

10. Conforme lo dispuesto en la Política Nacional de Gestión del Riesgo de Desastres. Ley 1523 del 24 de abril de 2012, actuar con precaución, solidaridad, autoprotección y acatar lo dispuesto por las autoridades en el desarrollo y ejecución de los procesos de gestión del riesgo de desastres.

Artículo 7°. El incumplimiento por parte de los beneficiarios de cualquiera de las obligaciones aquí mencionadas, dará lugar a la aplicación de la pérdida de fuerza ejecutoria del presente acto administrativo, tal como lo dispone el artículo 176 del Decreto Ley 2324 de 1984, en concordancia con el artículo 91 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

Artículo 8°. La presente resolución deberá ser publicada por parte de los beneficiarios de la autorización de obra en el *Diario Oficial*, dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a la ejecutoria de la misma, de conformidad con lo establecido en el literal d) del artículo 95 del Decreto 2150 de 1995, debiendo presentar el recibo de pago correspondiente a su publicación en la Capitanía de Puerto de Santa Marta.

Artículo 9°. La concesión que por este acto administrativo se otorga, se entiende "intuitu personae" y por ningún motivo puede ser objeto de negocio jurídico alguno.

Artículo 10. La presente resolución no exime al beneficiario del cumplimiento de las normas legales y trámites necesarios ante las demás entidades para las autorizaciones que correspondan.

Artículo 11. Comisionar a la Capitanía de Puerto de Santa Marta, para hacer entrega mediante acta del área otorgada en concesión, sin perjuicio de las acciones policiales que deban iniciarse por parte de la Autoridad Local por posibles e indebidas ocupaciones de la misma, lo cual no podrá efectuarse hasta tanto se haya entregado a la Capitanía de Puerto de Santa Marta: la Escritura Pública debidamente registrada, la póliza o garantía bancaria y el recibo de publicación en el *Diario Oficial*, de que trata la presente resolución.

De igual manera, la Capitanía de Puerto de Santa Marta deberá verificar y controlar semestralmente, o antes si así lo considera pertinente, el cumplimiento de las obligaciones de la presente resolución.

Artículo 12. Notificar, la presente resolución a Sierralaguna Condominio Marino, identificada con NIT. 900250846-0, representada legalmente por la señora María Patricia Campo Rodríguez, identificada con cédula de ciudadanía número 36557061, a su apoderado o quien haga sus veces, y a los demás interesados, de conformidad con los artículos 67 y siguientes del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

Artículo 13. Una vez notificada y en firme la presente resolución, la Capitanía de Puerto de Santa Marta deberá remitir copia a la Subdirección de Desarrollo Marítimo de la Dirección General Marítima, con copia del Acta de Entrega de la concesión, de la Escritura Pública y de la póliza o garantía bancaria exigida.

Igualmente, enviará copia de la misma a la Dirección de Infraestructura del Ministerio de Transporte, al Viceministerio de Turismo del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, a la Secretaría de Planeación Distrital de la Alcaldía de Santa Marta, a la Dirección de Consulta Previa del Ministerio del Interior, a la Agencia Nacional de Infraestructura (ANI), al Departamento Administrativo de Sostenibilidad Ambiental (DADSA) y al Centro de Investigaciones Oceanográficas e Hidrográficas del Caribe (CIOHC).

Artículo 14. Contra la presente resolución procede el recurso de reposición ante el Capitán de Puerto, el cual deberá presentarse dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a su notificación.

Artículo 15. La presente resolución quedará en firme de conformidad con lo dispuesto en el artículo 87 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

Notifíquese, publíquese, comuníquese y cúmplase.

Dada en Santa Marta D. T. C. H., Magdalena, a 31 de octubre de 2019.

El Capitán de Puerto de Santa Marta,

Capitán de Fragata *Ibis Manuel Luna Forbes*.

Imprenta Nacional de Colombia. Recibo Banco Davivienda 1298128. 05-XI-2019. Valor \$394.700.

MINISTERIO DE AGRICULTURA Y DESARROLLO RURAL

DECRETOS

DECRETO NÚMERO 2021 DE 2019

(noviembre 6)

por el cual se designan dos representantes del Presidente de la República ante el Consejo Directivo de la Agencia de Desarrollo Rural (ADR).

El Presidente de la República de Colombia, en ejercicio de sus facultades constitucionales y legales, en especial las conferidas en el numeral 13 del artículo 189 de la Constitución Política y el numeral 6 del artículo 8° del Decreto Ley 2364 de 2015.

DECRETA:

Artículo 1°. Designese al Presidente del Fondo para el Financiamiento del Sector Agropecuario (Finagro), doctor Dairo Ayiber Estrada, identificado con cédula de ciudadanía 71704854 y a la Alta Consejera Presidencial para la Gestión y Cumplimiento, doctora Alejandra Carolina Botero Barco, identificada con cédula de ciudadanía 52451908, como representantes del Presidente de la República ante el Consejo Directivo de la Agencia de

Desarrollo Rural (ADR), en remplazo de los doctores Miguel Samper Strouss y Mauricio Alberto Samper Camacho.

Artículo 2°. Deróguese el artículo segundo del Decreto 1586 del 11 de octubre de 2016.

Artículo 3°. Comuníquese el presente Decreto a través de la Secretaría Técnica del Consejo Directivo de la Agencia de Desarrollo Rural (ADR), en los términos que establezca la norma.

Artículo 4°. El presente Decreto rige a partir de la fecha de su publicación.

Publíquese, comuníquese y cúmplase.

Dado en Bogotá, D. C., a 6 de noviembre de 2019.

IVÁN DUQUE MÁRQUEZ,

El Ministro de Agricultura y Desarrollo Rural,

Andrés Valencia Pinzón.

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002950 DE 2019

(noviembre 6)

por la cual se expide la Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones.

El Ministro de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades reglamentarias, en especial, las conferidas en el numeral 9 del artículo 2° del Decreto ley 4107 de 2011 y en desarrollo del artículo 21 del Decreto 1782 de 2014, y

CONSIDERANDO:

Que el inciso segundo del artículo 245 de la Ley 100 de 1993 determina que el Gobierno nacional reglamentará, entre otros, el régimen de registros sanitarios de los productos objeto de competencia por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), dentro de los cuales se encuentran los medicamentos biológicos.

Que el Decreto 1782 de 2014 estableció los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario, previendo en el artículo 5°, las rutas de presentación de información para la aprobación de la evaluación farmacológica ante la Sala Especializada de la Comisión Revisora del Invima, dentro de las cuales se encuentran la ruta de la comparabilidad y la ruta abreviada de comparabilidad.

Que los artículos 21 y 23 ibídem, determinan frente a este Ministerio que, adaptará y adoptará, entre otras, las últimas versiones de la guía de Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y observará los principios de garantía de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, sin generar barreras innecesarias a la competencia y a su disponibilidad.

Que la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud de este Ministerio, para la elaboración y construcción de la Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos de que trata la presente resolución, adaptó al contexto nacional componentes de los documentos: 1) Documento Técnico número 7 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) "Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares", 2) Lineamientos de la OMS/OPS contenidos en la "Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)", elaborada por el Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, y 3) Resolución de la OMS WHA 67.21 de 2014 de "Acceso a los Productos Bioterapéuticos Incluidos los Productos Bioterapéuticos Similares y Garantía de su calidad, seguridad y eficacia".

Que la citada dependencia, mediante comunicación número 201824000492071, solicitó concepto previo al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, en cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 2.2.1.7.5.6 del Decreto 1074 de 2015, ante lo cual la Dirección de Regulación de dicha entidad, a través de la comunicación 2-2018-009400, radicado en esta entidad con el número 201842300836452, manifestó que si bien, el proyecto no constituye un obstáculo técnico al comercio, "deberá ser sometido a consulta pública internacional en cumplimiento del principio de transparencia".

Que, atendiendo el anterior concepto, la propuesta de Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos de que trata el presente acto administrativo, fue objeto de notificación a la Organización Mundial del Comercio (OMC), mediante la signatura G/TBT/N/COL/196/Add.8., y sobre la misma los países miembros de dicha Organización y de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), y demás socios comerciales de Colombia, no presentaron observaciones, de acuerdo con radicado MinCit 2-2018-031039 y Ministerio de Salud y Protección Social 201842301978172.

Que en consonancia con lo anterior, se hace necesario establecer los lineamientos para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad, completo o de algunas de sus fases, en el trámite de obtención del registro sanitario de un medicamento biológico

competidor que busque ser autorizado por el Invima, a través de la ruta de la comparabilidad o de la ruta abreviada de la comparabilidad, o cuando existan cambios relevantes en el proceso de manufactura en un medicamento biológico con registro sanitario que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente que el medicamento sea pionero o competidor

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. *Objeto.* La presente resolución tiene por objeto expedir la “*Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos*” contenida en el Anexo Técnico que forma parte integral del presente acto administrativo, a través de la cual se señalan los lineamientos para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad completo o de alguna de sus fases, según corresponda.

Artículo 2°. *Ámbito de aplicación.* Las disposiciones contenidas en la presente resolución serán de obligatorio cumplimiento para:

- 2.1. Los interesados en obtener registro sanitario de medicamentos biológicos a través de la ruta de la comparabilidad o de la ruta abreviada de comparabilidad.
- 2.2. Los titulares de registro sanitario de medicamentos biológicos cuando se presenten cambios relevantes en el proceso de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente que sean pioneros o competidores.
- 2.3. La autoridad sanitaria del orden nacional, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

Artículo 3°. *Ejercicio de comparabilidad.* Consiste en un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia, y se realiza para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia, así:

- 3.1. Entre el Medicamento Biológico Competidor (MBC) y el Medicamento Biológico de Referencia (MBR), o
- 3.2. Entre el medicamento biológico con registro sanitario, y ese mismo medicamento cuando se realicen cambios en su proceso de manufactura que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto, independientemente si se trata de medicamentos biológicos pioneros o competidores.

Artículo 4°. *Fases del ejercicio de comparabilidad.* El ejercicio de comparabilidad completo comprende desde la fase de caracterización del ingrediente farmacéutico activo hasta las fases preclínica y clínica. Después de ejecutada cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad, el fabricante debe decidir si sigue adelante con el desarrollo de la siguiente fase.

La demostración de la similaridad en cuanto a calidad constituye un requisito previo para determinar la necesidad, extensión y tiempo del conjunto de datos no clínicos y clínicos. No necesariamente en todos los casos se requiere realizar un ejercicio completo de comparabilidad.

Artículo 5°. *Medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones.* El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución dará lugar a la aplicación al régimen de control y vigilancia sanitaria, medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones contenidas en el Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.

Artículo 6°. *Vigencia.* La presente resolución rige seis (6) meses después de la fecha de su publicación.

