

# El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto internacional

Alejandro Gaviria,<sup>1</sup> Claudia Patricia Vaca González,<sup>1</sup> Carolina Gómez Muñoz<sup>1</sup> y Álvaro Andrés Morales<sup>1</sup>

## Forma de citar

Gaviria A, Vaca González CP, Muñoz CG, Morales AA. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto mundial. Rev Panam Salud Publica. 2016;40(1):40–47.

## RESUMEN

En septiembre de 2014, Colombia emitió su norma para la evaluación de los medicamentos biológicos en el marco del proceso de autorización de comercialización. La aproximación colombiana incluye de manera explícita una ruta abreviada para la evaluación de los biológicos competidores que generó una gran polémica a nivel nacional e internacional. En el presente artículo se explica el contexto que justifica la necesidad de adoptar la aproximación abreviada, se analiza de manera crítica la comparabilidad como paradigma para la evaluación de los biogenericos y se evidencia que la posición de Colombia no es aislada y está basada en tendencias regulatorias globales.

## Palabras clave

Biosimilares farmacéuticos; medicamentos genéricos; evaluación de medicamentos; aprobación de nuevas drogas; registro de productos; Colombia.

En Colombia, aproximadamente 97% de los ciudadanos tienen seguro de salud; el plan de beneficios no discrimina por ingresos y el gasto de bolsillo es considerado el más bajo de la región de las Américas (1). El plan se ha ampliado de manera considerable en los últimos cuatro años mediante la incorporación de medicamentos biotecnológicos para el cáncer, la diabetes y la artritis reumatoide (2, 3). Colombia cuenta con el plan de vacunación más amplio de la región, que incluye todas las vacunas recombinantes disponibles. Además, las tecnologías por fuera del plan son costeadas con recursos

públicos, vía fallos judiciales. Finalmente, la aprobación Ley Estatutaria de la Salud, que regula el derecho a la salud, entrará en vigencia dentro de dos años y establece que deberán cubrirse todos los medicamentos excepto aquellos explícitamente excluidos (4).

Estos avances importantes en equidad implican un gran reto financiero y podrían verse comprometidos por la presión que ejercen las nuevas tecnologías sobre el gasto. Para gestionar esta presión, el Ministerio de Salud de Colombia expidió una política farmacéutica que incluye, entre otros, el fortalecimiento de los procesos de evaluación de tecnologías, el control de precios de medicamentos y la promoción de la competencia. El desarrollo de este último elemento

se ha concentrado en la expedición de la regulación sanitaria de medicamentos biotecnológicos, incluidas sus versiones genéricas. Esta decisión fue discutida durante más de tres años y propició un intenso debate global, sobre todo en relación con la incorporación de una ruta abreviada para el registro de medicamentos biotecnológicos competidores.

En este artículo se presentan elementos de contexto y analizan los contenidos de la regulación en Colombia en comparación con la de algunos países de la región y de Europa.

## Contexto

En todo el mundo, se observa un aumento en la frecuencia de enfermedades

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia, Colombia. La correspondencia se debe dirigir a Claudia Vaca González. Correo electrónico: cpvacag@unal.edu.co

crónicas no transmisibles (ECNT) como diabetes, cáncer y enfermedades autoinmunes (5). Las ECNT fueron responsables de 68% del total de muertes en el mundo en 2012 y su prevalencia crece en los países en desarrollo. Estas enfermedades se tratan cada vez más con medicamentos biotecnológicos (6, 7). Los biotecnológicos también son alternativas para prevenir enfermedades transmisibles en niños y poblaciones vulnerables. Algunos ejemplos son las vacunas recombinantes contra el neumococo, el rotavirus y el virus del papiloma humano).

Entre 1986 y 2014, se aprobaron 125 biológicos en Estados Unidos de América. Esto corresponde a (15% del total de las 844 nuevas entidades químicas (NEQ). Entre 2005 y 2014 se aprobaron 55 biológicos (20% de las 269 NEQ). En 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó 11 biológicos, el número más alto para un año (8, 9).

En 2013, el mercado global de biológicos superó los USD 170 billones (dólares estadounidenses), que corresponde a 18% del mercado farmacéutico total, y se estima que en 2020 ascienda a USD 250 billones (10). De los primeros cien medicamentos con mayores ventas mundiales, 45% son medicamentos biológicos. Se espera que este porcentaje se incremente a 55% en 2020 (11).

A estos factores, se suma la expiración de patentes. Entre 2014 y 2020, expirarán en Estados Unidos de América las patentes de 14 biológicos con ventas por USD 67 billones en 2014. Esa

expiración implica un aumento de la participación de mercado de los competidores, en especial en los mercados emergentes (10). La entrada al mercado de los biosimilares (también conocidos como biocompetidores, biogénicos o biocomparables) significará para Europa ahorros en el gasto farmacéutico de 30% en 2015 y, para Estados Unidos de América, de ahorros acumulados de USD 250 billones en la próxima década (8).

