

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

REPUBLICA DE COLOMBIA



Versión 23-05-2012

**COMENTARIOS AL PROYECTO DE DECRETO POR EL CUAL “SE
REGLAMENTA EL PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN DE SOLICITUDES DE
REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO Y
BIOTECNOLÓGICO.**

**ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
SOCIEDADES CIENTÍFICAS
PACIENTES COLOMBIA**

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

()

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el procedimiento de evaluación de solicitudes de registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones.

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

En ejercicio de sus atribuciones constitucionales, en especial las conferidas por el numeral 11 del artículo 189 de la Constitución Política y en desarrollo de los artículos 245 de la Ley 100 de 1993 y 89 de la Ley 1438 del 2011

Considerando:

Que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA tiene como función controlar, **garantizar** y vigilar la calidad, **eficacia** y seguridad de los productos establecidos en el artículo 245 de la Ley 100 de 1993, entre los que se encuentran los medicamentos, durante las actividades asociadas a los procesos de importación, producción, comercialización, acondicionamiento y uso.

Que el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011 establece que el INVIMA garantizará la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos, insumos y dispositivos médicos que se comercialicen en el país de acuerdo con los estándares internacionales de calidad, reglamentación que hará el Gobierno Nacional.

Que el párrafo transitorio del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011 establece que el Gobierno Nacional expedirá la reglamentación para la aprobación de productos biológicos y biotecnológicos.

Que el Convenio sobre la Diversidad Biológica de Naciones Unidas de 1992, y la Decisión Andina 391 establecen las disposiciones y marco normativo de acceso a recursos genéticos para, entre otros objetivos, garantizar la conservación de la diversidad biológica, la utilización sostenible de sus componentes.

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

Que el literal b del Artículo 34 de la Ley 1122 de 2007 establece que corresponde al INVIMA la definición de una identificación de los medicamentos en cualquier parte de la cadena de distribución, mediante una tecnología de señalización. Como el objeto de esta consideración es garantizar la trazabilidad, es indispensable entre otros asuntos definir si la tecnología biológica es innovador o similar, por lo que no es suficiente definirlos como “medicamento de referencia” y “sucesor”, es absolutamente necesario en la definiciones establecer cuando un medicamento es innovador y cuando es biosimilar, a manera de ejemplo la identificación que le permita al usuario saber si el medicamento que recibe es un innovador debería tener las letras BI (Biológico Innovador) y BS (Biológico Similar).

Que los medicamentos de origen biológico comprenden una amplia variedad de medicamentos cuyo perfil de eficacia, seguridad y calidad dependen del material biológico de origen, la complejidad de su estructura y sus procesos de obtención y producción a escala industrial. En el documento de comparación que se encuentra disponible en la web del Ministerio de Salud se argumenta esta consideración de la siguiente manera: “Se incluyen en los considerandos los elementos del enfoque y perspectiva del decreto: garantizar calidad, eficacia y seguridad, incluyendo elementos de armonización internacional coherente con el marco normativo nacional, reduciendo la variabilidad en las decisiones y las potenciales barreras a la competencia. Anuncia que el tipo de información necesaria para demostrar calidad, seguridad y eficacia será una función de la complejidad, origen y de las características del proceso de industrialización del medicamento.” (negritas y subraya fuera de texto). Esto es evidentemente contradictorio ya que la “variabilidad de las decisiones” no se verá reducida; por el contrario, las decisiones se darán precisamente en condiciones de una alta variabilidad ya que de acuerdo a lo establecido en el artículo 4º no se dispone explícitamente que las características allí establecidas son demostradas y obtenidas a partir de los estudios preclínicos y clínicos de todos y cada uno de los medicamentos biológicos que solicitan el registro.