Publíquese y cúmplase

Dada en Bogotá, D. C., a 6 de noviembre de 2019.

El Ministro de Salud y Protección Social,

Juan Pablo Uribe Restrepo.

ANEXO TÉCNICO

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA COMPARABILIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Abreviaturas

1. Introducción
2. Consideraciones Científicas y Concepto para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad
3. Principios clave para la realización y evaluación de un ejercicio de comparabilidad
4. Medicamento biológico de referencia
5. Calidad
6. Evaluación no clínica
7. Evaluación Clínica
8. Farmacovigilancia
9. Bibliografía.

ABREVIATURAS

ADA	Anticuerpo antifármaco (por sus siglas en inglés)
ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
AMC	Anticuerpos Monoclonales

AMS	Asamblea Mundial de la Salud
C1q	Factor 1 del complemento
CDC	Citotoxicidad dependiente del complemento
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
Invima	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IgG	Inmunoglobulina G
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAGE	Electroforesis en gel de acrilamida (por sus siglas en inglés)
MBC	Medicamento Biológico Competidor
MBR	Medicamento Biológico de Referencia
Red PARF	Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica
UI	Unidad Internacional
Fab	Fracción, fragmento o región de anticuerpos que se une al antígeno (por sus siglas en inglés)
Fc	Fracción constata de anticuerpos
FcRn	Anticuerpo de alta afinidad por receptor neonatal (por sus siglas en inglés)
FcyRI	Anticuerpo de alta afinidad por receptor gamma (por sus siglas en inglés)
FcyRII	Anticuerpo de alta afinidad por receptor gamma II (por sus siglas en inglés)
FcyRIII	Anticuerpo de alta afinidad por receptor gamma III (por sus siglas en inglés)
PK	Farmacocinética (por sus siglas en inglés)
PD	Farmacodinamia (por sus siglas en inglés)

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biológicos aportan al tratamiento de muchas enfermedades crónicas y potencialmente mortales; sin embargo, su costo suele ser elevado, lo que limita el acceso de los pacientes, en particular en los países en desarrollo. Recientemente, la expiración de las patentes y/o la protección de los datos del primer grupo importante de medicamentos biológicos pioneros han marcado el comienzo del ingreso al mercado de los medicamentos biológicos competidores (MBC). La autorización de comercialización (registro sanitario) de estos productos depende en parte de la información sobre la seguridad y la eficacia de los productos pioneros autorizados previamente. La experiencia clínica y el perfil de seguridad establecido de los productos pioneros deben contribuir al desarrollo de los productos competidores.

Este documento tiene por objeto proporcionar los lineamientos para la realización y evaluación del ejercicio de comparabilidad, bien sea completo o de algunas fases de este, que se realice en el marco de la obtención del registro sanitario de un MBC. Adicionalmente, y cuando existan cambios relevantes en el proceso de manufactura en un producto bioterapéutico con registro sanitario que puedan afectar la calidad, seguridad y eficacia, independientemente que sea pionero o competidor. Sin embargo, tales lineamientos constituyen un documento dinámico que continuará siendo desarrollado según el progreso del conocimiento y la experiencia científica. En el Decreto 1782 de 2014, se contemplan dos rutas de comparabilidad, una completa y una abreviada, esta última representa aquellos casos en los que es posible reducir o exceptuar algunas fases del ejercicio de comparabilidad.

La necesidad de realizar un ejercicio de comparabilidad aplica por igual a los MBC y a los medicamentos biológicos con registro sanitario que hayan tenido un cambio relevante en su proceso manufactura que pueda afectar su calidad, seguridad y eficacia (independientemente que sean pioneros o competidores). Por ello, cada vez que se menciona “MBC” en esta guía, debe entenderse que se hace referencia también a dicha situación. En estos casos, la comparación se hace entre el mismo producto antes y después de los cambios en el proceso de manufactura.

Esta guía se basa en los lineamientos del documento técnico número 7 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) “*Recomendaciones para la Evaluación de Medicamentos biológicos Similares*”, adaptada al marco regulatorio nacional, especialmente los contenidos del Decreto 1782 de 2014. A su vez, se adaptó tomando elementos complementarios del cuerpo de lineamientos de la OMS/OPS contenidos en la “*Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs)*”, elaborada por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, y en la Resolución de la OMS WHA 67.21 de 2014 “*Acceso a los Medicamentos biológicos Incluidos los Medicamentos biológicos Similares y Garantía de su calidad, seguridad y eficacia*”.

Esta guía se sustenta en el principio según el cual la alta similitud en el nivel de calidad, fisicoquímica y funcional del MBC en relación con el MBR, es un prerrequisito en todos los casos y dispara la siguiente fase que corresponde al uso de datos no clínicos y clínicos para el registro sanitario, cuando exista incertidumbre residual sobre la relevancia clínica de las diferencias detectadas. El objetivo del ejercicio de comparabilidad clínica es confirmar que las diferencias establecidas en etapas previas de desarrollo no implican diferencias clínicas significativas entre el MBC y el MBR. Establecer la alta similitud en el nivel de calidad puede significar en muchos casos la no necesidad de volver a establecer la seguridad y eficacia ya definidas para los MBR respectivos. La decisión sobre el registro sanitario debe estar basada en la evaluación de la totalidad de la evidencia (que incluye la información del MBR y del MBC) de los parámetros de calidad, no clínicos y clínicos.

2. CONSIDERACIONES CIENTÍFICAS Y CONCEPTO PARA LA REALIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN EJERCICIO DE COMPARABILIDAD

La toma de decisiones para la autorización de comercialización (registro sanitario) de los MBC debe estar basada en evidencias científicas. Es responsabilidad del fabricante de un MBC aportar la evidencia necesaria para sustentar todos los aspectos de una solicitud de autorización de comercialización. Como en cualquier programa de desarrollo de medicamentos, el desarrollo de un MBC comprende un enfoque escalonado que debe comenzar con la caracterización y la evaluación de los atributos de calidad del producto, seguida de estudios no clínicos y clínicos, según aplique. La caracterización completa y la comparación a nivel de calidad constituyen la base para la posible reducción o exención de datos en el desarrollo no clínico y clínico. Si se observan diferencias entre el MBC y el MBR en cualquier fase, se deben investigar si hay dudas o incertidumbres sobre las implicaciones clínicas de las mismas. Las diferencias observadas deben ser siempre explicadas y justificadas y pueden requerir el aporte de datos adicionales.

El desarrollo de un MBC comprende un enfoque escalonado que inicia con una caracterización detallada, mediante el empleo de métodos analíticos de última generación y continúa con un análisis de las diferencias observadas o potenciales entre el MBC y el MBR, tomando en consideración la experiencia clínica con esa clase de productos. De lo expuesto, resulta claramente necesario un enfoque de caso por caso para la evaluación de cada producto o clase de producto.

Un MBC tiene como propósito ser similar a un MBR del cual existe evidencia sustancial de su seguridad y eficacia. La posibilidad de que un MBC pueda ser autorizado sobre la base de datos no clínicos y clínicos reducidos depende de la comprobación de su similaridad con un MBR, mediante un ejercicio de comparabilidad. Los fabricantes deben demostrar un total conocimiento de su producto, consistencia y robustez del proceso de fabricación y presentar un expediente completo de calidad que incluya la caracterización completa del producto. El ejercicio de comparabilidad entre el MBC y el MBR en cuanto a la calidad representa el elemento esencial de la comparabilidad, por ello, la definición de los requerimientos de datos para los aspectos no clínicos y/o clínicos depende de los resultados de la comparación de las especificaciones de calidad. La forma farmacéutica y la vía de administración del MBC deben ser las mismas que las del MBR.

Los estudios deben ser comparativos y emplear estrategias (métodos) que sean suficientemente sensibles para detectar las potenciales diferencias entre el MBC y el MBR. Los principales estudios clínicos, cuando apliquen, deben utilizar la formulación definitiva derivada del material correspondiente al proceso final del MBC. De lo contrario, se requerirán datos probatorios adicionales de la comparabilidad para demostrar que el MBC que se va a comercializar es equivalente al utilizado en los principales estudios clínicos.

La aprobación de indicaciones se soporta en la evidencia evaluada y disponible en normas farmacológicas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

Ejercicio de comparabilidad

El ejercicio de comparabilidad de un MBC está diseñado para demostrar que este tiene atributos de calidad muy similares al MBR. El ejercicio de comparabilidad puede también incluir estudios no clínicos y clínicos para proporcionar un conjunto integrado de datos comparables.

La alta similaridad en el nivel de calidad es un prerrequisito para permitir la generación de datos no clínicos y clínicos para el registro sanitario. El objetivo del ejercicio de comparabilidad clínica es despejar las dudas residuales halladas en las etapas previas, de forma que se logre establecer que no representan diferencias clínicas significativas entre el MBC y el MBR. La decisión sobre el registro sanitario debe estar basada en la evaluación de la totalidad de la evidencia.

Los estudios clínicos, cuando se requieran, deben ser diseñados para maximizar su contribución con la demostración de la seguridad y la eficacia del MBC. Por ejemplo, un estudio de inmunogenicidad clínica puede también proveer otra información útil sobre el perfil de seguridad del producto propuesto.

La demostración de similitud no significa que los atributos de calidad de los dos productos que se comparan son idénticos, pero que son muy similares con dos consecuencias: 1) que el conocimiento existente de ambos productos es suficiente para predecir que las diferencias en los atributos de calidad no deberían tener un impacto adverso sobre la seguridad o la eficacia del MBC; y 2) que los datos no clínicos y clínicos previamente generados con el MBR son relevantes para el MBC.

3. PRINCIPIOS CLAVE PARA LA REALIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN EJERCICIO DE COMPARABILIDAD

El desarrollo de un MBC involucra uno o más ejercicios de comparabilidad escalonados que comienzan con la comparación de las características de calidad del MBC y el MBR. Demostrar la similaridad de un MBC con un MBR en cuanto a calidad constituye un requisito previo para determinar la extensión, tiempo, y en algunos casos, la necesidad, del conjunto de datos no clínicos y clínicos requeridos para el otorgamiento de registro sanitario. La caracterización completa y la comparabilidad desde los atributos de calidad del producto constituyen la base para la posible reducción o exención de datos en el desarrollo no clínico y clínico. Después de cada una de las fases del ejercicio de comparabilidad, se debe decidir si se sigue adelante con el desarrollo de la siguiente fase.

La base para la autorización de un MBC depende de la demostración de su similaridad con un MBR en cuanto a parámetros de calidad, no clínicos y clínicos. La decisión de autorizar un producto como MBC se debe basar en la evaluación del conjunto de datos para cada uno de estos parámetros.

Al igual que con otros medicamentos biológicos, los MBC requieren de un seguimiento poscomercialización efectivo para gestionar sus riesgos potenciales y potenciar al máximo sus beneficios.

