



Bogotá, febrero 9 de 2012

2012-023

Doctora
Beatriz Londoño
Ministra de Salud
Ministerio de Salud y Protección Social
Ciudad

Ref: Observaciones Proyecto de Decreto- Registro de Biotecnológicos.

La Industria de Investigación y desarrollo asociada en AFIDRO entiende la necesidad de disponer de medicamentos que sean accesibles por su precio y la importancia que tiene para la sociedad garantizar el equilibrio financiero del sistema, también es claro que el paciente finalmente es el actor más importante en esta cadena y es por esta razón frente a los requisitos que proponen la Organización Mundial de la Salud, la EMA, e incluso la FDA, y algunos países latinoamericanos, es fundamental garantizar la seguridad y la eficacia de un medicamento biotecnológico. Por esta razón consideramos que no se puede omitir o dejar a discreción la exigencia de estudios clínicos en el que el producto competidor, (ósea que es similar o comparable) demuestre que es seguro y eficaz.

Precisamente hoy, la FDA ha publicado los borradores de guías que viene trabajando hace varios años, para que sean comentados y discutidos y algo fundamental que estas incluyen es la definición de medicamento biosimilar, de tal suerte que las Guías puedan ser aplicadas a un tipo específico de medicamento tal como se aplica en la mayor parte del mundo. La definición de la FDA textualmente dice: "Biosimilar o biosimilaridad significa que el producto biológico es altamente similar al producto de referencia a pesar que existan diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos, y que no existan diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico (el que se está comparando y solicita el registro. Nota fuera de texto) y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y eficacia del producto". En otras palabras, la FDA considera que no deben existir diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en cuanto a seguridad, pureza y potencia; y desarrolla un proceso paso a paso para la verificación de este aspecto incluyendo estudios preclínicos (de Inmunogenicidad y toxicidad) y clínicos (farmacológicos,



inmunogenicidad, seguridad y eficacia). Es más, en la misma guía establece los criterios necesarios para tener en cuenta en el diseño de estos estudios.

Ahora bien el producto de referencia se define como aquel que ha sido aprobado con información completa de acuerdo con la reglamentación de FDA para un producto innovador.

En este sentido, creemos que es fundamental que Colombia considere la inclusión del concepto de biosimilar y establezca una regulación clara para este tipo de productos de tal manera que se garantice su tratamiento de acuerdo a las implicaciones de uso por su proceso de obtención de principio activo y manufactura de producto terminado.

Llevar adecuadamente y hacer de forma completa el ejercicio de comparabilidad, esto es, incluyendo pruebas clínicas y preclínicas, es absolutamente necesario, tal y como lo recomiendan de manera explícita la OMS, la EMA, y ahora también la FDA. Diferencias y modificaciones en el proceso de producción entre una molécula y otra –incluso en biosimilares no complejos–, pueden llevar a problemas inesperados, como modificaciones en el perfil de pureza, criterio que es altamente dependiente del proceso de producción. Por ello la sola caracterización físico-química y farmacéutica no es suficiente. Algunos ejemplos:

Para el caso del triptófano, se encontraron 1.300 casos y al menos 38 muertes por un cuadro de EMS (Eosinophilia-Myalgia-Syndrome), y como causa probable se identificó un cambio en el proceso de purificación donde quedaron impurezas no reconocidas ni caracterizadas.¹

Otro ejemplo es el de las Poyetinas alfa y beta que inicialmente en la formulación de la alfa se contempló la albumina y la beta era una formulación sin albúmina, con un balance de beneficio/riesgo definido. En 1998 los europeos promovieron el desarrollo de formulaciones de

¹ Slutsker L, Hoesly FC, Miller L, Williams LP, Watson JC, Fleming DW (1990). "Eosinophilia-myalgia syndrome associated with exposure to tryptophan from a single manufacturer". *JAMA* 264 (2): 213–7.

Back EE, Henning KJ, Kallenbach LR, Brix KA, Gunn RA, Melius JM (1993). "Risk factors for developing eosinophilia myalgia syndrome among L-tryptophan users in New York". *J. Rheumatol.* 20 (4): 666–72.

Kilbourne EM, Philen RM, Kamb ML, Falk H (1996). "Tryptophan produced by Showa Denko and epidemic eosinophilia-myalgia syndrome". *The Journal of rheumatology. Supplement* 46: 81–8; discussion 89–91.



eritropoyetina libres de albúmina sérica humana. A partir del 2002, se reportan 13 casos de aplasia de células rojas con la presencia de anticuerpos neutralizantes. En el 2004 ya aparecen reportados 191 casos que han ocurrido en este periodo; sin embargo este fenómeno no ocurrió en los Estados Unidos donde la formulación que se mantuvo fue la original, es decir, la que tenía albúmina sérica humana.²

Como se ha demostrado fehacientemente en el mundo para estos productos, y como lo ilustramos en los dos ejemplos arriba expuestos, los cambios en los procesos de producción de una misma molécula por dos fabricantes diferentes, afectan definitivamente el comportamiento e Inmunogenicidad del producto en los seres humanos, lo cual sólo puede evidenciarse mediante estudios clínicos previos a su comercialización.

Es por lo anterior, que los estudios clínicos para los biosimilares son fundamentales. La OMS es clara al establecer que los datos clínicos fundamentales se deben generar mediante la utilización del producto derivado del proceso final de fabricación, y esto es precisamente porque cualquier cambio en el proceso de manufactura puede generar un producto totalmente diferente; también es clara en decir que los estudios clínicos se deben diseñar con el fin de demostrar seguridad y eficacia comparables entre el producto referencia y el producto competidor, en este caso el bioterapéutico similar como es definido en las recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares.

La OMS establece claramente que la eficacia tanto del medicamento de referencia así como del medicamento similar tendrá que demostrarse en uno o más ensayos clínicos debidamente aleatorizados y controlados. Así mismo, se establecen las directrices para el desarrollo de estos estudios, y como se mencionó anteriormente, el día de hoy la FDA publicó y propuso directrices similares.

² Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin- Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *NEngl J Med* 346: 469-475, 2002.

Casadevall N: Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 5): 42-47, 2002.



La importancia entonces de pedir estudios clínicos es demostrar que el nuevo competidor es seguro y eficaz, cumpliendo así con el compromiso ético que tiene la Agencia Regulatoria de no exponer a la población a riesgos no conocidos de medicamentos que no han sido debidamente probados, asegurando entonces que el medicamento competidor es 'biosimilar' y que se pudo comparar objetivamente con el de referencia.

Por lo tanto Sra. Ministra, reiteramos que no puede ser una opción de la reglamentación sobre biotecnológicos, la discrecionalidad para exigir o no estudios que permitan demostrar seguridad eficacia e Inmunogenicidad del producto biotecnológico interesado en obtener un registro sanitario en Colombia.

Finalmente, según lo definen OMS, FDA y EMA, es absolutamente necesario conceptualizar los términos 'biotecnológico innovador' y 'biotecnológico similar'. De otra forma no podría ser posible realizar ejercicios de comparabilidad, tal como se plantea en el proyecto de decreto.

La Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de I&D - AFIDRO, reitera a usted su disposición para colaborar en la revisión del proyecto de decreto sobre biotecnológicos y aportar elementos técnicos y científicos que sean útiles para su adecuada expedición, en línea con los mejores estándares sanitarios internacionales, y para protección de las personas en Colombia.

Con sentimientos de respeto y aprecio.

Cordialmente,



Francisco De Paula Gómez V.
Presidente Ejecutivo – AFIDRO

Copia: Consecutivo