En 2013, aproximadamente 36% (USD 1 250 millones) del mercado total farmacéutico en Colombia correspondió a medicamentos de origen biológico (12), suma pagada en gran medida con recursos públicos. En 2012, de los diez medicamentos no incluidos en el plan de beneficios con mayores recobros al Estado, ocho eran de origen biológico (13, 14) (cuadro 1).

Desde el 2010, en Colombia existe una política de regulación de precios de medicamentos basada en precios de referencia nacionales e internacionales. La regulación ha significado un alivio fiscal parcial al sistema de salud colombiano, pero las presiones de gasto siguen en el segmento de los biotecnológicos debido a la ausencia de competencia. En condiciones de competencia, los alivios serían mayores en valor y más duraderos en el tiempo. En 2013, se aprobó en México la entrada del biosimilar de rituximab. En ese país, el precio de mercado se ubicó 35% por debajo del precio regulado en Colombia.

En la figura 1 se muestra la variación de precios para una canasta de biotecnológicos usados en artritis reumatoidea. La

primera variación de precios fue de -11%, gracias a los precios medios nacionales. La segunda variación, debida a la definición de precios internacionales de referencia, fue de -23%. Pero estas reducciones serían insuficientes para garantizar la eficiencia y la cobertura. Se estima que el precio del trastuzumab debería bajar entre 70% y 95% para ser costo-efectivo en América Latina (15). Reducciones de esta magnitud solo serían posibles en condiciones de competencia (16, 17).

Dado el inevitable aumento de competencia por el cercano vencimiento de patentes, que significaría ahorros importantes para el sistema de salud, es importante contar con una regulación que establezca requisitos de calidad rigurosos para prevenir problemas de salud. Esos requisitos, sin embargo, no pueden constituirse en barreras innecesarias a la competencia.

### Principios básicos de la evaluación de bioterapéuticos

La mayoría de las regulaciones de registro y vigilancia sanitaria de medicamentos se diseñaron pensando en la evaluación de la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos de síntesis química.

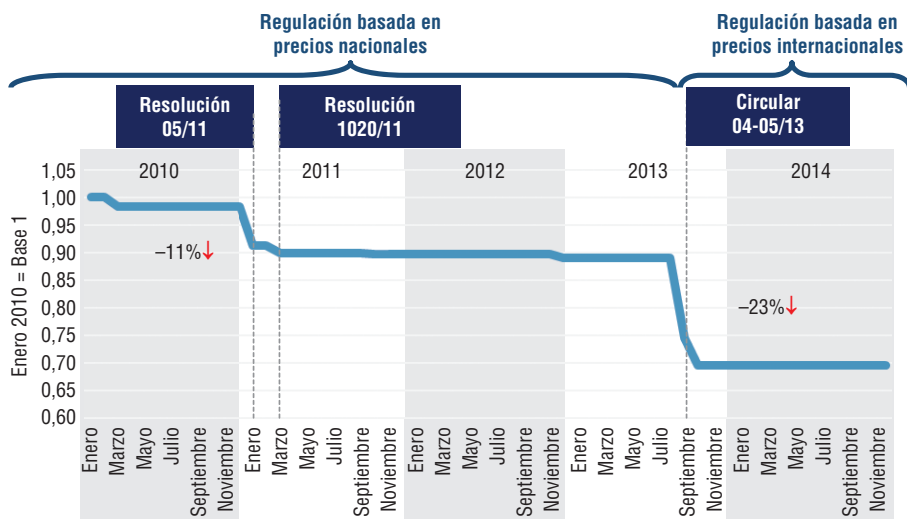
Esas regulaciones, sin embargo, establecieron los marcos regulatorios que contienen las bases conceptuales para la evaluación de medicamentos, independientemente de su origen o clasificación (farmoquímicos, homeopáticos, biológicos, fitoterapéuticos, entre otros), aunque deben ser adaptadas según corresponda. Para el caso de medicamentos de origen

**CUADRO 1. Primeros diez medicamentos biológicos por ventas en el mundo y en Colombia, 2013**

Mundial				Colombia			
Nombre comercial del medicamento	DCI	Laboratorio	Ventas (millones de USD)	Nombre comercial del medicamento	DCI	Laboratorio	Ventas (millones de USD)
Humira	Adalimumab	Abbvie/Eisai	11 014	Embrel	Etanercept	Pfizer	149,12
Enbrel	Etanercept	Amgen/Takeda/Pfizer	8 778	Humira	Adalimumab	Abbvie	140,58
Remicade	Infliximab	J&J/Merck/Mitsubishi	8 367	Avastin	Bevacizumab	Roche	138,69
Lantus	Insulina glargina	Sanofi	7 592	Lantus	Insulina glargina	Sanofi	103,64
Rituxan/Mabthera	Rituximab	Roche	7 503	Herceptin	Trastuzumab	Roche	98,44
Avastin	Bevacizumab	Roche	6 751	Velcade	Bortezomib	J&J	89,05
Herceptin	Trastuzumab	Roche	6 562	Faiba	Factor VIII	Baxter	86,70
Neulasta	Pegfilgrastim	Amgen	4 392	Advate	Factor VIII	Baxter	81,76
Lucentis	Ranibizumab	Novartis/Roche	3 978	Remicade	Infliximab	J&J	79,71
Prevenar 13	Vacuna del neumococo	Pfizer/Daewoong	4 719	Octanate	Factor VIII	Merck	73,34

DCI, denominación común internacional; USD, dólares estadounidenses.