4. MEDICAMENTO BIOLÓGICO DE REFERENCIA

La información completa sobre el MBR proporciona la base para establecer el perfil de seguridad, calidad y eficacia con que se compara el MBC. El MBR también proporciona la base para determinar la dosis y la vía de administración y es utilizado en los estudios de comparabilidad requeridos para sustentar la solicitud. La demostración de la similaridad entre el MBC y el MBR proporciona la justificación para determinar la extensión, tiempo y necesidad de datos no clínicos y clínicos para sustentar la solicitud de autorización de la comercialización del MBC. En consecuencia, la selección e información del MBR es esencial para la autorización de un MBC.

Consideraciones que se deben tener en cuenta para la elección de un medicamento biológico de referencia

Dado que la elección de un MBR es esencial para la evaluación de un MBC, en su selección se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

1. El fabricante debe demostrar que el MBR elegido es apropiado para sustentar la solicitud de autorización de comercialización del MBC.
2. Debe emplearse el mismo MBR en el desarrollo de todo el ejercicio de comparabilidad, es decir, en la comparación de calidad y en los estudios no clínicos y clínicos.
3. Se debe demostrar la similaridad entre el ingrediente farmacéutico activo del MBC y el MBR.
4. La forma farmacéutica, dosis y la vía de administración del MBC deben ser las mismas que las del MBR.
5. Un MBC que ha sido aprobado por la ruta de la comparabilidad, no debe ser utilizado como un MBR, ya que fue autorizado utilizando un paquete de datos no clínicos y clínicos reducidos.

Si el MBR no cuenta todavía con registro sanitario en Colombia:

1. Debe estar autorizado y comercializado ampliamente en países de referencia que cuenten con un marco normativo y principios bien establecidos y con una experiencia considerable en la evaluación de medicamentos biológicos y actividades de farmacovigilancia.
2. La información del expediente de evaluación y aprobación del MBR debe ser accesible para el Invima, es decir, información registrada en otras agencias y/o que sea de acceso al público para los evaluadores del Invima.
3. La aceptación de un MBR para la evaluación de un MBC en un país no implica su aprobación por parte del Invima para que sea utilizado en Colombia.
4. La Sala Especializada de la Comisión Revisora, de manera justificada, podrá rechazar el uso de MBR aprobado por una de las autoridades de referencia, cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de que trata el artículo 4° del Decreto 1782 de 2014.

5. CALIDAD

Con el objeto de poder definir el volumen de datos no clínicos y clínicos requeridos para la autorización del MBC, es imprescindible llevar a cabo una comparación de calidad que demuestre la similaridad molecular entre el MBC y el MBR que permita justificar la predicción de que el perfil de seguridad y eficacia clínica del MBR también puede aplicarse al MBC. Idealmente, para la evaluación de un MBC se debe incluir la caracterización cuidadosa de varios lotes representativos del MBR y el posterior diseño de un proceso de fabricación que reproduzca un producto muy similar al MBR en todos los atributos de calidad clínicamente relevantes; es decir, en todos los atributos del producto que puedan repercutir en el desempeño clínico. En general, un MBC es obtenido a partir de un banco maestro de células distinto e independiente, utilizando procesos de fabricación y control independientes. Los procesos deben ser diseñados de manera que satisfagan los criterios necesarios de comparabilidad. Tanto para el ingrediente farmacéutico activo como para el medicamento biológico, siempre se requiere un expediente completo de calidad que cumpla con las normas vigentes y los procedimientos establecidos por el Invima.

El mayor conocimiento de la relación entre las propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y biológicas del producto y sus resultados clínicos facilitará la evaluación de un MBC. Dada la naturaleza heterogénea de las proteínas (especialmente las que presentan extensas modificaciones postraslacionales, como las glucoproteínas), las limitaciones de algunas técnicas analíticas, sugiere que el ejercicio de la comparabilidad deberá llevarse a cabo y diseñarse independientemente para cada producto. Con el objeto de establecer la similaridad, el fabricante debe llevar a cabo una caracterización completa fisicoquímica y biológica del MBC mediante comparaciones en igualdad de condiciones con el MBR. Se deben evaluar todos los aspectos de la calidad y la heterogeneidad del producto (véase más adelante el apartado correspondiente a la caracterización).

Un alto grado de similaridad de los atributos de calidad del MBC y del MBR constituye la base para determinar la extensión, tiempo y, en algunos casos, la necesidad de los requisitos no clínicos y clínicos para la autorización. Sin embargo, es probable que puedan

encontrarse algunas diferencias, por ejemplo, diferencias debidas a impurezas o excipientes. Estas diferencias deben ser evaluadas en cuanto a su posible impacto en la seguridad y la eficacia clínicas del MBC y aportar la justificación correspondiente. Las diferencias de relevancia clínica desconocida, en particular aquellas relacionadas con la seguridad, tal vez tengan que ser abordadas mediante estudios adicionales pre o poscomercialización. Otras diferencias entre el MBC y el MBR podrían ser consideradas aceptables, no requiriéndose evaluaciones adicionales no clínicas o clínicas. De la misma manera, si se tuviese conocimiento y estuviese suficientemente documentada la heterogeneidad de los aminoácidos terminales del MBR, sin que ello afectare la bioactividad, la distribución, o la inmunogenicidad del MBR u otros productos similares de su clase, es probable que no sea necesario llevar a cabo estudios adicionales de seguridad o eficacia sobre la base de esta heterogeneidad del MBR y el MBC.

El fabricante del MBC, al no disponer de un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) para el MBR, generalmente empleará un medicamento comercial para realizar el ejercicio de comparabilidad. El medicamento comercial, por definición, será una forma farmacéutica final que contendrá el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) formulado(s) con excipientes. Se debe verificar que no existan interferencias que afecten los métodos analíticos y puedan repercutir en los resultados de los ensayos. Si para caracterizar el ingrediente farmacéutico activo del MBR, resultare necesario purificarlo a partir de un medicamento formulado de referencia, deberán llevarse a cabo estudios que demuestren que la heterogeneidad del producto y los atributos relevantes de la fracción activa no se ven afectados por el proceso de aislamiento. El enfoque empleado para aislar y comparar el MBC con el MBR debe estar justificado y demostrar con datos que es apropiado para la finalidad propuesta. Siempre que sea posible, el producto debe someterse a prueba con y sin manipulación.

El cuerpo del conocimiento, o totalidad de la evidencia, que surja en el tiempo de comercialización del MBR y de otros MBC ya aprobados, servirá para apoyar la demostración de la calidad del producto y del sistema de control tanto en el desarrollo como en el proceso de aprobación del MBC.

Se deben usar los primeros tres lotes consecutivos estandarizados para demostrar la consistencia del proceso de manufactura en el ensayo de calidad comparada.

5.1. Proceso de fabricación

La fabricación de un MBC se debe basar en un proceso de producción diseñado integralmente y que tenga en cuenta todas las recomendaciones pertinentes y la robustez del proceso de fabricación, mediante la implementación de Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos biológicos vigentes en Colombia, procedimientos modernos de control y garantía de la calidad, controles en proceso y validación de procesos. Resulta relevante recordar que las normas vigentes para el control del proceso de fabricación son las mismas para los MBR y para los MBC. El proceso de fabricación debe ser optimizado para reducir al mínimo las diferencias entre el MBC y el MBR con objeto de:

1. Reducir tanto como sea posible los requisitos de pruebas clínicas del MBC con base en los antecedentes clínicos del MBR, y
2. Minimizar cualquier impacto predecible en materia de seguridad y eficacia clínicas del producto. Se espera que se detecten algunas diferencias entre el MBC y el MBR y pueden ser consideradas aceptables, con la condición de que se justifique apropiadamente que no repercuten en el desempeño clínico.

Se entiende que un fabricante que desarrolla un MBC no tiene acceso a los detalles confidenciales del proceso de fabricación del MBR, de tal manera que el proceso seguido será diferente del proceso autorizado para este último. El proceso de fabricación de un MBC debe emplear conocimientos científicos y tecnología de vanguardia para lograr un MBC de alta calidad que sea lo más similar posible al MBR. Ello incluirá la amplia evaluación del MBR antes de adelantar el proceso de fabricación del MBC. El fabricante del MBC debe recopilar toda la información disponible del MBR en cuanto al tipo de célula huésped, la formulación y el sistema de cierre de los envases empleados para su comercialización. Si corresponde, a continuación, el fabricante del MBC debe determinar el potencial impacto de la modificación de cualquiera de estos elementos en la calidad, la seguridad y la eficacia del producto. Lo anterior, basándose en la evidencia pública disponible sobre el MBR y la información que surja de la experiencia de su uso. Se alienta al fabricante del MBC a que aplique estos conocimientos en el diseño del proceso de fabricación. La justificación para la aceptación de estas diferencias se debe basar en datos experimentales científicos y clínicos consolidados.

Consideraciones para la selección del sistema de expresión

Por lo general, el producto se debe expresar y producir en el mismo tipo de células huésped que el MBR (por ejemplo, E. coli, células CHO, etc.) para reducir al mínimo la posibilidad de cambios importantes en los atributos esenciales de calidad de la proteína y evitar la introducción de ciertos tipos de impurezas relacionadas con el proceso (por ejemplo, proteínas de las células huésped, endotoxinas, mananos de levaduras) que pudieran repercutir en los resultados clínicos y la inmunogenicidad. El tipo de células huésped para la fabricación del MBC solo se debe cambiar si el fabricante puede demostrar convincentemente que la estructura de la molécula no se verá afectada o que el perfil clínico del producto no cambiará. Por ejemplo, la somatropina producida en células de levadura parece tener características similares a la somatropina expresada en E. coli. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el uso de un tipo diferente de células huésped no será factible para las glicoproteínas, ya que los perfiles de glicosilación varían significativamente entre los diferentes tipos de células huésped.

Sin embargo, es aceptable que el MBC use un sistema de expresión distinto al del MBR, siempre y cuando el fabricante pueda demostrar convincentemente que la estructura molecular no se afecta o que el perfil clínico del producto no cambiará. Por esto el sistema de expresión debe seleccionarse cuidadosamente, considerando las diferencias entre los sistemas que pueden resultar en consecuencias indeseadas, tales como un patrón de glicosilación atípico, o un perfil distinto de impurezas en comparación con el MBR.

Siempre debe proporcionarse una descripción y conjunto de datos completos que describan el proceso de fabricación, comenzando con el desarrollo de los vectores de la expresión y los bancos de células, el cultivo celular/fermentación, la recolección (cosechas), las reacciones de purificación y modificación, el proceso de llenado del granel o del producto final y el almacenamiento. Deben encontrarse documentados los estudios de desarrollo realizados para establecer y validar la forma farmacéutica, la formulación, el sistema de envase/cierre (incluida su integridad para prevenir la contaminación microbiana) y las instrucciones de uso.

