y seguridad. | 1.El medicamento de referencia debe estar comercializado en Canadá.<br>2.Caracterizar la molécula.<br>3.Demostrar calidad fisicoquímica y biológica de la sustancia, al igual que del proceso de fabricación.<br>4.Demostrar comparabilidad y similaridad.<br>Sistema de farmacovigilancia. | 1.Identificar un medicamento de referencia.<br>2.Calidad<br>3.Evaluación no clínica<br>4.Evaluación clínica<br>5.Fármaco-vigilancia   |

|                                 | Japón   | Brasil   | México   |
|---------------------------------|---|--|--|
| <b>Legislación</b>              | Ley de Asuntos Farmacéuticos  | Ley del Sistema Único de Salud (Ley 8080 de 1990)<br><b>Ley 6360/76</b><br><b>Decreto 79094/77</b>   | Ley General de Salud (Enmienda artículo 222 bis del 11 de junio de 2009)   |
| <b>Documentos de regulación</b> | Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics  | Resolución de la Directoría Colegiada de ANVISA (RDC)<br><b>RDC 315/2005</b>   | Reglamento de Insumos para la Salud  |
| <b>Denominación</b>             | Follow-on Biologics   | Productos Biológicos Nuevos  | Medicamentos biocomparables  |
| <b>Fundamentos</b>              | Proteína recombinante y sus derivados, o proteína no recombinante altamente purificada obtenida de microorganismos o células en cultivo, desarrollado por un propietario diferente al que alcanzó la primera aprobación, bioequivalente y equivalente en atributos de calidad   | Medicamento biológico que contiene una molécula con actividad biológica conocida, aún no registrado en Brasil y que haya pasado por todas las etapas de fabricación  | El medicamento biotecnológico que demuestre ser comparable en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas que establezca la Ley, este Reglamento y demás disposiciones aplicables.   |
| <b>Procedimiento</b>            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer un proceso de fabricación independiente.</li> <li>2. Demostrar alta similaridad en relación con el biofármaco comparador en términos de atributos de calidad (basado en el concepto de ICH Q5E).</li> <li>3. Determinar perfil de impurezas.</li> <li>4. Considerar la realización de estudios no clínicos y clínicos para evaluar inmunogenicidad. En especial determinar si los anticuerpos neutralizantes afectan la eficacia o farmacocinética.</li> <li>5. Estudios comparativos de bioactividad.</li> <li>6. En términos generales se requieren estudios clínicos para verificar la equivalencia en calidad y farmacocinética, que no siempre es posible determinar por métodos analíticos o no clínicos. Se exceptúan los casos donde es posible obtener un perfil farmacocinético/farmacodinámico confiable.</li> <li>7. Realizar estudios clínicos de inmunogenicidad.</li> <li>8. Aportar un plan de farmacovigilancia.</li> </ol> | <p><u>Ruta de desarrollo individual</u></p> <p>“Vía regulatoria que podrá ser utilizada por un producto biológico nuevo o producto biológico para la obtención de registro ante la autoridad regulatoria, en la cual es necesaria la presentación de los datos completos sobre el desarrollo, producción, control de calidad y datos no clínicos y clínicos (estudios fase I, II y III) para la demostración de la calidad, eficacia y seguridad del producto.” (Expediente completo)</p> <p>“En caso que el producto biológico sea registrado por la ruta de desarrollo individual, la demostración de actividad terapéutica y seguridad podrán ser realizadas con la presentación de un estudio clínico de no inferioridad”.</p> <p><u>Ruta de desarrollo por comparabilidad</u></p> <p>“Vía regulatoria que podrá ser utilizada por un producto biológico para la obtención de registro ante la autoridad regulatoria, utilizando el ejercicio de comparabilidad entre el producto desarrollado para ser comparable y el producto biológico comparador”.</p> <p>ANVISA podrá en cualquier momento y a su criterio, exigir pruebas adicionales de identidad y calidad de los componentes del producto biológico nuevo o producto biológico, y/o requerir nuevos estudios para comprobar la eficacia y seguridad clínica, si ocurren eventos que dan lugar a evaluaciones adicionales, incluso después de la concesión del registro</p> | <p>El solicitante de registro sanitario de medicamentos biocomparables que sustente su solicitud en un medicamento biotecnológico de referencia, deberá presentar los estudios clínicos y, en su caso in-vitro que sean necesarios para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del producto.</p> <p>En caso de que no se hubieren emitido las disposiciones sobre los estudios necesarios y sus características a que hace referencia este artículo, éstos se definirán caso por caso, tomando en cuenta la opinión del Comité de Moléculas Nuevas, el que para efectos de lo dispuesto en este artículo contará con un Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos que estará integrado por especialistas y científicos en materia de biotecnología farmacéutica</p> |