Que los desarrollos científicos y tecnológicos asociados a su producción, al igual que las técnicas analíticas de caracterización avanzan de manera acelerada y su incorporación a la normatividad contribuye a las autoridades sanitarias a maximizar su capacidad de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos autorizados. Si esto es así, ¿por qué entonces no se exige a todos los solicitantes de registro las mismas condiciones independientemente si es un innovador o un “sucesor” (biosimilar), especialmente en lo referido a los propios estudios preclínicos y clínicos y los ejercicios de comparabilidad?. Contar con los estudios y la comparabilidad es la única garantía para los pacientes de que el producto que le aplican es seguro y eficaz.

Que todos los medicamentos de origen biológico utilizados en el país, cualquiera sea su fuente, deben ofrecer igual garantía de calidad, seguridad y eficacia. Para lograrlo hay que exigir a cada uno de ellos sus propios estudios preclínicos y clínicos, y los ejercicios de comparabilidad entre el Biológico innovador y el biológico similar máxime cuando el Decreto debe guardar coherencia normativa evitando ambigüedades. En considerando anterior se manifiesta que su “perfil de eficacia, seguridad y calidad dependen del material biológico de origen, la complejidad de su estructura y sus procesos de obtención y producción a escala industrial”; lo que precisamente hace que cada producto sea único así su estructura sea similar y/o su material biológico sea similar. (Negritas y Subrayas fuera de texto). Por esto mismo es indispensable que se incluyan en el Decreto las definiciones referidas a medicamento biológico innovador y medicamento biológico biosimilar.

Que con el objeto de establecer dicha garantía, el acervo de información necesario y el método científico utilizado se corresponde con el grado de complejidad de la estructura del medicamento, su proceso de producción y la evidencia disponible. Entonces todos los medicamentos del mismo grado de

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

complejidad de la estructura del medicamento deben allegar el mismo conjunto de información de seguridad, eficacia y calidad independientemente si son de primera o segunda entrada, más aún cuando en general son producidos a partir de procesos diferentes y que por lo tanto tienen evidencia científica individual para su perfil de seguridad y eficacia.

Esto incluye los estudios preclínicos y clínicos propios y comparativos en cada indicación al biológico innovador, donde demuestre su similaridad para seguridad del paciente.

Que en consecuencia de lo anterior, los interesados dispondrán de procesos ~~alternativos~~ El término "alternativos" es dubitativo debe eliminarse de evaluación, así: todos los medicamentos biológicos lo activarán aportando un conjunto imprescindible de información de seguridad, eficacia y calidad la cual será evaluada con criterios explícitos; aquellos de primera entrada al país la completarán con estudios y ensayos clínicos y preclínicos propios. Los de segunda entrada o sucesores ~~podrán~~ El término "podrán" es dubitativo debe eliminarse ~~optar~~ deberán allegar estudios propios y completos de un ejercicio de la comparación entre el medicamento objeto de la solicitud y ~~uno de referencia~~ el producto biotecnológico innovador para mostrar que son similares en su perfil de seguridad y eficacia. No es posible la diferencia a que el medicamento "de segunda entrada o sucesores" no tenga que entregar la información completa incluida sus propios estudios preclínicos y clínicos. ¿Esto significa que si el medicamento que solicita el registro y es el que sería de primera entrada en Colombia aún sea un innovador deberá presentar los estudios preclínicos y clínicos propios y el innovador que es de segunda entrada no necesariamente los tiene que presentar? entonces ¿por qué no se unifica el concepto y se les solicita a todos y cada uno de los medicamentos los estudios y ensayos preclínicos y clínicos?

Que con el objeto de reducir al máximo el riesgo y el costo social de realizar ensayos con humanos y seres vivos, y de preservar los principios éticos en su realización cuando ellos sean necesarios, los principios éticos son **SIEMPRE** necesarios en los ensayos con humanos y seres vivos bajo un riguroso protocolo de investigación la sala evaluadora y el propio interesado dispondrán de mecanismos objetivos y transparentes para determinar a priori el proceso para probar la seguridad, eficacia y calidad del medicamento objeto de la solicitud. Esto ya está regulado por normas de rango superior y lo acá establecido es contrario a las mismas ya que no puede dejarse a consideración de las sala evaluadora y del propio interesado el proceso para probar la seguridad, eficacia y calidad del medicamento objeto de la solicitud, esto es del ámbito de la Declaración Universal de los Derechos Humanos. La mejor manera de reducir al máximo "los riesgos y el costo social" es homologar los procesos bajo las más exigentes normas internacionalmente establecidas. Esto es precisamente lo que puede dar lugar a lo que un juez de la república en fallo de tutela en relación a la calidad de las prótesis PIP ha definido como "afectación a la buena fe" de una paciente ya que ella confió en la calidad y seguridad de un producto que contaba con el registro del Invima.