5.2. Caracterización

Se debe llevar a cabo la caracterización cuidadosa tanto del MBR como del MBC mediante el uso de técnicas analíticas, bioquímicas, biofísicas y biológicas adecuadas de última generación. Se deben facilitar detalles del(los) ingrediente(s) farmacéutico activo(s) en cuanto a las estructuras primaria y de alto orden, las modificaciones postraslacionales (incluyendo, pero no limitándose a las glicofomas), la actividad biológica, la pureza, las impurezas, las sustancias (variantes) relacionadas con el producto (ingrediente farmacéutico activo) y las propiedades inmunoquímicas, que permitan demostrar alta similaridad.

Cuando se lleva a cabo un ejercicio de comparabilidad, se requiere de la realización de estudios de caracterización en igualdad de condiciones para comparar el MBC y el MBR.

Si se observan diferencias entre el MBC y el MBR, se debe evaluar su posible repercusión en la seguridad y la eficacia del MBC. Se deben considerar con antelación los límites predefinidos. La evaluación de los resultados debe incluir la investigación de las diferencias observadas entre el MBC y el MBR, de acuerdo al análisis de datos cuantificables. Esta determinación se basará en el conocimiento de la relación existente entre los atributos de calidad del producto y la actividad clínica del MBR y los productos relacionados, los antecedentes clínicos del MBR y las diferencias entre lotes comerciales del MBR. Por ejemplo, se deben justificar atributos de calidad tales como la composición y el perfil de glicosilación, la actividad biológica que está relacionada con la actividad clínica y la capacidad de unión al receptor.

El énfasis debe centrarse en métodos de desarrollo ortogonales para distinguir definitivamente cualquier diferencia en atributos del producto.

Puede ser útil comparar diferencias en los atributos de calidad usando análisis tipo “huella dactilar” o “finger print” en inglés, el cual cubre un número amplio de atributos adicionales del producto y sus combinaciones, con alta sensibilidad usando métodos ortogonales. En este sentido, el uso de técnicas analíticas en series, como el mapeo de péptidos o electroforesis capilar combinada con espectrometría de masas de moléculas separadas, debe ser un método significativo y sensible para la comparación de productos.

Al llevar a cabo una determinación de la similaridad, se deben tener en cuenta las limitaciones analíticas de cada técnica empleada para caracterizar el producto (por ejemplo, los límites de sensibilidad y el poder de resolución). Se deben proporcionar datos brutos representativos para todos los métodos analíticos complejos (por ejemplo, reproducciones de geles de alta calidad, cromatogramas, etc.) además de los datos aportados en tablas que resuman el conjunto completo de datos y muestren los resultados de todos los análisis de liberación y caracterización llevados a cabo con el MBC y el MBR.

Algunos de los ensayos necesarios para demostrar biosimilaridad se pueden realizar en paralelo, sin embargo, se recomienda que se use un enfoque escalonado para ir resolviendo las incertidumbres residuales que puedan permanecer en cada etapa.

Cuando se lleva a cabo el ejercicio de comparabilidad, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

5.2.1 Propiedades fisicoquímicas

La caracterización fisicoquímica debe incluir la determinación de las estructuras primaria y de alto orden (secundaria, terciaria, cuaternaria) mediante métodos analíticos apropiados (por ejemplo, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, RMN) y otras propiedades biofísicas. En las proteínas existe un grado inherente de heterogeneidad estructural como consecuencia del proceso de biosíntesis, de tal manera que el MBR y el MBC probablemente contengan una mezcla de formas postraduccionales modificadas. Se deben llevar a cabo los esfuerzos apropiados para investigar, detectar y cuantificar estas formas.

5.2.2 Actividad biológica

La actividad biológica es la facultad o capacidad específica del producto de lograr un efecto biológico definido. Se utiliza para múltiples propósitos en la evaluación de la calidad del producto y constituye un requisito para la caracterización y el análisis por lotes. Lo ideal es que el análisis biológico refleje el mecanismo de acción de la proteína y sirva por lo tanto de vínculo con la actividad clínica. Un análisis biológico constituye una medida de la calidad de la “función” del producto proteico y se puede usar para determinar si una variante del producto tiene el nivel apropiado de actividad (es decir, una sustancia relacionada con el producto) o es inactivo (y por consiguiente se define como impureza).

El análisis biológico también complementa los análisis fisicoquímicos al confirmar la correcta estructura de alto orden de la molécula. Por tanto, el uso de uno o más análisis biológicos relevantes de precisión y exactitud apropiadas constituye un procedimiento importante para confirmar la ausencia de una diferencia funcional significativa entre el MBC y el MBR.

Cuando se trata de un producto con múltiples actividades biológicas, los fabricantes deben realizar, como parte de la caracterización del producto, un conjunto de análisis funcionales relevantes diseñados para evaluar las distintas actividades del producto. Por ejemplo, ciertas proteínas poseen múltiples dominios funcionales que expresan actividades enzimáticas y de fijación a receptor. En estos casos, los fabricantes deben evaluar y comparar todas las actividades funcionales relevantes del MBC y el MBR.

La potencia es la medida cuantitativa de la actividad biológica. Como parte de la especificación de un ingrediente farmacéutico activo y/o medicamento se debe llevar a cabo un análisis relevante y validado de su potencia. Los resultados del análisis de la potencia se deben proporcionar y expresar en unidades de actividad. Si es posible (por ejemplo, en análisis bioquímicos *in vitro*, como los análisis enzimáticos o los análisis de fijación), los resultados se pueden expresar como actividades específicas (por ejemplo, unidades/mg de proteína). Los análisis deben ser calibrados contra un patrón nacional o internacional o un reactivo de referencia, cuando estos se encuentren disponibles y resulten apropiados. La OMS proporciona estándares internacionales y reactivos de referencia, que sirven como fuentes de referencia de la actividad biológica definida expresada en una unidad internacional (UI). Los estándares internacionales y los reactivos de referencia están diseñados para la calibración de los estándares de referencia nacionales. Por consiguiente, para determinar la potencia, se deben usar los patrones internacionales o nacionales y los reactivos de referencia y expresar los resultados en UI, no debiendo ser utilizados como MBR durante otras etapas del ejercicio de comparabilidad.

Los análisis biológicos pueden usarse para otros fines distintos a la determinación de la potencia. Por ejemplo, la realización de un análisis biológico relevante resulta esencial para determinar si los anticuerpos que se desarrollan como respuesta al producto tienen una actividad neutralizante ya que pueden impactar en la actividad biológica del producto y/o sus contrapartes endógenas (ver siguiente numeral).

5.2.3. Propiedades inmunoquímicas

Cuando las propiedades inmunoquímicas forman parte de la caracterización (por ejemplo, en el caso de anticuerpos o productos basados en anticuerpos), el fabricante debe confirmar que el MBC es equivalente al MBR en cuanto a su especificidad, afinidad, cinética de unión y funcionalidad del Fc, si corresponde (véase 7.6.).

5.2.4. Impurezas

Dado el limitado acceso a toda la información necesaria sobre el proceso de fabricación y sobre el ingrediente farmacéutico activo del MBR, se admite que la evaluación de la similaridad de los perfiles de impureza del MBC y del MBR será generalmente difícil. No obstante, es preciso detectar y cuantificar mediante tecnología de vanguardia las impurezas relacionadas con el proceso y el producto y compararlas entre el MBC y el MBR. Es previsible que existan algunas diferencias ya que las proteínas se producen mediante diferentes procesos de fabricación. Si se observan diferencias significativas en el perfil de impureza entre el MBC y del MBR, se debe evaluar su posible repercusión en la eficacia y la seguridad, incluida la inmunogenicidad. Es fundamental contar con técnicas de análisis apropiadas para las impurezas relacionadas con el proceso, específicas para la línea celular empleada en la producción.

Si el análisis fisicoquímico muestra niveles similares de impurezas relacionadas entre los dos productos, pueden no necesitarse estudios de caracterización de efectos biológicos potenciales de impurezas específicas. Se prefiere asegurar un proceso de purificación para remover impurezas que establecer un programa preclínico para su cuantificación.

En todos los casos, los procedimientos analíticos elegidos deben ser adecuados para detectar, identificar y cuantificar los niveles biológicamente significativos de impurezas.

5.3. Especificaciones

Las especificaciones se emplean para comprobar en forma rutinaria la calidad del ingrediente farmacéutico activo biológico y del medicamento, más que para su caracterización total. Igual que con cualquier otro medicamento biológico, las especificaciones de un MBC se deben determinar según lo descrito en las recomendaciones y las monografías establecidas, en caso de que existan. Es preciso señalar que las monografías farmacopéicas pueden proporcionar únicamente un conjunto mínimo de requisitos, en la fase de caracterización y para ciertos atributos para un producto particular y podrían ser requeridos otros parámetros de prueba adicionales. En todo caso, las monografías farmacopéicas, cuando estas existan, pueden seguirse como referente en relación a especificaciones. Se debe proporcionar y justificar la referencia a los métodos analíticos empleados y los límites aceptables para cada parámetro de prueba del MBC. Se deben validar todos los métodos analíticos a los que se hace referencia en la especificación, debiendo estar documentada la validación correspondiente.

Las especificaciones de un MBC no necesariamente serán las mismas que las del MBR, ya que tanto los procesos de fabricación como los procedimientos analíticos serán diferentes. No obstante, las especificaciones deben captar y controlar los atributos importantes de calidad del MBR de los que se tenga conocimiento (por ejemplo, identidad correcta, pureza, potencia, heterogeneidad molecular en cuanto al tamaño, carga e hidrofobicidad, si fuera pertinente, grado de sialilación, número de cadenas polipeptídicas

individuales, glicosilación de un dominio funcional, niveles de agregación, impurezas tales como proteínas y ADN de células huésped); la determinación de las especificaciones se debe basar en la experiencia del fabricante en relación con el MBC (por ejemplo, los antecedentes de fabricación; la capacidad de análisis; el perfil de seguridad y eficacia del producto) y los resultados experimentales obtenidos mediante los ensayos y la comparación entre el MBC y el MBR. Para determinar las especificaciones se deben emplear lotes suficientes de MBC. El fabricante debe demostrar, siempre que sea posible, que los límites fijados para una determinada especificación no son significativamente mayores que el margen de variabilidad del MBR durante su período de vida útil, a menos que lo justifique. En caso de existir un estándar de referencia disponible públicamente, para una proteína, una comparación fisicoquímica y/o funcional del producto propuesto con este estándar, puede aportar información útil. Sin embargo, no es aplicable para demostrar comparabilidad funcional.

Por ejemplo, si existe un estándar de calibración de potencia, se debe realizar una comparación de potencia relativa del producto propuesto. Los estándares de referencia deben siempre ser calificados y usados para el control del proceso de manufactura y de producto.