# PROPUESTA DE DECRETO PARA LA APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN COLOMBIA

## PRINCIPIO GENERAL

La regulación de medicamentos tiene como objetivo esencial la protección del consumidor. Esto se traduce en unas normas destinadas a asegurar la eficacia y la seguridad de los nuevos productos, así como los criterios y requisitos de calidad. En el caso de los fármacos de síntesis química, la competencia con medicamentos genéricos ha demostrado ser, no sólo un recurso eficaz para reducir los precios y mejorar el acceso, sino la alternativa para el desarrollo industrial local, especialmente en países de ingreso medio. Se desea proponer una alternativa similar para el caso de fármacos biotecnológicos, introduciendo un mecanismo para la aprobación de medicamentos **biocompetidores**, sin trabas injustificadas y con la intención de favorecer una competencia justa con los agentes innovadores, con el fin de mejorar el acceso a medicamentos que cumplan criterios de calidad, eficacia y seguridad.

# Definiciones de importancia

**Medicamento biotecnológico:** Preparación farmacéutica obtenida por tecnología de ADN recombinante para la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades, o rehabilitación de las personas.

**Medicamento biotecnológico nuevo.** Es aquel medicamento biotecnológico cuya molécula o principio activo no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas de Colombia.

**Medicamento biotecnológico innovador:** Aquel medicamento biotecnológico primero en obtener el registro sanitario en Colombia.

**Medicamento biocompetidor:** Aquel medicamento biotecnológico que solicita registro basado en la demostración de comparabilidad con un medicamento biotecnológico innovador y cuyo principio activo está incluido en el Manual de Normas Farmacológicas de Colombia.

**Calidad del medicamento biotecnológico.** Totalidad de las características de un medicamento biotecnológico que incluye: identidad biológica, propiedades físico-químicas, actividad biológica, propiedades inmunoquímicas, pureza, impurezas y estabilidad.

# Definiciones de importancia

**Ejercicio de comparabilidad:** Es la aplicación de pruebas, ensayos y análisis en forma comparativa entre un medicamento biocompetidor y la muestra de referencia del medicamento innovador depositada en el **INVIMA** o disponible para su evaluación por parte de un tercero, para establecer si son comparables en sus atributos de calidad. La información obtenida proporciona soporte para una posible conclusión de comparabilidad en términos de seguridad y eficacia.

**Muestra de referencia de retención del medicamento biotecnológico innovador:** Es una muestra representativa del medicamento biotecnológico innovador que el titular deposita en el INVIMA o disponible para su evaluación por parte de un tercero, contra el cual se hacen los estudios de comparabilidad de medicamentos biocompetidores.

**Seguridad de un medicamento biotecnológico.** Es la característica de un medicamento biotecnológico, según la cual el balance beneficio-riesgo es favorable. Es una característica relativa que depende tanto del producto farmacéutico como del individuo. La seguridad de los medicamentos biotecnológicos en Colombia será mediante programas intensificados de farmacovigilancia.

**Farmacovigilancia.** Ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos.

## DISPOSICIONES GENERALES DEL REGIMEN DEL REGISTRO SANITARIO

**Artículo 4. De la sala especializada en medicamentos biotecnológicos.** Crease la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, que se adiciona a las salas establecidas en el Decreto 936 de 1996, debiendo cumplir con los preceptos sobre composición y régimen de inhabilidades e incompatibilidades allí contemplado. Los Comisionados actuarán con un prevalente sentido de lo social, para garantizar el pleno acceso de los ciudadanos a las terapias biotecnológicas. En su composición participarán los siguientes profesionales calificados:

