



Ciudad Universitaria, 3 de Febrero 2012

**DOCTORA
BEATRIZ LONDOÑO**

Ministra
Ministerio de Salud y Protección Social
República de Colombia
Ciudad

Asunto: Observaciones y sugerencias al proyecto Decreto regulatorio de medicamentos de origen biológico

Respetada Doctora Londoño:

En nuestra calidad de docentes-investigadores de Universidad Nacional de Colombia, atendiendo nuestra función misional de apoyo a las entidades gubernamentales en temas de nuestro alcance o competencia y, reconociendo el esfuerzo realizado por el Ministerio de Salud, en aras de reglamentar como corresponde lo concerniente a medicamentos de origen biológico-biotecnológico, nos permitimos presentar a continuación, una serie de consideraciones que esperamos sean tenidas en cuenta para una mejor estructura del proyecto de decreto:

1. En términos generales y después de hacer una revisión cuidadosa del articulado de este proyecto de Decreto, sugerimos exponer con mucho más detalle y claridad (de forma introductoria, si aplica el término) la concepción, el planteamiento, el enfoque y la filosofía de esta reglamentación. Indicar claramente que se concibe como un nuevo paradigma que para el registro de productos biológicos, donde se contemple en un marco regulatorio la necesidad de exigir un paquete indispensable de información para evaluación de calidad seguridad y eficacia *completo* a todo producto biológico que solicite registro en Colombia. Indicar que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, expedirá guías específicas acerca de la información que debe ser proporcionada para la importación, producción, comercialización y uso de cualquier medicamento biológico en Colombia. Sería conveniente puntualizar que el propósito de estas guías será señalar los principios básicos que deben ser considerados a modo de soporte en la solicitud de registro ante el INVIMA y orientar acerca de donde se puede encontrar información científica que pueda ayudar a soportar una solicitud de registro (Guías generales, sobre calidad, estabilidad, ensayos preclínicos, clínicos y de farmacovigilancia).

Entre más explícito quede, menor sesgo a interpretaciones y/o aplicaciones. Creemos que complementando la información y mejorando la redacción, la calidad del documento, su contenido y alcances, serán mejor y mayoritariamente comprendidos.



2. Aspectos puntuales a nivel de definiciones son relacionados en este punto.

Consideramos relevante expresar en el documento, que este Decreto tendrá alcances tanto para los productos biológicos, como para los obtenidos por biotecnología. Si en el Artículo 15, se menciona que la nomenclatura será diferente (según su origen); es conveniente guardar uniformidad en la nomenclatura y denominaciones a lo largo de todo el documento, a fin de limitar posibles reclamaciones, basadas en simples imprecisiones de redacción.

En resumen, proponemos colocar de manera uniforme y permanente, que este Decreto reglamentará medicamentos biológicos y definir claramente dentro de estos cuáles son los diferentes tipos de compuestos que se congregan en esta categoría biotecnológicos.

2.1 Medicamentos Biológicos. Son aquellos derivados de tejidos, fluidos o de organismos vivos (normales o genéticamente modificados por humanos), frecuentemente de estructura molecular compleja, que requieren consideraciones especiales de calidad debido a la naturaleza biológica de:

- a) Los materiales auxiliares de proceso
- b) El material de origen (células)
- c) El proceso de manufactura y,
- d) Los métodos de análisis

Son empleados en la prevención, diagnóstico, tratamiento o curación de enfermedades y que deben ser aprobados por el INVIMA.

Los productos Biológicos se clasifican en: derivados del plasma y sangre y sus alternativas recombinantes, como factores de la coagulación, hormonas; productos cuyo principio activo es una proteína obtenida por procesos biotecnológicos; productos inmunológicos como vacunas y alergenos, citoquinas, interleuquinas, anticuerpos (sueros antiofídicos, gammaglobulinas y anticuerpos monoclonales) y otros productos de naturaleza compleja, como terapia celular e ingeniería de tejidos.

2.2. Replantear las definiciones de:

2.2.1. Medicamentos inmunológicos; la que está consignada en el punto 2.4 del Artículo 2, es muy imprecisa. Un medicamento inmunológico, es aquella formulación de origen biológico o biotecnológico que contempla dentro de su farmacodinámica la



inmunomodulación; la alergia, hace parte de los efectos inmunotóxicos; ningún alérgeno puede hacer parte de vacunas, a menos que dichas vacunas tengan por objeto la desensibilización, estando estas últimas incluidas en las denominadas “vacunas de alérgenos individualizadas”. En resumen, manifestar que un medicamento inmunológico es un alérgeno, es erróneo. La definición de Toxina/Toxoide, tampoco corresponde; estos productos microbianos aún atenuados, sólo tienen cabida como herramientas profilácticas (incluso con función adyuvante), por lo que es muy impreciso afirmar que se usan para el diagnóstico del estatus inmunológico de un individuo. Incluir al menos en citación, las citoquinas ó interleuquinas, así como los anticuerpos (lo que abarcaría los sueros antiofídicos, las gammaglobulinas y los anticuerpos monoclonales) y las hormonas. Sin embargo, si se definen algunos productos, es necesario, describir estos últimos también, máxime si son de los más empleados en la actualidad. Sugerimos colocar lo siguiente, relacionado con las anteriores observaciones:

2.4. Medicamento inmunológico: Son productos de origen biológico/biotecnológico, cuya farmacodinámica contempla la modulación del sistema inmune del individuo a quien es administrado. Incluyen las vacunas individualizadas (desensibilización a alérgenos), vacunas profilácticas, vacunas terapéuticas, las interleuquinas, las inmunoglobulinas, las toxinas y los toxoides, entre otros. Se entenderá por:

2.4.1. Suero Inmune: Hemoderivado sérico utilizado para la inducción de inmunidad pasiva.

2.4.2. Vacunas: Preparaciones que contienen antígenos capaces de inducir en vertebrados (por ende en humanos), una inmunidad activa y específica, con potencial protector frente al agente infeccioso (ó sus toxinas) del cual provienen dichos antígenos. Estas preparaciones incluyen, las vacunas basadas en microorganismos atenuados, fracciones de microorganismos atenuados ó productos de microorganismos generados mediante procesos biotecnológicos.

2.4.3. Eliminar este punto. No es prudente hablar de toxina/toxoide como un aparte individual. Esta incluido en las vacunas.

2.4.3. Producto alérgico: Producto basado en alérgenos, destinado a identificar la reactogenicidad que frente a este ó estos, puede exhibir un individuo con respuesta de hipersensibilidad inmediata (alergia).

2.4.4. Vacunas de alérgenos individualizadas: Son las preparadas con agentes alérgenos identificados como responsables de la respuesta de hipersensibilidad inmediata (alergia), que a concentraciones/diluciones específicas y con base en la



prescripción facultativa para un paciente, buscan desensibilizar al individuo y limitar su patología alérgica.

2.4.5. Citoquinas: El ingrediente farmacéutico activo de estos medicamentos es un producto soluble que media la comunicación intercelular y que favorece los procesos y funciones, para el control de algunas enfermedades. Se incluyen en este grupo los interferones y factores estimuladores de colonias, entre otros.

2.4.6. Enzimas terapéuticas: El activo de estas formulaciones es una enzima, cuya administración pretende la activación o supresión de un proceso metabólico.

2.4.7. Hormonas: Son preparaciones cuyo ingrediente farmacéutico activo es un mensajero químico, cuya actividad es participar en las funciones de una célula, un tejido ó un órgano particular.

Consideramos prudente que en este Decreto se eliminen las definiciones de medicamento para terapia celular y medicamento de terapia celular somática (2.5.1 y 2.5.2), dada la posibilidad que alternativas terapéuticas que no ha sido aprobadas en otras partes del mundo, se puedan aplicar en Colombia. La terapia con células somáticas no ha sido exitosa a la luz de la evidencia experimental y ha generado gran controversia sobre los análisis del riesgo-beneficio que presentan. Por ello, cuando existan suficientes elementos de juicio para ser incluidos en el Decreto se deja esta posibilidad al final del numeral 2.5.3

En cuanto al artículo 2 numeral 2.5.3 sugerimos la siguiente redacción:

Productos derivados de células y tejidos: Son productos cuyo propósito es restablecer, restaurar, mejorar o regenerar tejidos u órganos lesionados o perdidos. Pueden estar constituidos por células diferenciadas o no, tejidos artificiales, células adheridas a soportes tridimensionales o fluidos, soportes combinados con factores moduladores de procesos de reparación o de procesos de regeneración; entre ellos factores de crecimiento, factores remodeladores de matriz, citoquinas, factores angiogénicos y factores moduladores de la inflamación. Debido a la novedad de estos productos, las disposiciones normativas podrán ser modificadas a luz del conocimiento científico disponible y a la evaluación de los resultados terapéuticos obtenidos de su aplicación a nivel mundial.

2.7. Ejercicio de comparabilidad: Es el conjunto de estudios realizados con el fin de proporcionar la evidencia necesaria para demostrar que un nuevo medicamento biológico tiene naturaleza similar al producto biológico de referencia en términos de seguridad, calidad y eficacia.



Consideramos importante que explícitamente se indique, que los hemoderivados obtenidos por procesos no industriales serán reglamentados por otro marco normativo.

2.11. **Medicamento de referencia:** Para efectos del presente Decreto, será denominado medicamento de *primera entrada*, para el cual haya sido autorizado su correspondiente registro, basado en la información básica, adicional, farmacéutica y legal, por parte de una Agencia Sanitaria. El término no se refiere a patrones de medición como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia.