Que el objetivo de protección de la salud se nutre de la adaptación y adopción de estándares internacionales de calidad armonizados y pertinentes y la promoción del uso adecuado de los medicamentos. Debe exigirse que sean los más altos estándares de calidad armonizados y pertinentes y así mismo dejar explícito en el Decreto cuales son los estándares internacionales con los cuales se referenciaran las acciones de la sala evaluadora.

Que existen estándares y guías internacionales que deben ser considerados en el desarrollo y aplicación de la regulación del alcance de este decreto con el fin de

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

contar con una regulación armonizada y coherente con la normatividad nacional. Si ya se sabe que existen unos estándares y guías internacionales ¿por qué no se hacen explícitos de una vez?

Que por su costo y perfil de riesgo es indispensable establecer estrategias para la trazabilidad en toda la cadena de comercialización, incluida la disposición de residuos, aprovechando la disponibilidad de tecnologías de punta. La primera estrategia debe ser precisamente construir este marco normativo con la mayor claridad posible, y por ello se hace necesario que la definiciones incluyan los que es un medicamento innovador y uno biosimilar y se identifiquen de manera clara especialmente para los pacientes y todos los involucrados en la cadena de distribución.

En mérito de lo expuesto,

DECRETA:

Artículo 1. Ámbito de aplicación. Adiciónese al ámbito de aplicación establecido en el Artículo 1 del Decreto 677 de 1995, los medicamentos de origen biológico para uso humano.

Se exceptúan los medicamentos magistrales obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos no destinados a producción industrial, en lo relativo al régimen de registro sanitario y a la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, los cuales serán reglamentados por el Ministerio de Salud y Protección Social; entre tanto se aplicarán las Buenas Prácticas de Elaboración. ¿Bajo que norma jurídica y técnica se establecen las Buenas Prácticas de Elaboración? Si estas normas existen deben dejarse explicitadas en el Decreto, si no existen debe dejarse claro que se reglamentarán y en cuanto tiempo para poder generar el principio de transitoriedad.

En lo relacionado con la donación y obtención de los componentes anatómicos (células, tejidos o líquidos orgánicos) utilizados como materia prima o insumo destinados a la producción industrial de medicamentos de origen biológico se deberá cumplir con las disposiciones contenidas en la normatividad vigente.

Para la entrada o salida de insumos o materia prima, incluidos los componentes anatómicos, que contengan material genérico de organismos vivos, deben cumplir con la normatividad nacional e internacional vigente.

El Ministerio de Salud y Protección Social reglamentará la información abreviada requerida para evaluar la seguridad, calidad y eficacia de los alérgenos importados como Medicamentos Vitales No Disponibles considerando las normas y estándares internacionales. Cuándo, se debe definir el término de la transitoriedad y los estándares internacionales que se tendrán en cuenta.