- Un epidemiólogo clínico.
- Un médico salubrista.
- Un químico farmacéutico o médico con experiencia en farmacovigilancia.
- Un profesional con experiencia en biología molecular e ingeniería genética.
- Un profesional especializado en biología celular e inmunología

**Parágrafo 4.** En la evaluación farmacéutica mediante ejercicio de comparabilidad se permitirá la apelación de las decisiones de la Sala Especializada en Medicamentos Biotecnológicos por parte del solicitante, quien podrá asistir a las reuniones donde se estudia su solicitud y si es del caso puede profundizar en los temas en los que haya duda de parte de los comisionados, presentando otros expositores y estudios que permitan fundamentar sus tesis.

**Artículo 9. De las preparaciones de referencia.** El titular de un registro sanitario para medicamentos biotecnológicos innovadores está obligado a dejar en depósito en el INVIMA una muestra de referencia de retención del medicamento innovador, contra el cual se realizarán las pruebas de comparabilidad. Se identificarán y describirán detalladamente las muestras de referencia que serán utilizados en el ejercicio de comparabilidad, las cuales deben ser representativas de la sustancia comercializada y cumplir con los requisitos de homogeneidad, estabilidad, exactitud y trazabilidad. En caso de ausencia, extravío o vencimiento de la muestra de referencia podrán utilizarse para las evaluaciones lotes del producto innovador que se liberen en el mercado.

**Artículo 10. Del registro sanitario para medicamentos biocompetidores.** Para los medicamentos biotecnológicos que soliciten registro sanitario como medicamento biocompetidor, solamente requerirán de una evaluación farmacéutica y una evaluación legal. La evaluación farmacéutica se realizará mediante un ejercicio de comparabilidad.

**Parágrafo 1.** Una vez que un medicamento biocompetidor haya demostrado su comparabilidad, le serán autorizadas solamente las indicaciones que tenga aprobadas el medicamento biotecnológico innovador.

**Parágrafo 2.** El estudio de comparabilidad debe realizarse con muestras de referencia en el caso del innovador y con la muestra de lotes piloto BPM que corresponden con los que van a ser comercializados. Los lotes pilotos podrán hacerse en planta diferente a la planta en la que se elaborará el producto a escala industrial siempre que para ello el proceso esté supervisado por un químico farmacéutico de la empresa solicitante del registro, bajo su orientación y procedimiento, y con equipos similares.

**Artículo 11. De los requisitos del ejercicio de comparabilidad.** El peso de la evidencia para establecer la comparabilidad recaerá principalmente sobre los métodos de análisis que determinan los atributos de calidad. Se establecerá previamente cuáles atributos de calidad son necesarios para asegurar la comparabilidad entre un medicamento biotecnológico innovador y el biocompetidor, con base en el estado del arte consignado en la literatura científica. Los métodos de análisis deben ser suficientemente sensibles y confiables, usando los estándares internacionales disponibles y siguiendo las monografías de las farmacopeas aceptadas en Colombia. Se evitará la solicitud de pruebas adicionales que no tengan sustento y pertinencia en las normas internacionales aceptadas por Colombia.

**Parágrafo 1.** El conjunto de pruebas de análisis que debe allegar el interesado para caracterizar el medicamento biocompetidor y hacer el ejercicio de comparabilidad frente al innovador deben incluir cuando menos los siguientes aspectos:

- 1) Identidad biológica
- 2) Propiedades físico-químicas
- 3) Actividad biológica
- 4) Propiedades inmunoquímicas
- 5) Pureza del producto
- 6) Especificaciones
- 7) Estabilidad

**Parágrafo 2.** Si un país de referencia acepta la comparabilidad para un medicamento biotecnológico, dicha aceptación se podrá considerar un referente para obtener el registro en Colombia. Se entenderá como países de referencia la Comunidad Europea, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Japón y Australia, y los que se agreguen posteriormente por el Ministerio de Protección Social.

**Artículo 16. De las modificaciones en el proceso de fabricación de los medicamentos biotecnológicos.** Cuando se realicen modificaciones en el proceso de fabricación de las moléculas biotecnológicas es necesario realizar un ejercicio de comparabilidad con el producto inicialmente aprobado del fabricante que está modificando el proceso, para asegurar que los cambios no afectan los atributos de calidad, seguridad y eficacia. De acuerdo con el criterio de la sala especializada se decidirá si los métodos de análisis allegados son suficientes o si es necesario anexar datos adicionales a partir de estudios preclínicos y clínicos.