**Fuente:** Evaluate Pharma y Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de Colombia.

**FIGURA 1. Variación del índice de precios 2010-2014 para la canasta de biotecnológicos para artritis reumatoidea**

Fuente: Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de Colombia.

biológico, se deben garantizar los atributos de calidad, eficacia y seguridad por medio de pruebas que se adaptan a la condición que los diferencia de los medicamentos de origen químico: la materia prima la constituyen o bien organismos vivos o tejidos (medicamentos biológicos) o bien sistemas celulares que actúan como fábricas de sustancias que incorporan información genética relevante (biotecnológicos) (18).

Los medicamentos biológicos son proteínas, sustancias de un tamaño mucho mayor al de las moléculas sintéticas, por lo que su potencial inmunogénico es mayor (19, 20).

En términos regulatorios, existen dos principios científicos aceptados sobre la evaluación y desarrollo de bioterapéuticos competidores (21):

- La columna vertebral de su desarrollo es el ejercicio extendido de caracterización mediante el uso de técnicas analíticas de última generación, y la demostración de que sus características fisicoquímicas y funcionales son muy similares a las del medicamento o estándar de referencia.
- La evaluación de la identidad, pureza, potencia e inmunogenicidad de un medicamento biológico requiere pruebas específicas y debe ser evaluada con estudios propios. Es decir, no es posible apoyarse en información resultante de pruebas realizadas con otros medicamentos similares, tales como el medicamento de referencia.

## La regulación colombiana

En septiembre de 2014, Colombia expidió el decreto 1782 de 2014 (22) que define los requisitos para el registro sanitario de medicamentos biológicos nuevos (pioneros) y conocidos (biocompetidores, biosimilares o biogénicos).

El decreto establece tres maneras de presentar la información para la autorización de ingreso al mercado: una ruta de expediente completo, para los medicamentos biológicos nuevos y dos rutas para los biológicos conocidos: la ruta de comparabilidad y la ruta abreviada de la comparabilidad (cuadro 2), incluyendo, en todos los casos, ensayos propios de inmunogenicidad.

El elemento polémico de la regulación colombiana es la incorporación explícita de una ruta abreviada de la comparabilidad.

El uso de la denominación "ruta abreviada" no tiene connotaciones de disminución de rigurosidad en la evaluación ni de aceleración de los tiempos de revisión del expediente por parte de la autoridad sanitaria. La ruta abreviada hace referencia a la posibilidad que tiene un competidor, para respaldar la solicitud de registro, de usar la información disponible sobre seguridad y eficacia de un producto sin necesidad de exponer a animales y humanos a experimentos innecesarios. Los procedimientos abreviados son usados en la mayoría de agencias sanitarias para el registro de genéricos sintéticos.

La Ruta Abreviada de la Comparabilidad del Decreto 1782, si bien sigue esta racionalidad, no es exactamente equivalente a una ruta abreviada clásica, pues exige aportar información resultante de pruebas propias e imprescindibles que son más numerosas y específicas que las exigidas a un genérico de síntesis química (cuadro 2) y solo aplica para proteínas conocidas, bien caracterizadas y para las que haya suficiente información sobre su uso, calidad, seguridad y eficacia (evidencia global).

## La regulación colombiana en el contexto internacional

### Análisis crítico de la comparabilidad

En Europa, desde 2001 y 2004, las directivas 2001/83/EC y 2004/27/EC establecen los requisitos de aprobación de medicamentos, incluidos los de origen biológico. En el año 2006, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) adopta la guía para evaluación de proteínas terapéuticas competidoras (biosimilares) (23) en la que se establecen los requisitos para los medicamentos biosimilares, sobre la base de la demostración de comparabilidad.

La guía de 2006 establece la dificultad para demostrar que dos proteínas son idénticas pero reconoce la posibilidad de demostrar la similaridad a través de un ejercicio escalonado de comparabilidad desde la caracterización hasta el nivel clínico (estudio clínico comparativo de equivalencia o de no inferioridad), entre el competidor y el medicamento de referencia. Este enfoque representaría un mecanismo abreviado de registro de competidores, aunque no reciben esta denominación en los documentos referidos.