Los métodos usados para establecer las especificaciones pueden o no ser los mismos que los métodos analíticos usados para la caracterización del producto o para establecer la comparabilidad. Los límites de aceptabilidad deben ser establecidos con base en los datos del MBR y datos de un número suficiente de lotes preclínicos o clínicos, en concordancia con normas internacionales.

5.4. Técnicas analíticas

La capacidad de los métodos analíticos para caracterizar las proteínas se ha incrementado extraordinariamente en las últimas décadas. Sin embargo, es necesaria una batería de análisis de vanguardia para determinar la estructura, la función, la pureza y la heterogeneidad de los productos. Los métodos empleados deben separar y analizar diferentes variantes del producto con base en las diferentes propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes de las moléculas proteicas. Por ejemplo, Electroforesis PAGE, cromatografía de intercambio iónico, isoelectroenfoque, electroforesis capilar, son todas técnicas de separación de las proteínas basadas en la carga, pero se llevan a cabo en condiciones diferentes y con base en propiedades fisicoquímicas diferentes. Como consecuencia, puede ser que un método detecte variantes que otro método no detecte. La investigación de la comparabilidad debe ser lo más amplia posible para reducir al mínimo la posibilidad de no detectar diferencias entre el MBR y el MBC, que puedan repercutir en la actividad clínica. Al llevar a cabo una determinación de la similaridad entre un MBC y un MBR, se deben tener en cuenta las limitaciones analíticas de cada técnica (por ejemplo, los límites de sensibilidad o la capacidad resolutive).

La medición de los atributos de calidad en los estudios de caracterización (a diferencia de lo que concierne a las especificaciones) no requiere necesariamente la realización de análisis validados, pero sí deben ser científicamente consistentes y calificados; es decir, deben proporcionar resultados significativos y fiables. Los métodos usados para medir los atributos de calidad para la liberación de los lotes deben validarse de conformidad con las recomendaciones pertinentes, según corresponda. En la solicitud de autorización, se debe proporcionar una descripción completa de las técnicas analíticas empleadas para la liberación y la caracterización del producto.

5.5. Estabilidad

Los estudios de estabilidad deben cumplir con la Resolución 3690 de 2016 o la norma que la modifique o sustituya.

6. EVALUACIÓN NO CLÍNICA

La evaluación no clínica aborda los aspectos farmacotoxicológicos del MBC y se utiliza cuando se han identificado diferencias específicas con el MBR que pueden suponer un riesgo para la eficacia o la seguridad. La determinación de la seguridad y la eficacia del MBC habitualmente casi nunca requieren la obtención de datos no clínicos *in-vivo* del producto, salvo que se cumplan los criterios antes mencionados y el modelo animal no clínico sea capaz de informar sobre el impacto clínico potencial de las diferencias observadas.

6.1. Consideraciones generales

La demostración de un alto grado de similaridad molecular entre el MBC y el MBR debe reducir significativamente la necesidad de estudios no clínicos, puesto que el MBR ya contará con antecedentes clínicos significativos. Los estudios no clínicos se deben llevar a cabo utilizando la formulación final del MBC propuesta para su uso clínico, a no ser que se justifique hacerlo de otra forma.

El diseño de un programa apropiado de estudio no clínico requiere una clara comprensión de las características del producto. Los resultados de los estudios de caracterización fisicoquímica y biológica se deben analizar desde el punto de vista de su posible repercusión en la eficacia y la seguridad.

Los problemas en la evaluación no clínica de los MBC, que contienen proteínas recombinantes derivadas de la biotecnología como ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), a menudo se relacionan con el hecho de que estos productos:

1. Pueden mostrar actividad farmacodinámica específica para cada especie de tal manera que a veces resulta difícil seleccionar una especie pertinente para la evaluación farmacodinámica y toxicológica; o
2. Como proteínas extrañas, en los estudios en animales a largo plazo producirán

habitualmente una respuesta de anticuerpos. Por tanto, los resultados de estudios subcrónicos o crónicos con dosis repetidas pueden ser difíciles de interpretar como consecuencia de la formación de complejos de anticuerpos con el ingrediente farmacéutico activo.

6.2. Consideraciones especiales

La evaluación no clínica de un nuevo medicamento biológico normalmente comprende un amplio espectro de estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos. Se considera que la cantidad de datos no clínicos adicionales requeridos para establecer la seguridad y la eficacia de un MBC depende en gran medida del producto y de factores relacionados con la clase de sustancia. Algunos de los factores que pueden llevar a la necesidad de estudios adicionales no clínicos son:

• Factores relacionados con la calidad:

1. Diferencias significativas en el sistema de expresión celular en comparación con el del MBR.
2. Diferencias significativas en los métodos de purificación empleados.
3. La presencia de una mezcla compleja de impurezas menos caracterizadas, relacionadas con el producto o con el proceso.

6.2.1. Estudios in vitro

Normalmente, con objeto de establecer la comparabilidad de la actividad biológica o farmacodinámica del MBC con el MBR, se deben llevar a cabo estudios tales como ensayos de unión a receptor o ensayos celulares (por ejemplo, análisis de proliferación celular o citotoxicidad). Este tipo de datos generalmente se obtienen a partir de los análisis biológicos descritos en la parte del expediente correspondiente a la calidad (véase 5.2.2.). En la parte no clínica del expediente se puede hacer referencia a estos estudios.

Los estudios deben ser sensibles y específicos para evidenciar que las diferencias observadas en los atributos de calidad, así como otras posibles diferencias que pudieran no ser detectadas durante la evaluación analítica, no son clínicamente relevantes. Los estudios funcionales deben ser comparativos y deben ser diseñados para ser lo suficientemente sensibles para detectar diferencias en la relación concentración-actividad entre el MBC y el MBR.

Estos ensayos deben cubrir el espectro de los aspectos farmacológicos/toxicológicos con potencial relevancia clínica para el MBR y para la clase terapéutica del producto. El fabricante debe discutir en qué grado los ensayos in vitro empleados son representativos/predictivos de la situación clínica de acuerdo con el conocimiento científico actual.

Puesto que los ensayos in vitro pueden ser frecuentemente más específicos y sensibles para la detección de diferencias entre el MBC y el MBR, que los estudios en animales, estos ensayos son considerados esenciales en el ejercicio de comparabilidad no clínica de biocompetidores.

6.2.2. Estudios in vivo

Los estudios en animales se deben diseñar para potenciar al máximo la información obtenida. Estos estudios deben ser de tipo comparativo (véase 5.2.2.), se deben realizar en una o más especies farmacológicamente relevantes (es decir, en las que el MBR haya mostrado actividad farmacodinámica o toxicológica) y se debe emplear tecnología de vanguardia. Si el modelo lo permite, se debe considerar la posibilidad de supervisar algunos criterios de valoración tales como:

1. La actividad biológica o farmacodinámica pertinente a su aplicación clínica. Estos datos generalmente pueden obtenerse de los análisis biológicos descritos en la parte del expediente correspondiente a la calidad y en su parte no clínica se puede hacer referencia a estos estudios. Podría prescindirse de la evaluación in vivo de la actividad biológica o farmacodinámica si se dispone de estudios in vitro, que hayan sido validados para reflejar de manera fiable la actividad farmacodinámica clínicamente pertinente del MBR.
2. Si un estudio no clínico de toxicidad se considera informativo, un estudio único de dosis repetidas deberá incluir las mediciones pertinentes para informar sobre el riesgo evaluado, que incluya mediciones toxicocinéticas.

Aunque los modelos animales se consideran de escaso valor para la predicción de la inmunogenicidad en seres humanos, en el estudio de toxicidad a dosis repetidas, si aplica, se deberán recolectar muestras para análisis de anticuerpos antifármaco para ayudar a interpretar los datos toxicocinéticos y a evaluar, como parte del ejercicio general de comparabilidad, si existen diferencias importantes en cuanto a la estructura o las impurezas inmunogénicas entre el MBC y el MBR (la respuesta inmunológica puede ser sensible a diferencias no detectadas por los procedimientos analíticos de laboratorio).

Según la vía de administración, puede ser necesario evaluar la tolerancia local. Si fuera factible, esta evaluación puede realizarse como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas descrito.

Con base en la demostración de la similaridad entre el MBC y el MBR mediante el ejercicio de comparabilidad llevado a cabo como parte de la evaluación de la calidad, normalmente no se requieren otros estudios toxicológicos sistemáticos, como los de seguridad farmacológica, toxicología reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad, para la evaluación no clínica de un MBC.

6.3. Estudios PK y/o PD

Si un estudio PK/PD se considera necesario, cuando el modelo lo permite, la farmacocinética y farmacodinamia de los MBC y MBR deben ser comparadas de forma cualitativa.

6.4. Estudios de seguridad/toxicidad

En caso de que se considere necesario contar con estudios in vivo de seguridad sobre la base de necesidad de información adicional, se debe considerar un enfoque flexible. Por lo general, no se recomiendan estudios de toxicidad de dosis repetidas en primates. Si se justifica apropiadamente, puede considerarse un estudio de toxicidad de dosis repetidas con diseño refinado (por ejemplo, usando solo un nivel de dosis del MBC y MBR y/o solo un género y/o sin animales de recuperación) y/o evaluación "en vida" de los parámetros de seguridad (como signos clínicos, peso corporal y función vital). Dependiendo de los desenlaces requeridos, puede no ser necesario sacrificar animales al final del estudio.

No se requieren estudios de toxicidad en animales si la información clínica del producto propuesto que está disponible (misma ruta de administración y formulación) provee suficiente evidencia para su uso seguro, a menos que estos estudios en animales necesiten abordar algún punto clave de calidad específico del producto y se pueda establecer que el modelo animal es suficientemente predictivo.

El uso de sistemas celulares puede aportar información comparativa importante entre el producto propuesto y de referencia con relación a la potencia clínica del efecto, particularmente cuando no hay especies animales disponibles para los ensayos.

6.5. Estudios de inmunogenicidad

Para la evaluación de la inmunogenicidad se aplicará la Guía de Evaluación Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos, establecida mediante la Resolución 4490 de 2016, modificada por la Resolución 0553 de 2017, expedida por este Ministerio.

6.6. Tolerancia local

Usualmente estos estudios no son requeridos. Si se introducen excipientes sobre los que hay poca experiencia en la ruta clínica que se pretende emplear, puede ser necesario evaluar la tolerancia local. Si se realizan otros estudios in vivo, es preferible que la evaluación de la tolerancia local sea parte del diseño de esos estudios y no se realicen estudios separados de tolerancia local.