**Artículo 17. De la liberación de lotes de medicamentos biotecnológicos.** Considerando las características especiales de los medicamentos biotecnológicos se exigirá a los fabricantes la realización de controles de calidad con cada liberación de lote en el país, en los términos que establezca la normatividad vigente.

**Artículos 19. Sobre la elaboración de normas técnicas.** El INVIMA deberá elaborar las normas técnicas para evaluar los medicamentos biotecnológicos, de acuerdo con los conceptos uniformes de la Sala Especializada en Productos Biotecnológicos, en concordancia con los estándares internacionales.

**Artículo 20. De la farmacovigilancia.** Los productos biotecnológicos serán objeto de programas intensificados de farmacovigilancia por parte del INVIMA. Los titulares de registros sanitarios deberán presentar informes periódicos de farmacovigilancia al INVIMA.

## MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS O BIOTEC

SEGÚN LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO (EMEA), LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS, TAMBIÉN DENOMINADOS FÁRMACOS BIOTEC, PUEDEN SER PROTEÍNAS RECOMBINANTES, ANTICUERPOS MONOCLONALES, VECTORES PARA EL TRANSPORTE DE MATERIAL GENÉTICO, FRAGMENTOS DE ANTICUERPO, ÁCIDOS NUCLEICOS, OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO, VACUNAS, ETC. QUE COMPARTEN LA CARACTERÍSTICA DE SER PRODUCTOS MEDICINALES OBTENIDOS A PARTIR DE TÉCNICAS DE BIOTECNOLOGIA (R-DNA, EXPRESIÓN GÉNICA CONTROLADA, MÉTODOS BASADOS EN ANTICUERPOS, ETC.).

CERCA DE UN 20% DE LOS FÁRMACOS DE TIPO INNOVADOR INTRODUCIDOS ACTUALMENTE AL MERCADO SON YA OBTENIDOS POR TÉCNICAS DE BIOTECNOLOGIA, AUNQUE SI SE TIENEN EN CUENTA LOS FÁRMACOS QUE SE ENCUENTRAN EN FASE DE DESARROLLO, LOS BIOTEC PUEDEN REPRESENTAR EL 50% DE LOS FÁRMACOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

LAS MOLÉCULAS BIOTEC SUELEN SER PROTEÍNAS DE ALTO PESO MOLECULAR, CON UN TAMAÑO DE HASTA 1000 VECES EL DE LAS MOLÉCULAS DE SÍNTESIS QUÍMICA. LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ESTAS MOLÉCULAS ESTARÁ CONDICIONADA EN GRAN MEDIDA POR SU ESTRUCTURA, POR EL GRADO Y EL PATRÓN DE GLICOSILACIÓN EN EL CASO QUE SE TRATE DE UNA GLICOPROTEÍNA, Y EL PERFIL DE ISOFORMAS DEL PRODUCTO FINAL.

LOS FÁRMACOS BIOTEC SE OBTIENEN A PARTIR DE PROCESOS DE PRODUCCIÓN QUE PUEDEN DURAR MESES Y QUE COMPRENDEN VARIAS ETAPAS COMPLEJAS. ÉSTAS VAN DESDE LA DEFINICIÓN DE LA SECUENCIA DE DNA QUE CODIFICA LA PROTEÍNA DESEADA, PASANDO POR EL DESARROLLO DEL BANCO DE CÉLULAS EN EL CUAL SE PRODUCIRÁ LA EXPRESIÓN DE ESTA SECUENCIA PARA OBTENER LA PROTEÍNA RECOMBINANTE QUE POSTERIORMENTE SERÁ PURIFICADA Y ANALIZADA ADECUADAMENTE.