La experiencia en estos diez años ha permitido identificar las limitaciones del ejercicio de comparabilidad clínica porque implica considerables esfuerzos en tiempo y dinero. Los costos de desarrollo de un biosimilar son más altos que para el desarrollo de un genérico clásico (varían entre 100 y 200 millones de dólares, según la fuente) y puede tomar más de 5 años (24). Estas circunstancias explicarían, en Europa, la reducida velocidad de entrada de los competidores con patentes vencidas (25) y la modesta disminución de precios en contraste con los medicamentos genéricos de síntesis química (16).

**CUADRO 2. Requisitos para obtener un registro sanitario de medicamentos biológicos en Colombia**

Rutas para obtener una autorización de ingreso al mercado	Bioterapéuticos que pueden optar por cada ruta	Tipo de pruebas específicas exigidas	Pruebas propias exigidas en las tres rutas
Ruta del expediente completo	Biológicos nuevo No se excluye la posibilidad de que un biológico conocido pueda optar por el expediente completo	Paquete completo de pruebas pre-clínicas y clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción detallada del proceso y lugar de producción</li> <li>• Sistema de expresión</li> <li>• Pruebas de identidad biológica</li> <li>• Evaluación de la potencia</li> <li>• Propiedades fisicoquímicas</li> <li>• Evaluación de la actividad biológica</li> <li>• Evaluación de la pureza</li> <li>• Plan de gestión de riesgo</li> <li>• Pruebas de inmunogenicidad (guía de pruebas preclínicas in-sílco/in-vitro/in-vivo y clínicas que sean necesarias en función de la caracterización y complejidad del ingrediente farmacéutico activo)</li> </ul>
Ruta de la comparabilidad	Biológicos conocidos	Ejercicio comparativo entre el bioterapéutico de referencia y el competidor desde la caracterización hasta la fase preclínica y clínica.	
Ruta abreviada de la comparabilidad	Biológicos conocidos	<p>Ejercicio comparativo de caracterización. El ingrediente activo debe ser caracterizado y demostrar que es muy similar al producto o el estándar de referencia.</p> <p>El medicamento no debe presentar diferencias relevantes seguridad, pureza y potencia con el medicamento de referencia.</p> <p>El ingrediente activo debe contar con seguridad y eficacia altamente documentada, amplia experiencia clínica y robusta información de FV. El solicitante debe presentar información preclínica y clínica pública en la que se soporta.</p> <p>La agencia sanitaria puede pedir información adicional preclínica o clínica.</p>	

**Fuente:** Decreto 1782 de 2014 (22).

Además, en algunos casos la exigencia de ensayos clínicos comparativos puede ser difícil de cumplir, en especial porque el diseño estadístico de una prueba clínica comparativa requiere un alto número de pacientes, además de largos períodos de observación. Esto ocurre sobre todo por la baja frecuencia de las enfermedades a las que están dirigidos los medicamentos biotecnológicos (enfermedades raras o cánceres de baja incidencia) y por la ausencia de biomarcadores de eficacia (26).

Los avances científicos y el conocimiento cada vez mayor sobre las proteínas permiten superar el paradigma de la comparabilidad clínica, cuyas restricciones estaban basadas predominantemente en el principio de precaución, pues se generó cuando todavía no se conocía lo suficiente sobre los medicamentos biotecnológicos. Permiten, también, introducir de forma equilibrada otros objetivos sanitarios, como el aumento de la competencia para un mayor acceso a medicamentos.

Algunos de los países han considerado establecer rutas de aprobación alternativas a la de la comparabilidad. Las condiciones para el uso de estas rutas (desarrollos individuales o rutas simplificadas o abreviadas) es que se haya demostrado un alto grado de similitud entre el medicamento competidor y el

estándar de referencia en términos de las especificaciones de calidad, además de la disponibilidad de suficiente información clínica en el dominio público.

Reconociendo esta realidad, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) aprobó en mayo de 2014 la Resolución WHA 67.21 sobre el “Acceso a productos bioterapéuticos, incluyendo los bioterapéuticos similares, y aseguramiento de su calidad, seguridad y eficacia” (27). Esta resolución dio el mandato a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de actualizar la guía de 2009 tomando en consideración los avances tecnológicos para la caracterización de proteínas, las necesidades regulatorias y las capacidades de los países, de forma que los competidores bioterapéuticos sean más accesibles a la vez que seguros, eficaces y de calidad.

### Regulaciones expedidas en América Latina y Europa

En los últimos años, varios países de América Latina, particularmente aquellos con potencial de mercado y con retos de cobertura en salud como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México y Uruguay, han desarrollado esquemas propios abreviados de evaluación de biocompetidores. En

general, estos esquemas siguen los principios de las guías de la EMA y de la OMS, adaptadas al contexto político, económico e histórico.