7. EVALUACIÓN CLÍNICA

Los datos clínicos fundamentales se deben generar mediante la utilización del producto derivado del proceso final de fabricación que constituye el reflejo del producto para el que se solicita la autorización de comercialización. Cualquier desviación de esta recomendación se debe justificar y pueden requerirse datos adicionales, como los procedentes de estudios farmacocinéticos que comparan los perfiles PK de los productos correspondientes a las formulaciones previas y finales cuando sea requerido.

Los estudios clínicos se deben diseñar con objeto de demostrar una seguridad y una eficacia comparables entre el MBC y el MBR, en caso de que no hubieran sido ya demostradas a través de pruebas de calidad y evaluación no clínica, y por ello requieren el uso de estrategias de puesta a prueba que sean suficientemente sensibles como para detectar diferencias relevantes entre los productos, si las hubiera (véase 5.).

El ejercicio clínico de comparabilidad constituye un procedimiento escalonado que se debe iniciar con los estudios PK/PD, seguidos de los ensayos clínicos fundamentales. Si en cualquier fase se detectan diferencias importantes entre el MBC y el MBR, se deben analizar y justificar las razones.

En los casos en los que exista un marcador PD validado, los datos recolectados en estudios PK/PD pueden ser suficientes para esclarecer la incertidumbre residual establecida en las etapas anteriores.

En algunos casos, los datos obtenidos en los estudios PK/PD pueden ser suficientes para despejar la incertidumbre residual establecida en las etapas anteriores. En general, el objetivo del programa de evaluación clínica es confirmar que cualquier incertidumbre remanente sobre los atributos de calidad no resultará en diferencias clínicas significativas.

7.1. Estudios farmacocinéticos

El perfil farmacocinético constituye una parte esencial de la descripción básica de un medicamento y siempre debe investigarse. Por lo general, los estudios PK se deben realizar para las vías de administración solicitadas y con dosis comprendidas en el intervalo terapéutico recomendado para el MBR. Se puede utilizar la ruta con mayor probabilidad de mostrar una diferencia.

Los estudios farmacocinéticos deben estar diseñados para despejar las incertidumbres remanentes de las etapas anteriores del ejercicio de comparabilidad entre el MBC y el MBR elegido. Los estudios farmacocinéticos cruzados con dosis única, en una población homogénea, son los diseños habituales a dosis que permitan establecer si hay diferencias clínicamente significativas. Por ejemplo, para un medicamento de absorción saturable (cinética de saturación), la dosis terapéutica más baja sería muy apropiada, a condición de que el sistema de análisis empleado pueda medir los niveles plasmáticos del medicamento, resultantes con exactitud y precisión suficientes. Para reducir la variabilidad no relacionada con las diferencias entre los productos, los estudios PK podrían realizarse en voluntarios sanos, si se considera ético y científicamente justificado. Si se sabe que el ingrediente farmacéutico activo investigado tiene efectos adversos y se considera que los efectos

farmacológicos o los riesgos son inadmisibles para los voluntarios sanos, podría ser necesario realizar los estudios farmacocinéticos en la población de pacientes propuesta.

En general, bastarán los estudios PK de dosis única. Sin embargo, en los casos en que la farmacocinética dependa de la dosis o del tiempo y se alcancen concentraciones mucho más elevadas en estado estacionario que las previstas en el estudio a dosis fija, el estudio de diferentes grados de absorción podría ser más importante en estado estacionario, que tras la administración de una dosis única. En esos casos, con el fin de determinar si se continúa con la siguiente etapa del ejercicio de comparabilidad, es aconsejable que el fabricante realice un estudio de dosis múltiples con objeto de garantizar perfiles farmacocinéticos similares también en estado estacionario. En los estudios PK en estado estacionario, el esquema de administración debe emplear preferentemente la dosificación habitual más alta recomendada para el MBR.

El fabricante debe justificar la elección de estudios de dosis única, estudios en estado estacionario o la determinación repetida de los parámetros farmacocinéticos y la población de estudio.

El diseño cruzado elimina la variabilidad entre sujetos y, por consiguiente, en comparación con el diseño en paralelo, reduce el tamaño de la muestra necesario para mostrar perfiles farmacocinéticos equivalentes del MBC y el MBR. Las fases de tratamiento deben estar separadas por un apropiado período de lavado para evitar efectos residuales. El diseño cruzado podría no ser apropiado para los medicamentos biológicos con una vida media larga o para las proteínas que probablemente generen la formación de anticuerpos antifármaco. En los diseños en paralelo, se debe procurar evitar desequilibrios relevantes en todas las variables pronósticas entre los grupos de tratamiento que pudieran afectar la farmacocinética del ingrediente farmacéutico activo.

La comparación farmacocinética del MBC y el MBR no solo debe incluir las características de absorción y biodisponibilidad sino también las de eliminación; es decir, la vida media de depuración y/o eliminación, para evaluar las diferencias clínicas relevantes en las tasas de eliminación del MBC y el MBR.

Se deben definir previamente y justificar apropiadamente los criterios que permitan verificar una farmacocinética similar entre el MBC y el MBR. Es preciso señalar que los criterios aplicados en los estudios clínicos normales de comparabilidad farmacocinética (estudios de bioequivalencia) se formularon para medicamentos de síntesis química de administración oral y puede que no sean necesariamente aplicables a los medicamentos biológicos. Ante la falta de criterios establecidos diseñados para la aceptación de los productos biológicos, se suele adoptar el intervalo tradicional de equivalencia de 80 a 125%. Sin embargo, si los intervalos de confianza de 90% del cociente de las medias geométricas de la población (MBC/MBR) para los principales parámetros del estudio (generalmente la tasa y el grado de absorción) están fuera de este intervalo tradicional, el MBC todavía podría considerarse similar al MBR si existen suficientes datos probatorios de la similaridad a partir de las comparaciones de calidad, no clínicas, farmacodinámicas, de eficacia y de seguridad.

Para la autorización de un MBC, generalmente no se requieren otros estudios farmacocinéticos, como los estudios de interacciones (con ingredientes farmacéuticos activos que probablemente se usen concomitantemente) o los estudios en poblaciones especiales (por ejemplo, niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática).

Desde siempre, la evaluación farmacocinética de los productos peptídicos o proteicos ha adolecido de limitaciones en los métodos de análisis, que restan utilidad a estos estudios. Por consiguiente, se debe conceder una especial importancia al método analítico seleccionado y a su capacidad para detectar y seguir el curso temporal de la proteína (la molécula madre o los productos de degradación) en una matriz biológica compleja que contenga muchas otras proteínas. Se debe optimizar el método con objeto de obtener una especificidad y una sensibilidad satisfactorias, y un intervalo de cuantificación que tenga la exactitud y la precisión adecuadas.

En algunos casos, la presencia de concentraciones cuantificables de proteína endógena puede afectar sustancialmente la medición del perfil de concentración-tiempo de la proteína exógena administrada.

En tales casos, el fabricante debe describir y justificar el método empleado para reducir al mínimo la influencia de la proteína endógena en los resultados.

La farmacocinética del producto debe definirse y justificarse antes de comenzar el estudio. Los criterios de aceptación deben definirse teniendo en cuenta los parámetros PK evaluados y sus variaciones, metodologías de ensayo y la información de seguridad y eficacia disponible con respecto al MBR y MBC.

7.2. Estudios farmacodinámicos

Podría ser aconsejable que el fabricante, antes de proceder a los ensayos clínicos (cuando se requieran), compruebe que los perfiles farmacodinámicos sean similares, en particular si se ha detectado una diferencia de relevancia clínica desconocida en los perfiles farmacocinéticos.

En muchos casos, los parámetros farmacodinámicos se investigan en el contexto de estudios combinados PK/PD. Tales estudios pueden suministrar información útil sobre la relación entre la dosis o la exposición y el efecto, en particular si se realizan con diferentes dosis. Los efectos se deben investigar en una población apropiada mediante la administración de una o más dosis en la porción escarpada de la curva dosis-respuesta con objeto de mejorar la detección de las posibles diferencias entre el MBC y el MBR. Los marcadores farmacodinámicos se deben seleccionar con base en su relevancia clínica.

7.3. Estudios PK/PD confirmatorios

Se pueden requerir ensayos clínicos para demostrar una eficacia similar entre el MBC y el MBR. En ciertos casos, sin embargo, los estudios comparativos farmacocinéticos y farmacodinámicos, incluida la evaluación de la inmunogenicidad pueden ser suficientes para demostrar la biosimilaridad, estos casos son los que podrían optar a la vía de presentación de la evaluación farmacológica de comparabilidad abreviada.

Es importante tener en cuenta que para que sea viable la no presentación de ensayos clínicos, los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos deben cumplir con lo descrito a continuación:

1. Se caractericen adecuadamente las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del MBR,
2. Como mínimo uno de los marcadores farmacodinámicos esté vinculado con la eficacia (por ejemplo, un aceptado marcador substitutivo de la eficacia), y
3. Se haya establecido la relación entre la dosis o la exposición, el marcador o los marcadores PD relevantes y la respuesta o la eficacia del MBR.

Los estudios de pinzamiento euglicémico que permiten detectar resistencia a insulina, serían un ejemplo de estudios PK/PD confirmatorios aceptables para la comparación de la eficacia de dos insulinas. Por otra parte, el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento de células CD34+ son los marcadores PD relevantes de la actividad del factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) y podrían usarse en estudios PK/PD llevados a cabo en voluntarios sanos para demostrar la similar eficacia de dos productos medicinales que contuvieran FEC-G.

La población y la dosificación del estudio deben ser representativas de un sistema de puesta a prueba de reconocida sensibilidad para detectar posibles diferencias entre el MBC y el MBR. Por ejemplo, en el caso de la insulina, la población de estudio se debe componer de sujetos no obesos y voluntarios sanos o pacientes aquejados de diabetes de tipo 1, y no de pacientes obesos resistentes a la insulina, aquejados de diabetes de tipo 2. De lo contrario, sería necesario investigar un apropiado intervalo de dosis para demostrar que el sistema de puesta a prueba es discriminatorio. Además, deben definirse previamente y justificarse apropiadamente los intervalos aceptables de verificación de la similaridad en cuanto a parámetros PK/PD confirmatorios. Si se diseñan y se llevan a cabo apropiadamente, estos estudios suelen ser más sensibles para detectar posibles diferencias de eficacia que las pruebas que adoptan criterios de valoración clínicos.

7.4. Estudios de eficacia

No se requieren estudios de determinación de dosis para la autorización de un MBC. La demostración de que la potencia y los perfiles PK/PD son comparables proporciona la base para el uso de la posología del MBR en el ensayo o los ensayos clínicos confirmatorios.

Cuando exista incertidumbre residual de la similaridad, en los pasos anteriores, la eficacia del MBC respecto del MBR se demostrará en uno o varios ensayos clínicos adecuadamente diseñados, aleatorizados y controlados y con la apropiada potencia estadística. Los principios que deben regir el diseño de estos ensayos pueden tomar en cuenta las guías internacionales existentes.