3. En el Artículo 5, relacionado con la información básica, consideramos relevante colocar lo siguiente:

a) “Descripción detallada de los materiales auxiliares de proceso, materiales de origen, del proceso de producción, de los procesos de evaluación y eliminación de los materiales auxiliares, de los auxiliares de formulación y del lugar de producción”.

e) “Pruebas de caracterización de propiedades bioquímicas” por “Análisis de inmunogenicidad del producto”. Si lo consideran, es necesario, hacer explícito el tipo de pruebas en el punto anterior

d), “Evaluación de la actividad biológica, con énfasis en las propiedades inmunoquímicas a que haya lugar según el producto”.

4. En la última frase del Parágrafo 1 del Artículo 7, colocar primero “pruebas pre-clínicas” y después “clínicas”. Consideramos pertinente aclarar, que resultados a nivel de la inmunogenicidad del producto, provenientes de estudios clínicos, deben ser complementados con información clínica procedente de los estudios de farmacovigilancia, preferiblemente aquella información si la hubiere, en la población Colombiana (para el producto de primera entrada).

5. En relación con el Manual de Evaluación es necesario definirlo y enfatizar en sus alcances. Sugerimos colocar lo siguiente: “Manual de evaluación de solicitudes de registro sanitario: Será el instrumento mediante el cual se definen los parámetros puntuales y particulares que han de tenerse en cuenta para la evaluación de cada tipo de medicamento, en el entendido que si bien son productos de orígenes comunes, la naturaleza misma de cada producto, así como su indicación, entre otros, hacen que no necesariamente los requerimientos sean universales”. Posteriormente, si lo consideran, reorganizar lo que actualmente está consignado en esta definición, con un mejor hilo conductor.

6. Sugerimos expresar en el Decreto, en relación con la Sala Especializada de



Medicamentos, una definición más acorde a los perfiles de quienes van a ingresar ó a conformar esta Sala Ampliada o Nueva Sala, según lo definan. Puntualmente, lo que está consignado no son perfiles, son conocimientos que deberá manejar el profesional con el perfil necesario: Respetuosamente proponemos consignar en el Artículo 13: “- Profesional con Maestría y/ó Doctorado en áreas farmacéuticas y/ó biomédicas, experto en el diseño, desarrollo, formulación, producción, control de calidad de medicamentos de origen biológico-biotecnológico, - Profesional con Maestría y/ó Doctorado en áreas farmacéuticas y/ó biomédicas, experto en Biología Molecular y/ó Ingeniería Genética, - Profesional con Maestría y/ó Doctorado en áreas farmacéuticas y/ó biomédicas experto en biología celular e inmunología y – Profesional con Maestría y/ó Doctorado en áreas farmacéuticas y/ó biomédicas experto en el manejo clínico, epidemiología clínica y áreas relacionadas”. Además en el aparte final, proponemos colocar “La sala (ampliada ó nueva) de medicamentos y productos biológicos, podrá apoyarse en los Centros de Información de Medicamentos, en las Instituciones Académico-Científicas que considere, como un mecanismo adicional para la evaluación de la eficacia y seguridad del producto biológico-biotecnológico, solicitante de registro sanitario”.

7. Consideramos deseable, que dentro del cumplimiento de las disposiciones que se deben entregar en relación con los productos con registro vigente, se contemple la entrega de información relacionada con eficacia/seguridad (énfasis en inmunogenicidad) de dichos medicamentos en la población Colombiana. Hay que recordar que para este tipo de productos, tanto las respuestas terapéuticas como las reacciones adversas, son también responsabilidad de estatus inmunológico del paciente (restricciones inmunogenéticas de la población) y deben ser conocidas y analizadas por quienes ejercen la misión reguladora a nivel sanitario.

8. Avalamos el hecho de que se solicite información derivada de los estudios clínicos comparativos con el producto de primera entrada sin embargo, ponemos a su consideración el que todos los productos biológicos/biotecnológicos deben incluir en su plan de gestión de riesgo, el seguimiento de parámetros clínicos y paraclínicos que permitan evaluar la seguridad y efectividad del medicamento comercializado. El INVIMA podrá solicitar los resultados de este seguimiento, cuando existan alertas de seguridad o fallo terapéutico de un producto en particular, o cuando lo considere pertinente.

Parágrafo: Si al momento de solicitar esta información el fabricante/comercializador no cuenta con los resultados de este seguimiento o estos no son confiables, el INVIMA procederá a la cancelación del registro sanitario.

9. Sugerimos registrar en Artículo 17, que “El INVIMA deberá establecer un Programa



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Sede Bogotá

de Farmacovigilancia Activa para los productos biológicos, a los se les otorga el correspondiente registro sanitario”.

Reiteramos nuestra mejor voluntad de acompañar al Ministerio, en todo este proceso, que como es natural generará controversia; expresamos que desde nuestro quehacer, dicha discusión será promovida y enmarcada exclusivamente en los aspectos técnico-científicos, como es debido.

Con consideración,

Docentes Departamento de Farmacia, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá

Gustavo Buitrago

Fabio Ancízar Aristizábal

Gabriela Delgado M.

José Julián López G.

Ma. Teresa Reguero