Brasil, Chile, Colombia, Ecuador y Uruguay expidieron regulaciones que permiten reducir la extensión y complejidad de pruebas clínicas comparativas con diferentes restricciones y condiciones. En el cuadro 3 se presentan los mecanismos de registros establecidos en cada regulación y el tipo y extensión (o reducción) de las pruebas clínicas que se exigen a los biocompetidores.

En Europa, el documento CHMP/437/04 Rev 1 (34) modifica la guía de registro de biosimilares de 2006. Esta versión entró en vigencia en abril de 2015 y permite la reducción de ensayos clínicos a través de una aproximación simplificada. Esta aproximación establece las condiciones necesarias sobre la eficacia y seguridad del biosimilar para la excepción a los estudios clínicos confirmatorios. El texto del documento cita: “En circunstancias específicas, un estudio clínico confirmatorio puede no ser necesario. Esto requiere que la similitud de la eficacia y la seguridad puedan ser claramente deducidas de la similitud de las características físico-químicas, actividad biológica/potencia y los perfiles PK y/o PD del biosimilar y el producto de referencia. Adicionalmente se requiere que el perfil de impurezas y la naturaleza de los

**CUADRO 3. Regulación de bioterapéuticos en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México y Uruguay**

País	Mecanismos de registro		
Brasil (Resolución RDC 50 de 2010) (28)	Registro de biológicos nuevos	Registro de biológicos por la vía del desarrollo por comparabilidad	Registro de biológicos por la vía del desarrollo individual. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite la reducción de los estudios pre-clínicos considerando factores como la complejidad de la molécula, grado de caracterización de su estructura, pureza... (artículo 39).</li> <li>• Establece que “cuando sean necesarios, los estudios clínicos fase I y II, no serán obligatoriamente comparativos” (artículo 40).</li> <li>• Exige la realización de ensayos fase III, aunque no necesariamente en todos los casos tienen que ser comparativos (artículo 41).</li> </ul>
Colombia (Decreto 1782 de 2014) (22)	Ruta del expediente completo	Ruta de la comparabilidad	Ruta abreviada de la comparabilidad <ul style="list-style-type: none"> <li>• El ingrediente activo debe ser caracterizado y demostrar que es muy similar con el producto o el estándar de referencia.</li> <li>• El medicamento no debe presentar diferencias relevantes seguridad, pureza y potencia con el medicamento de referencia.</li> <li>• El ingrediente activo debe contar con seguridad y eficacia bien documentada, amplia experiencia clínica y robusta información de FV.</li> <li>• El solicitante debe presentar información preclínica y clínica pública en la que se soporta.</li> <li>• La agencia sanitaria puede pedir información adicional preclínica o clínica.</li> </ul>
Ecuador (Decreto 3344 de mayo de 2013) (29)	Expediente completo	Comparabilidad La caracterización debe ser siempre comparativa con un medicamento de referencia (artículo 19).	Para competidores exige la presentación de ensayos clínicos fase I y II comparativos (artículo 19) y los exceptúa de presentación de estudios clínicos fase III.
Chile (Norma Técnica No. 170 de 2014) (30)	Expediente completo: todos los estudios pre-clínicos, clínicos de fase I, II y III (todo producto biotecnológico que no haya demostrado comparabilidad biológica con un biotecnológico de referencia)	Comparabilidad <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caracterización exhaustiva con estudios de calidad, pre-clínicos y clínicos comparativos con el biotecnológico de referencia.</li> <li>• La caracterización y comparación integrales en cuanto a calidad, entre el producto biosimilar y el producto biotecnológico de referencia, constituyen la base para la posible reducción en la presentación de estudios pre-clínicos y clínicos (Numeral IV.1).</li> <li>• El alcance de las pruebas pre-clínicas y clínicas de comparabilidad deberá estar sustentado en las pruebas de caracterización y calidad comparativa del medicamento biotecnológico, mientras más caracterizado esté el producto y mejor se demuestre su comparabilidad físico-química, menor evidencia pre-clínica y clínica se requerirá (Numeral 2.2.1.).</li> <li>• Si las diferencias en algún punto del estudio de comparación, resultan ser sustanciales o si el ejercicio comparativo, están incompletos el solicitante, para obtener la aprobación de registro sanitario, deberá presentar un expediente completo. (Numeral IV.1).</li> </ul>	
México (Norma Oficial Mexicana 257) (31)	Biotecnológicos innovadores	Biotecnológicos biocomparables Ejercicio de comparabilidad. No establece los criterios de reducción de estudios.	
Argentina (Disposición 7075/11, Disposición No. 7729/11) (32)	Especialidades medicinales de origen biológico	Medicamentos de origen biológico con antecedentes en otras especialidades. Los requerimientos para la realización de estudios preclínicos y clínicos, su profundidad y amplitud estarán determinados por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• La naturaleza de la sustancia activa y su complejidad estructural (relación estructura función).</li> <li>• Información sobre el comportamiento “in vivo” del IFA y/o producto.</li> <li>• Las impurezas (perfiles de impurezas comparados).</li> <li>• Información sobre el comportamiento poscomercialización de productos similares, entendiendo que la experiencia clínica acumulada con IFA y/o productos similares resulta importante.</li> <li>• La relación entre efectos adversos conocidos y las características moleculares.</li> </ul>	
Uruguay Decreto 38/015 de 2015 (33)	Registro de Medicamentos Biotecnológicos por protocolo completo	Registro de Medicamentos Biotecnológicos por comparabilidad con un medicamento biotecnológico de referencia	En caso de necesitarse información adicional a los estudios in vitro se solicitará información preclínica. La autoridad sanitaria determinará la necesidad de realizar o presentar ensayos clínicos. El tipo y extensión de estudios a realizar se evaluará caso a caso y dependerá entre otros del tipo de producto, el estado de la ciencia y de la similitud demostrada de la comparabilidad de calidad y preclínica. En algunos casos son suficientes los estudios PK/PD siempre que se aporten argumentos científicos que lo avalen.