En algunos casos, cuando no existe incertidumbre residual derivada de la caracterización funcional y fisicoquímica, a la vez que de los estudios PK/PD, no es requerido un estudio clínico confirmatorio de eficacia.

7.4.1. Estudio de eficacia clínica comparativa

Cuando es requerido el ensayo de confirmación de eficacia considerando la incertidumbre residual, es el último paso del ejercicio de comparabilidad para confirmar que el desempeño clínico del MBC y MBR es comparable. Típicamente, se debe realizar un estudio de eficacia clínica aleatorizado, con suficiente poder estadístico y doble ciego.

El fabricante debe realizar un análisis completo de la información clínica pública disponible del MBR para determinar la combinación de desenlaces en la población que proporcione un modelo relevante y sensible para detectar las diferencias en eficacia y seguridad clínicamente significativas en indicaciones terapéuticas que no se han investigado. El tipo de ensayo clínico comparativo para el MBC puede afectarse por varios factores, incluyendo:

1. La naturaleza y complejidad del MBC y de los productos derivados.
2. El grado de experiencia clínica con el MBR en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.
3. El grado de entendimiento del mecanismo de acción y patología de la enfermedad y el grado en el que cambian en diferentes indicaciones, incluyendo el mecanismo de acción, sitio de acción, carga de antígeno, administración de fármaco (dosis, ruta, régimen, duración), medicamentos concomitantes y sensibilidad de la población blanco a los efectos adversos del medicamento, incluida la inmunogenicidad.

7.4.2. Diseño del estudio clínico

Aunque se aceptan estudios de equivalencia o no inferioridad para estudios clínicos comparativos, se prefieren estudios de equivalencia.

Los ensayos de no inferioridad son unilaterales y por lo tanto no excluyen la posibilidad de que el MBC sea superior al MBR. Desde una perspectiva estadística, la sensibilidad del ensayo es importante para proporcionar cierta confianza en que el ensayo, tal como está planeado y diseñado, tendrá la capacidad de detectar diferencias entre el MBC y el MBR si existen tales diferencias.

La población de estudio o los criterios de valoración del estudio pueden diferir de aquellos que conducen a la aprobación del MBR para la indicación específica, siempre y cuando los desenlaces primarios sean sensibles a la detección de diferencias clínicamente significativas entre el MBC y el MBR. Sea cual fuere el enfoque adoptado, los solicitantes deben siempre justificar su selección de desenlaces, puntos de tiempo para el análisis y el margen propuesto, independientemente de si esto sigue o no el enfoque de MBR.

La eficacia del MBR comparada con el placebo ha sido demostrada previamente. Por lo tanto, se considera clínicamente importante asegurar que el MBC retiene una fracción sustancial del efecto de la MBR. Como consecuencia, un margen de equivalencia que preserva una fracción del tamaño del efecto más pequeño que se puede esperar del MBR en relación con el control placebo, es el margen más adecuado. La fracción del tamaño del efecto del MBR que debe ser retenida por el MBC debe estar claramente justificada en cada caso y debe tener en cuenta la menor diferencia posible clínicamente importante en un entorno dado. Una vez que se ha seleccionado el margen, la determinación del tamaño de la muestra requerida debe basarse en métodos diseñados específicamente para ensayos de equivalencia/no inferioridad.

El análisis estadístico de datos de ensayos de equivalencia se basa típicamente en la comparación de intervalos de confianza indirectos que requiere la especificación de los límites de equivalencia. La equivalencia se demuestra cuando el intervalo de confianza para la métrica seleccionada del efecto del tratamiento cae completamente dentro de los límites de equivalencia inferior y superior. Si se utiliza un enfoque de valor p (p -value), entonces los valores de p deben calcularse sobre la base del procedimiento de dos Ensayos Unilaterales (Two One-sided Test-TOST), probando simultáneamente las hipótesis nulas de inferioridad y superioridad. Al usar el procedimiento TOST, la equivalencia se demuestra cuando los valores p obtenidos son menores que el nivel de significación utilizado.

7.4.3. Población de estudio

Con el fin de detectar diferencias entre el MBC y el MBR, los ensayos clínicos deben realizarse en una población sensible apropiada de pacientes usando desenlaces que sean sensibles a la detección de diferencias clínicamente significativas en la indicación evaluada. Se debe proporcionar la razón de ser de la población seleccionada. En general, una población homogénea de pacientes (por ejemplo, con la(s) misma(s) línea(s) de terapia, gravedad o misma etapa de progresión de la enfermedad) minimizaría la variabilidad entre pacientes y por lo tanto aumentaría la probabilidad de detectar diferencias, si existieran. Pacientes que no han recibido tratamiento previo (por ejemplo, en la primera línea de terapia) son considerados más homogéneos que los pacientes que han recibido previamente varias líneas de terapia. Para validar el efecto del MBR y la sensibilidad del estudio en la población seleccionada se deben usar datos históricos para justificar la selección de la población de estudio y los márgenes de equivalencia. Esto puede generalmente establecerse mediante un metanálisis o una revisión sistemática.

Estudios clínicos en poblaciones no autorizadas (por ejemplo, línea de terapia, terapia combinada severidad de enfermedad, indicación aprobada en una pero no en todas las agencias sanitarias) pueden ser aceptables para demostrar “diferencias que no son clínicamente significativas” para un MBC.

7.4.4. Desenlace primario

Se deben seleccionar desenlaces clínicamente relevantes y sensibles en una población sensible para mejorar la detección de potenciales diferencias. En general, los resultados clínicos, resultados subrogados o una combinación de ambos pueden usarse como desenlaces primarios en ensayos con el MBC. Se pueden emplear los mismos desenlaces del producto pionero debido a que generalmente se dispone de un amplio volumen de datos históricos de dominio público para establecer el margen de equivalencia y calcular el tamaño de muestra. Los desenlaces del estudio pueden ser diferentes de aquellos recomendados tradicionalmente o diferentes de aquellos recomendados por las guías de los estudios para los productos pioneros, en cuanto a que estos desenlaces pueden no ser considerados como los más sensibles para la detección de diferencias clínicamente significativas en el entorno del estudio equivalente. Un desenlace subrogado puede usarse como desenlace primario cuando la subrogación al resultado clínico está bien establecida o generalmente aceptada.

La elección del desenlace del estudio siempre debe estar científicamente justificada. Los desenlaces más sensibles podrían utilizarse como desenlaces secundarios para el producto pionero, desenlaces primarios o secundarios para los productos pioneros a diferentes puntos temporales de análisis y/o nuevos desenlaces subrogados. Por ejemplo, se recomienda la tasa de respuesta global (ORR) o la tasa de respuestas completas (CR) como desenlaces para los estudios de eficacia clínica de MBC en oncología, porque estos desenlaces pueden ser más sensibles y están relacionados con el tiempo. Sin embargo, si se considera que la supervivencia libre de progresión (que es uno de los desenlaces que se utiliza con frecuencia para evaluar productos pioneros) es más sensible que el ORR, se puede preferir esta opción.

Cuando los desenlaces primarios de eficacia que se utilizaron para el MBR no se pueden utilizar para el MBC, es aconsejable incluir algunos desenlaces comunes como desenlaces secundarios para facilitar las comparaciones entre el MBC y el MBR. El papel de estos desenlaces secundarios en la interpretación general de los resultados del estudio debe definirse claramente, en particular en cuanto a si los desenlaces secundarios se utilizan para apoyar o confirmar la equivalencia o similitud.

El Invima y otras ARN pueden no estar siempre de acuerdo en la elección de los desenlaces para el estudio. Para un fabricante de MBC con un programa de desarrollo global que es guiado o requerido por varias ARN para cumplir con los requisitos locales de la práctica regulatoria o clínica, puede ser posible especificar con anterioridad diferentes desenlaces del estudio primario con el poder estadístico en el mismo ensayo para cumplir con diversos requisitos regulatorios.

7.4.5. Consideraciones estadísticas para el diseño y el análisis de los estudios de equivalencia y no inferioridad de los MBC

Como se ha señalado anteriormente, los estudios de equivalencia o no inferioridad podrían ser aceptables para comparar la eficacia y la seguridad del MBC y el MBR. La elección del diseño de los estudios clínicos dependerá del producto en cuestión, su uso previsto, la prevalencia de la enfermedad y la población destinataria. En el protocolo del estudio, debe definirse claramente y justificarse el diseño específico seleccionado. Los aspectos estadísticos que intervienen en el diseño, el análisis y la interpretación de los estudios de equivalencia y no inferioridad son complejos y a menudo muy sutiles.

Esta sección tiene por objeto recalcar la importancia de los puntos que se deben tener en cuenta en el diseño y el análisis de los estudios de equivalencia y no inferioridad, sin proporcionar una perspectiva general completa de todas las consideraciones estadísticas. En particular, es esencial tener un adecuado conocimiento en materia de intervalos de confianza estadísticos y su aplicación a los estudios clínicos de equivalencia y no inferioridad.

Independientemente del diseño seleccionado para el estudio, se debe especificar un margen de comparabilidad durante el diseño y documentarlo claramente en el protocolo. En los estudios de equivalencia, es preciso establecer tanto un margen inferior y como un margen superior de equivalencia, mientras que en los estudios de no inferioridad solo se requiere un margen. La selección de un determinado margen debe considerarse cuidadosamente y justificarse tanto estadística como clínicamente. Se deben aportar datos probatorios adecuados de la magnitud del efecto del MBR para sustentar el margen propuesto. Para determinar el margen de comparabilidad, tanto en cuanto al criterio de valoración elegido como en cuanto a la población estudiada, también se deben tener en cuenta el valor y la variabilidad de la magnitud del efecto del MBR provenientes de estudios anteriores. Se debe garantizar razonablemente que, si existe una diferencia entre el MBR y el MBC, el estudio será capaz de mostrarla (lo que se denomina “sensibilidad del análisis”).

El análisis estadístico, tanto de los diseños de equivalencia como de los diseños de no inferioridad, en general se basa en el empleo de intervalos de confianza bilaterales (normalmente de 90%) para establecer la diferencia entre los tratamientos. En los estudios de equivalencia, esta se demuestra cuando todo el intervalo de confianza está comprendido entre el margen de equivalencia inferior y el superior. Las evaluaciones de no inferioridad son unilaterales y la inferencia estadística se basa solo en el límite de confianza inferior. Por ejemplo, si se define un margen inferior, la no inferioridad se demuestra cuando el límite inferior del intervalo de confianza está por encima del margen de no inferioridad. El análisis de los estudios de no inferioridad también puede basarse en un intervalo de confianza unilateral de 95%.