## **MEDICAMENTOS BIOSIMILARES**

SE DEFINEN COMO AQUELLOS PRODUCTOS MEDICINALES DE ORIGEN BIOTECNOLÓGICO SIMILARES A OTROS FÁRMACOS INNOVADORES, LA PATENTE DE LOS CUALES HA EXPIRADO, PRODUCIDOS POR UN FABRICANTE DIFERENTE, EN NUEVAS LÍNEAS CELULARES, NUEVOS PROCESOS Y NUEVOS MÉTODOS ANALÍTICOS. SE TRATA ASÍ, DE MEDICAMENTOS SIMILARES PERO NO EXACTAMENTE IDÉNTICOS, A LOS PRODUCTOS DE REFERENCIA QUE HASTA HACE POCO SE LES NOMBRABA TAMBIÉN CON EL TÉRMINO BIOGENÉRICOS, POR ANALOGÍA A LOS FÁRMACOS DE SÍNTESIS TRADICIONAL.

UNO DE LOS PROBLEMAS QUE SURGEN CUANDO SE COMPARA UN BIOSIMILAR CON EL INNOVADOR DE REFERENCIA ES CÓMO DETERMINAR LA BIOSIMILITUD. SE DISPONE DE TEST IN VITRO QUE PERMITEN EVALUAR ASPECTOS ESTRUCTURALES, CARACTERÍSTICAS DE IMMUNOREACTIVIDAD, ETC.

LA ÚNICA MANERA DE DEMOSTRAR SIMILITUD ENTRE EL INNOVADOR Y EL BIOSIMILAR EN EL DESARROLLO, ES A TRAVÉS DE ENSAYOS CLÍNICOS COMPARATIVOS. A PESAR DE ESTO, SU INSUFICIENTE POTENCIA PARA DETECTAR COMPLICACIONES IATROGÉNICAS POCO FRECUENTES, CONVIERTE LA EXIGENCIA DE LA REALIZACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA, EN UN REQUISITO INDISPENSABLE EN LA AUTORIZACIÓN Y POSTERIOR COMERCIALIZACIÓN DE TODOS LOS BIOSIMILARES.

DE ACUERDO CON LA LEGISLACIÓN EUROPEA, LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES SE OBTIENEN A TRAVÉS DE PROCESOS DE DESARROLLO Y FABRICACIÓN DE CALIDAD CONTRASTADA, Y SIMILARES A LOS DE LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS ORIGINALES, LA COMPARABILIDAD CON EL FÁRMACO DE REFERENCIA, LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LOS BIOSIMILARES ESTARÁ ASEGURADA TANTO POR LOS ESTUDIOS PRECLÍNICOS EXIGIDOS, ASÍ COMO POR LA OBLIGACIÓN DE REALIZAR ESTUDIOS POST-COMERCIALIZACIÓN CON ESTE NUEVO GRUPO DE FÁRMACOS. EN EL PRIMER GRUPO DE REQUISITOS LEGALES DE APLICACIÓN GENERAL SE ENGLOBAN ASPECTOS DE CALIDAD EN LOS PROCESOS DE OBTENCIÓN/FABRICACIÓN DEL BIOSIMILAR, ASÍ COMO ASPECTOS CLÍNICOS Y NO CLÍNICOS REFERENTES A SU OBTENCIÓN.

## POSICIÓN DE LOS BIOSIMILARES EN TERAPÉUTICA

EN NUESTRO ENTORNO LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS SON EN SU MAYORÍA MEDICAMENTOS CLASIFICADOS COMO DE USO HOSPITALARIO, Y POR LO TANTO, ES EN ESTE ÁMBITO DONDE MAYORITARIAMENTE SE SITUARÁ EL DEBATE SOBRE LA SELECCIÓN Y LA UTILIZACIÓN DE BIOSIMILARES. DIVERSOS ELEMENTOS COMO LA DISMINUCIÓN DE COSTES, LAS POLÍTICAS INSTITUCIONALES FAVORECEDORAS DE SU IMPLANTACIÓN, LOS PROGRAMES DE GESTIÓN DE RIESGOS, ETC., EN UNA PRIMERA ETAPA SERÁN ASPECTOS A EVALUAR POR PARTE DE LAS COMISIONES FARMACOTERAPÉUTICAS DE LOS HOSPITALES. AÚN ASÍ, DESPUÉS DE UN CIERTO TIEMPO, UNA VEZ NORMALIZADA SU UTILIZACIÓN, ES PROBABLE QUE SE PASE A UNA ETAPA EN QUE LOS BIOSIMILARES/BIOTECNOLÓGICOS SE PUEDAN CONSIDERAR (CON LOS Matices ADECUADOS) EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS EN TODOS SUS EFECTOS. POR OTRA PARTE, DESDE LOS SERVICIOS DE FARMACIA SE DEBERÁN ASEGURAR LOS PROCESOS DE TRAZABILIDAD MIENTRAS LOS INN SEAN LOS MISMOS QUE LOS DE LOS BIOTECNOLÓGICOS DE REFERENCIA.