FV, farmacovigilancia; IFA, ingrediente farmacéutico activo; PK/PD, farmacocinéticos y farmacodinámicos.

**Fuente:** elaboración propia a partir de la consulta de las regulaciones.

*excipientes del biosimilar no den lugar a preocupaciones”.*

Los contenidos de esta guía tienen elementos concordantes con la regulación colombiana, pues permiten la reducción de los ensayos clínicos en función de la demostración de similaridad de las características fisicoquímicas, la actividad biológica y

la potencia. La EMA enuncia se exigirían, como mínimo, estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos comparativos.

### Guías en discusión

En la reforma al sistema de salud de Estados Unidos de América (Affordable Care

Act) se estableció el mandato de diseñar una ruta abreviada (*abbreviated pathway*) para el registro de biotecnológicos competidores (35).

Esa ruta abreviada fue incorporada en la Ley PHSA (Public Health Service Act) en la sección 351 (K). Dicha ruta adopta el estándar de la comparabilidad, pero



otorga a la FDA la discrecionalidad de reducir o eximir cualquier requisito (36).

En la ruta abreviada colombiana no se permite exenciones para los estudios analíticos, las posibles exenciones se refieren exclusivamente a los estudios clínicos o preclínicos.

En el mismo sentido de la ley PHSA, el decreto colombiano permite y exige el uso de información pública disponible sobre productos con un ingrediente farmacéutico activo común y muy similar (36).

En desarrollo del ACA, la FDA sometió a consulta pública desde febrero de 2012 dos guías para el registro de biosimilares, una que contiene las consideraciones científicas y otra que contiene las consideraciones de calidad<sup>2</sup>:

- La guía "Consideraciones científicas en la demostración de biosimilaridad con un producto de referencia" en las líneas 471-477 y 118-127, establece que la FDA debe considerar el principio de incertidumbre residual para definir la extensión de estudios clínicos exigidos y tiene la discreción de establecer si alguno de los elementos de evaluación no son necesarios.
- La guía "Consideraciones de calidad en la demostración de biosimilaridad con un producto de referencia", establece que el biosimilar debe contener información de experimentos en animales y en humanos a menos que la FDA determine que alguno de esos elementos no son necesarios.

La FDA, en cumplimiento del mandato del ACA, adoptó el paradigma de la comparabilidad como ruta abreviada y, al igual que la EMA, establece que las pruebas clínicas mínimas serían los estudios comparativos farmacocinéticos y farmacodinámicos (37, 38).

El documento técnico de la EMA "Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMA/CHMP/BMWP/31329/2005)" que se encuentra en consulta pública, recomienda que el ensayo clínico confirmatorio y la prueba de inmunogenicidad clínica también podría exceptuarse.

### **Biológicos aprobados con información clínica reducida**

Schellekens y Moors (39) analizaron con detalle la información presentada a la EMA por los biosimilares aprobados en su momento y concluyeron que solo en el caso del fliqastim se cumplió plenamente con la comparabilidad clínica exigida por la EMA. En los demás casos el biosimilar carecía de comparabilidad clínica, no obstante los productos fueron aprobados.

La FDA aprobó dos medicamentos biológicos mediante el procedimiento abreviado existente para medicamentos de síntesis química, "Abbreviated New Drug Application" o régimen regulatorio Hatch-Waxman. Grabowski et al (16) documentan el caso del Omintrope y la Enoxaparina. Resaltan que, en Estados Unidos de América, y desde 2007, Omintrope® (somatotropina elaborada por Laboratorio Sandoz) tuvo competidores aprobados por la ruta abreviada para medicamentos genéricos. En el caso de la enoxaparina se aprobó la solicitud abreviada del Laboratorio Sandoz a partir de la caracterización del ingrediente activo, que lograba demostrar la similitud (8).