En el protocolo de estudio, se deben facilitar detalles de los cálculos del tamaño de la muestra. También debe explicarse claramente la base de las estimaciones de cualquier cantidad utilizada en el cálculo del tamaño de la muestra, estimaciones que generalmente se basarán en los resultados de estudios anteriores sobre el MBR o en la bibliografía publicada. Ya que las fórmulas para los cálculos del tamaño de la muestra son algo diferentes según se trate de estudios de equivalencia o estudios de no inferioridad, y los estudios bilaterales de equivalencia suelen requerir una muestra de mayor tamaño que los estudios unilaterales de no inferioridad, los cálculos del tamaño de la muestra se deben basar en métodos específicamente diseñados para estudios de equivalencia o no inferioridad. Cuando se calcula el tamaño de la muestra en estos estudios, generalmente se supone que no hay ninguna diferencia entre el MBC y el MBR. Un estudio de equivalencia podría tener una potencia estadística inadecuada si la diferencia real no fuera igual a cero. De manera análoga, una prueba de no inferioridad podría tener una potencia estadística inadecuada si el MBC fuera realmente menos eficaz que el MBR.

La determinación del tamaño apropiado de la muestra depende de diversos factores, incluidos el tipo de criterio principal de valoración (por ejemplo, binario, cuantitativo, tiempo transcurrido hasta el evento, etc.), el margen de comparabilidad predefinido, la probabilidad de un error de tipo I (rechazo de la hipótesis nula cuando esta es verdadera) y la probabilidad de un error de tipo II (aceptación de la hipótesis nula cuando esta es falsa). Si se mantiene una baja probabilidad de un error de tipo II, se incrementa la capacidad del estudio para mostrar la equivalencia o la no inferioridad del MBC en relación con el MBR. Al determinar el tamaño de la muestra también se deben tener en cuenta las tasas previstas de abandonos o exclusiones de pacientes.

7.4.6. Ventajas y desventajas de los diseños de equivalencia y no inferioridad para la evaluación de los MBC

Un estudio de equivalencia está diseñado para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas entre el MBC y el MBR. En caso de que sean requeridos estudios clínicos comparativos, el diseño de equivalencia es el más apropiado para confirmar que el MBC es equivalente al MBR conforme al principio de similitud, ya que un estudio de no inferioridad no excluye la posibilidad de que el MBC se muestre estadísticamente y clínicamente superior al MBR, lo que contradice el principio de similitud.

Un ensayo clínico de no inferioridad es aquel que tiene como objetivo primario demostrar que la respuesta del producto sujeto a investigación no es clínicamente inferior a la obtenida con el comparador dentro de un margen especificado previamente.

El siguiente cuadro destaca las ventajas y las desventajas de cada diseño.

DISEÑO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Equivalencia	La demostración de la equivalencia proporciona una justificación sólida en otras indicaciones del MBR** La experiencia actual en la autorización de comercialización de MBC se basa en estudios de equivalencia.	Para obtener la misma potencia estadística, el estudio de equivalencia suele requerir una muestra de mayor tamaño que un estudio de no inferioridad. El hallazgo de una eficacia superior conduciría al fracaso del estudio de equivalencia. No habría ninguna posibilidad de mostrar que la superioridad observada no es clínicamente pertinente. Sin embargo, podría existir aún la opción de una solicitud independiente sujeta a la exigencia de estudios adicionales.
No inferioridad	El estudio de no inferioridad requiere un tamaño de muestra más pequeño para obtener la misma potencia estadística que un estudio de equivalencia. El hallazgo de una eficacia superior del MBC en comparación con el MBR no conduciría al fracaso de un estudio de no inferioridad, a condición de que se pueda demostrar que la superioridad observada no es clínicamente pertinente.	Es difícil justificar a posteriori que el hallazgo de una eficacia estadísticamente superior no es clínicamente pertinente. Si se determinara que la superioridad observada no es clínicamente pertinente, el MBC no se consideraría similar al MBR y se debería desarrollar como un producto independiente. En todos los casos, sería preciso demostrar que la eficacia superior del MBC no se asocia con una mayor presencia de efectos adversos si el MBC se prescribe con la misma dosificación que el MBR. La demostración de no inferioridad no proporciona una justificación sólida para soportar evidencia de efectividad en otras indicaciones del MBR. Actualmente, no se tiene experiencia en la autorización de comercialización de MBC con base en estudios de no inferioridad.

7.5. Seguridad

La evaluación tanto de la eficacia como la seguridad del MBC, debe considerar la evidencia global disponible en los términos establecidos por el artículo 10 del Decreto 1782 de 2014.

7.6. Inmunogenicidad

Para la evaluación de la inmunogenicidad se aplicará la Guía de Evaluación Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos, establecida mediante la Resolución 4490 de 2016, modificada por la Resolución 0553 de 2017, expedida por este Ministerio.

7.7. Extrapolación de los datos de eficacia y seguridad a otras indicaciones clínicas

Según lo establecido en el artículo 4° del Decreto 1782 de 2014, la aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Para extrapolar las indicaciones del MBR al MBC no serán requeridos estudios clínicos comparativos, en cada indicación autorizada para el MBR. Esto cuando se haya realizado el ejercicio de comparabilidad en las fases necesarias para resolver las preguntas sobre el efecto de las diferencias (si las hubiere) en la seguridad y la eficacia del MBC, respecto al MBR. En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar. Es decir, que aquellos medicamentos con la misma Denominación Común Internacional compartirán las mismas indicaciones.

8. FARMACOVIGILANCIA

De manera análoga a lo que ocurre con la mayor parte de los medicamentos biológicos, los datos de los estudios clínicos previos a la autorización suelen ser demasiado limitados para detectar todos los posibles efectos no deseados de un MBC. En particular, es poco probable que se observen acontecimientos adversos infrecuentes en las reducidas poblaciones en las que se lleva a cabo el estudio clínico del MBC. Por consiguiente, durante la fase posterior a la comercialización, es necesaria una vigilancia minuciosa suplementaria de la seguridad clínica de estos productos para todas las indicaciones aprobadas, y una evaluación continua de los beneficios y los riesgos.

Cualquier actividad de vigilancia específica en materia de seguridad exigida para el MBR se debe incorporar al plan de farmacovigilancia del MBC.

Una vez se apruebe la comercialización de un MBC se debe implementar un plan de gestión de riesgo. Dicho plan de gestión de riesgo deberá permitir la optimización del perfil de efectividad y seguridad (beneficios/eventos adversos) del tratamiento en la práctica clínica habitual, considerando la información derivada de todas las fases de desarrollo del medicamento y la evidencia global.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica - Red PARF / Organización Panamericana de la Salud, Grupo de Trabajo de Productos Biotecnológicos. Washington D C, 2011. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares (PBS). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19941es/s19941es.pdf>
- World Health Organization, Expert Committee On Biological Standardization. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biologic products.

ucts (SBPs). Ginebra, 17 al 21 de octubre de 2016. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/mAb_SBP_GL-ECBS_review_adoption-2016.10.26-11.7post_ECBS-Clean_Version.pdf?ua=1

- Guía de la OMS para la evaluación de productos similares bioterapéuticos de 2009.

(C. F.).

MINISTERIO DE MINAS Y ENERGÍA

RESOLUCIONES

RESOLUCIÓN NÚMERO 4-0801 DE 2019

(noviembre 6)

por la cual se establece el Ingreso al Productor de la gasolina motor corriente y del ACPM que regirá a partir del 7 de noviembre de 2019.

El Ministro de Hacienda y Crédito Público y la Ministra de Minas y Energía, en uso de sus facultades legales, en especial las conferidas en las leyes 26 de 1989 y 1955 de 2019, y

CONSIDERANDO:

Que el artículo 1° de la Ley 26 de 1989 dispone que el Gobierno podrá determinar horarios, precios, márgenes de comercialización, calidad y otros aspectos que influyen en la mejor prestación del servicio público de distribución de combustibles líquidos derivados del petróleo.

Que el artículo 35 de la Ley 1955 de 2019, dispuso que corresponde a los Ministerios de Hacienda y Crédito Público y de Minas y Energía, o la entidad delegada, establecer la metodología de cálculo del valor del ingreso al productor de los combustibles líquidos y biocombustibles, así como las tarifas y márgenes asociados a la remuneración de toda la cadena de transporte, logística, comercialización y distribución de dichos combustibles que hacen parte del mercado regulado.

Que mediante la Resolución 18 1602 de 2011, modificada por la Resolución 18 1493 de 2012, el Ministerio de Minas y Energía estableció el procedimiento para el cálculo del ingreso al productor de la gasolina motor corriente.

Que mediante la Resolución 18 1491 de 2012 el Ministerio de Minas y Energía definió el procedimiento para el cálculo del ingreso al productor del ACPM para uso en motores diésel.

Que mediante la Resolución 4 1281 de 2016, modificada por la resolución 4 0079 de 2018, el Ministerio de Minas y Energía estableció la estructura de precios de la gasolina motor corriente, gasolina motor corriente oxigenada, ACPM y ACPM mezclado con biocombustibles para uso en motores diésel, mediante definiciones que incluyen el ingreso al productor del combustible y del biocombustible, según corresponda, tarifa de transporte de combustibles por poliductos, los márgenes de distribución mayorista y minorista, entre otros componentes.

Que mediante Resolución 4 0730 de 2019 los Ministerios de Agricultura y Desarrollo Rural, de Minas y Energía y de Ambiente y Desarrollo Sostenible establecieron el nivel de mezcla obligatoria de biocombustible para uso en motores diésel.

Que se requiere fijar, a 7 de noviembre de 2019, un valor de ingreso al productor de la gasolina motor corriente y del ACPM, que establezca una señal de precio idónea para los productores, refinadores e importadores de combustibles, que propenda por la prestación continua del servicio público, al crear los incentivos económicos adecuados que reconozcan el costo de oportunidad de distribuir su producto en el país.

Que la presente resolución se expide de conformidad con los lineamientos obtenidos de la metodología establecida por el Ministerio de Minas y Energía para fijar el ingreso al productor de la gasolina motor corriente y del ACPM, con base en dichos actos administrativos.

Que en mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. Fijar el Ingreso al Productor del combustible fósil previsto en la estructura de precios de la gasolina motor corriente, en cinco mil seiscientos dieciséis pesos con seis centavos (\$5.616,06) Moneda corriente por galón.

La modificación en el nivel de mezclas con alcohol carburante no modificará el ingreso al productor fijado por medio de este artículo para la gasolina motor corriente en todas las zonas del país.

Artículo 2°. Fijar el Ingreso al Productor del combustible fósil previsto en la estructura de precios del ACPM, en cinco mil novecientos once pesos con ochenta y cinco centavos (\$5.911,85) Moneda corriente por galón.

La modificación en el nivel de mezclas con biocombustible para uso en motores diésel, no modificará el ingreso al productor fijado por medio de este artículo para el ACPM en todas las zonas del país.