A UN NIVEL MÁS GLOBAL, LA APARICIÓN DE LOS BIOSIMILARES TENDRÁ SIN DUDA UN EFECTO BENEFICIOSO EN AQUELLOS PAÍSES CON ECONOMÍAS DÉBILES O EMERGENTES, YA QUE SU COSTE INFERIOR PERMITIRÁ TENER ACCESO A LOS PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS A CAPAS MÁS AMPLIAS DE LA POBLACIÓN, A LA VEZ QUE, PARADÓJICAMENTE, EN AQUELLOS PAÍSES DENOMINADOS DEL PRIMER MUNDO PERO CON UNA SANIDAD EMINENTEMENTE PRIVADA, EL MENOR COSTE DE ADQUISICIÓN TAMBIÉN PERMITIRÁ QUE MÁS POBLACIÓN TENGA ACCESO A ESTAS TERAPIAS.

[HTTP://WWW.CEDIMCAT.INFO/HTML/ES/DIR2471/DOC26677.HTML#FW](http://www.cedimcat.info/html/es/dir2471/doc26677.html#FW) CONTINGUT 06/02/2009

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS. CHMP/437/04 2005

# Y POR QUÉ SIGUE ESTE ASUNTO EN DEBATE?

Los sistemas de salud en Europa están crisis.

Reino Unido

Italia

Alemania

Francia

España

Grecia

El sistema de salud de Estados Unidos está en crisis.

Totalidad de la evidencia, seguimiento por farmacovigilancia  
Fármaco a fármaco.

América Latina... los sistemas de salud están en crisis

EMA es líder en este proceso

Debate, paraguas general

Diferencia real en los procesos

Protección de datos

Exclusividad de mercados

Nuevos usos

200.000 millones de USD 50% de este mercado lo tienen 25 compañías (50% son de consumo EEUU)

Sustituir es posible, médicos inteligentes, estándares internacionales validos.

OMS - Espacio de maniobra, avance del conocimiento, reconocer la experticia, y avanzar caso a caso.

Helsinki, modificación 2008 Seúl, Prohibido Investigar

- Si existe método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable

**Artículo 11. De los requisitos del ejercicio de comparabilidad.** El peso de la evidencia para establecer la comparabilidad recaerá principalmente sobre los métodos de análisis que determinan los atributos de calidad. Se establecerá previamente cuáles atributos de calidad son necesarios para asegurar la comparabilidad entre un medicamento biotecnológico innovador y el biocompetidor, con base en el estado del arte consignado en la literatura científica. Los métodos de análisis deben ser suficientemente sensibles y confiables, usando los estándares internacionales disponibles y siguiendo las monografías de las farmacopeas aceptadas en Colombia. Se evitará la solicitud de pruebas adicionales que no tengan sustento y pertinencia en las normas internacionales aceptadas por Colombia.

**Parágrafo 1.** El conjunto de pruebas de análisis que debe allegar el interesado para caracterizar el medicamento biocompetidor y hacer el ejercicio de comparabilidad frente al innovador deben incluir cuando menos los siguientes aspectos:

- 1) Identidad biológica
- 2) Propiedades físico-químicas
- 3) Actividad biológica
- 4) Propiedades inmunoquímicas
- 5) Pureza del producto
- 6) Especificaciones
- 7) Estabilidad

**Parágrafo 2.** Si un país de referencia acepta la comparabilidad para un medicamento biotecnológico, dicha aceptación se podrá considerar un referente para obtener el registro en Colombia. Se entenderá como países de referencia la Comunidad Europea, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Japón y Australia, y los que se agreguen posteriormente por el Ministerio de Protección Social.