### **CONCLUSIÓN**

La expedición del Decreto No. 1782 sobre el registro de medicamentos biológicos es un componente importante de la política de medicamentos de Colombia,

dado que establece estándares de calidad que protegen la salud pública, sin generar barreras innecesarias a la competencia. Esto permite proteger las ganancias de cobertura que ha logrado el país, además de garantizar eficiencia en el gasto público frente a la creciente demanda y presión tecnológica de este tipo de productos.

Los avances tecnológicos y el conocimiento acumulado del uso de proteínas terapéuticas permiten diseñar una ruta de registro sanitario que mejora la competencia mediante la reducción de pruebas clínicas, lo cual podría impactar de manera favorable en los precios y el acceso, sin comprometer la calidad.

La "ruta abreviada de la comparabilidad" colombiana sigue una tendencia global que responde a la necesidad de asegurar la calidad de los productos biológicos, buscando al mismo tiempo reducir los costos asociados a la realización de pruebas posiblemente redundantes como una forma de generar mayor competencia y gestionar la presión sobre los presupuestos públicos.

El decreto colombiano incorpora los mismos requisitos considerados en otras regulaciones para exceptuar los experimentos clínicos confirmatorios pero representa una postura de avanzada al incluir estos requisitos, de forma explícita y visible, en la ruta mencionada.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen a José Julián López y a Johnattan García por sus aportes y comentarios al documento.

**Conflicto de interés.** Ninguno declarado por los autores.

**Declaración.** Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RPSP/PAJPH y/o de la OPS.

<sup>2</sup> En febrero de 2015 se aprobó el primer biosimilar en Europa a través del mecanismo abreviado (8).

### **REFERENCIAS**

1. Knaul FM, Wong R, Arreola-Ornelas H. Financing Health in Latin America. En: Household Spending and Impoverishment, Harvard University. Cambridge: Harvard University; 2013.
2. Comisión de Regulación en Salud del Ministerio de Salud de Colombia. Acuerdo 029. Bogotá: Ministerio de Salud; 2011. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Normatividad/CRES/Forms/DispForm.aspx?ID=74> Acceso en septiembre de 2014.
3. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 5521. Bogotá: Ministerio de Salud; 2013. Disponible en: [http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resoluci%C3%B3n\\_5521\\_de\\_2013.pdf](http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resoluci%C3%B3n_5521_de_2013.pdf) Acceso en septiembre de 2014.
4. Gobierno de Colombia. Ley 1751. Bogotá: Gobierno de Colombia; 2015. Disponible en: [http://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley\\_1751\\_de\\_2015.pdf](http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley_1751_de_2015.pdf) Acceso en febrero de 2015.

5. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2014:302.
6. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2011.
7. World Health Organization (WHO). 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases: prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes. WHO publications; 2008.
8. Biopharmaceutical Products in the U.S. and European Markets (BIOPHARMA), 2015. Disponible en: <http://www.biopharma.com/approvals.html>. Acceso en febrero de 2015.
9. Miller KL, Lanthier M. Regulatory watch: Innovation in biologic new molecular entities: 1986-2014. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):83.
10. Rickwood S. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape. IMS Health, 2011. Disponible en: [http://weinberggroup.com/pdfs/Shaping\\_the\\_biosimilars\\_opportunity\\_A\\_global\\_perspective\\_on\\_the\\_evolution\\_biosimilars\\_landscape.pdf](http://weinberggroup.com/pdfs/Shaping_the_biosimilars_opportunity_A_global_perspective_on_the_evolution_biosimilars_landscape.pdf) Acceso en febrero de 2015.
11. Lindgren C. World preview 2014, Outlook to 2020. Evaluate Pharma; 2014. Disponible en: <http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmald/images/EP240614.pdf> Acceso en diciembre de 2014.
12. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. SISMED 2014. Disponible en: <http://web.sispro.gov.co/> Acceso el 20 de noviembre de 2014.
13. Zapata JG, Bernal S, Castillo J, Garzón K. Hacia una política integral de medicamentos biotecnológicos en Colombia. Bogotá: Fedesarrollo; 2012.
14. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Bogotá: Fondo de Solidaridad y Garantía; 2012. Disponible en: <http://www.fosyga.gov.co/> Acceso en septiembre de 2014.
15. Pichon-Riviere A, Garay OU, Augustovski F, Vallejos C, Huayanay L, del Pilar Navia Bueno M et al. Implications of global pricing policies on access to innovative drugs: the case of trastuzumab in seven Latin American countries. *Int J Technol Assess*. 2015;31(1-2):2-11.
16. Grabowski HG, Guha R, Salgado M. Regulatory And Cost Barriers Are Likely To Limit Biosimilar Development And Expected Savings In The Near Future. *Health Affairs*. 2014;33(6):1048-57.
17. Rovira J, Espín J, Garcia L, Olry de Labry A. The impact of biosimilars entry in the EU market. *Andalusian School of Public Health*. 2011:83.
18. Desanvicente-Celis Z, Caro J, Enciso M, Anaya J-M. Similar biotherapeutic products in Latin America. Regulation and opportunities for patients with autoimmune diseases. *Biosimilars*. 2013;3:1-17.
19. Buttel IC, Chamberlain P, Chowes Y, Ehmann F, Greinacher A, Jefferis R, et al. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level. *Biologicals*. 2011;39(2):100-9.
20. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud de Colombia. Abecé sobre medicamentos biotecnológicos. Bogotá: Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud; 2014. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/V5/MET/abc-biotecnologicos.pdf> Acceso el 24 de septiembre de 2014.
21. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva: World Health Organization; 2009. Disponible en: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf) Acceso el 14 de noviembre de 2014.
22. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto No 1782. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Disponible en: [http://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Decreto\\_1782\\_de\\_2014.pdf](http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto_1782_de_2014.pdf) Acceso el 10 de diciembre de 2010.
23. Committee For Medicinal Products For Human Use. Guideline On Similar Biological Medicinal Products Containing Iotechnology-Derived Proteins As Active Substance: Quality Issues. Londres: European Medicine Agency; 2006. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf) Acceso en enero de 2015.
24. Blackstone EA, Fuhr JP. American Health and Drug benefits. *The Economics of Biosimilars*. 2013;6(8).
25. European Medicines Agency. European public assessment reports; 2015. Disponible en: <http://goo.gl/8etq9F> Acceso en febrero de 2015.
26. Rothmann MD, Wiens BL, Chan ISF. Design and Analysis of Non-Inferiority Trials. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC biostatistics series; 2012.
27. Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA67.21: Acceso a los productos bioterapéuticos incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21459es/s21459es.pdf> Acceso en septiembre de 2014.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil. Registro de Produtos Biológicos -Bases Legais e Guias. Brasília: Coletânea; 2011.
29. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Decreto No. 00003344 2013 Disponible en: [http://www.cip.org.ec/attachments/article/1011/ACUERDO\\_MINISTERIAL\\_No\\_3344.pdf](http://www.cip.org.ec/attachments/article/1011/ACUERDO_MINISTERIAL_No_3344.pdf) Acceso el 10 de diciembre de 2014.
30. Ministerio de Salud de Chile. Norma Técnica N° 170. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2014 Disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma\\_Biotecnologicos.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma_Biotecnologicos.pdf) Acceso el 10 de enero de 2015.
31. Secretaría de Salud de México. Norma Oficial Mexicana 257 (NOM-257-SSA1-2014). México DF: Diario Oficial de la Federación; 2014. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5298031&fecha=06/05/2013](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5298031&fecha=06/05/2013) Acceso el 10 de enero de 2015.
32. Administración Nacional de Medicamentos (AYTM), Argentina. Disposición N° 7075/11. Buenos Aires: AYTM; 2011. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/octubre/Disposicion\\_7075-2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/octubre/Disposicion_7075-2011.pdf) Acceso el 10 de enero de 2015.
33. Presidencia de la República Oriental del Uruguay. Decreto No 38/015. Montevideo; 2015. Disponible en: <http://www.impo.com.uy/bases/decretos/38-2015/> Acceso el 3 de febrero de 2015.
34. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Similar Biological Medicinal Products 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) Acceso en enero de 2015.
35. United States Congress. Public Law 98-417 1984. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-98/pdf/STATUTE-98-Pg1585.pdf> Acceso en enero de 2015.
36. Office of the Legislative Counsel of the U.S. TITLE III—General Powers And Duties of Public Health Service. Washington; 2013. Disponible en: [http://legcounsel.house.gov/Comps/PHSA\\_CMD.pdf](http://legcounsel.house.gov/Comps/PHSA_CMD.pdf) Acceso en enero de 2015.
37. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Rockville, MD: FDA; 2012.
38. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. Rockville, MD: FDA; 2013.
39. Schellekens H, Moors E. Clinical comparability and European biosimilar regulations. *Nat Biotech*. 2010;28(1):28-31.

Manuscrito recibido el 15 de marzo de 2015. Aceptado para publicación, tras revisión, el 8 de enero de 2016.

---

**ABSTRACT**

**The debate on regulating  
biotechnology drugs:  
Colombia in the  
international context**

In September 2014, Colombia issued standards for the evaluation of biological drugs within the framework of the marketing authorization process. The Colombian approach explicitly includes a fast track for evaluating competing biologicals, which caused great national and international controversy. This article explains the context that justifies the need for this fast-track approach, critically analyzes comparability as a paradigm for the evaluation of biogenerics, and shows that Colombia's position is not isolated and is based on global regulatory trends.

**Key words**

Biosimilar pharmaceuticals; drugs, generic; drug evaluation; drug approval; products registration; Colombia.

---