I. Definiciones

Artículo 2. Adiciónese al artículo 2 del Decreto 677 de 1995, las siguientes definiciones:

“Medicamentos de Origen Biológico: Son productos obtenidos a partir de organismos vivos o partes de estos o de sus tejidos, como virus, sueros, toxinas, antitoxinas, sangre, componentes derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, entre otros. Las fuentes y métodos de producción comprenden pero no se limitan al cultivo de células, cultivos de microorganismos, extracción a partir de tejidos o fluidos biológicos, técnicas de ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma,

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

propagación de microorganismos de embriones o animales, entre otros. Los medicamentos de origen biológico incluyen, entre otras, las siguientes categorías:

- a) **Medicamentos de Origen biotecnológico:** son productos cuyo ingrediente farmacéutico activo se ha obtenido mediante el empleo de microorganismos o células vivas por la tecnología del ADN recombinante y/o técnicas de hibridoma, entre otros.
- b) **Medicamento hemoderivado:** medicamento con base en constituyentes sanguíneos preparados industrialmente. Comprenden, entre otros, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.
- c) **Medicamentos Inmunológicos:** productos de origen biológico/biotecnológico, cuya farmacodinamia contempla la modulación del sistema inmune del individuo a quien es administrado. Incluyen, entre

otros, los siguientes medicamentos:

- **Suero Inmune:** Hemoderivado sérico utilizado para la inducción de inmunidad pasiva.
 - **Vacunas:** preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en humanos una inmunidad activa y específica contra un agente infeccioso, sus toxinas o los antígenos elaborados por éste. Estas preparaciones incluyen, las vacunas basadas en microorganismos atenuados, fracciones de microorganismos atenuados ó productos de microorganismos generados mediante procesos biotecnológicos.
 - **Toxinas/Toxoide:** agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad o en terapéutica como inmunomodulador. Pueden ser clasificados en la definición de vacunas del apartado anterior.
 - **Producto Alergénico:** todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica adquirida de una respuesta inmunológica a un agente alergizante.
 - **Vacunas de alérgenos individualizadas:** son las preparadas con agentes alergénicos identificados como responsables de la respuesta de hipersensibilidad inmediata (alergia), que a concentraciones/diluciones específicas y con base en la prescripción facultativa para un paciente, buscan desensibilizar al individuo y limitar su patología alérgica.
 - **Citoquinas:** medicamentos cuyo ingrediente farmacéutico activo es un producto soluble que media la comunicación intercelular y que favorece los procesos y funciones, para el control de algunas enfermedades. Se incluyen en este grupo los interferones y factores estimuladores de colonias, entre otros.
 - **Enzimas terapéuticas:** el activo de estas formulaciones es una enzima, cuya administración pretende la activación o supresión de un proceso metabólico.
- d) **Hormonas:** preparaciones cuyo ingrediente farmacéutico activo es un mensajero químico, cuya actividad es participar en las funciones de una célula, un tejido ó un órgano particular.
- e) **Medicamentos de terapia avanzada:** son cualquiera de los siguientes productos para uso humano:
- **Medicamento para terapia génica:** un medicamento biológico que

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

incluye un principio activo que contiene un ácido nucléico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica; su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucléico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

- **Medicamento de terapia celular somática:** medicamento biológico que contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante; se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o

diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

- **Producto de Ingeniería de Tejidos o producto de ingeniería tisular:** aquel que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y que se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Inmunogenicidad: capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria (por ejemplo: desarrollo de anticuerpos específicos, respuesta de los linfocitos T, reacciones de tipo alérgica o anafiláctica).

Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos de Origen Biológico: conjunto de normas, procesos y procedimientos de carácter técnico definido por el Ministerio de Salud y Protección Social, **de acuerdo y armonizados a los más altos estándares y guías internacionales** con el fin de garantizar la calidad y seguridad en la elaboración de medicamentos de origen biológico en todas sus etapas de producción (banco de células y tejidos, ingrediente farmacéutico activo, producto a granel y producto terminado).

Ejercicio de comparabilidad: proceso secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre un medicamento de origen biológico que solicita el registro y aquel de referencia. **Esto da lugar a que se pueda comparar con uno inferior ya que no necesariamente el de referencia es el de primera entrada o el innovador** La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad.

Estudio de estabilidad a largo plazo o envejecimiento natural: procedimiento técnico experimental diseñado con el fin de establecer el tiempo de vida útil definitivo de un medicamento de origen biológico para uso en humanos. Se efectúa almacenando los medicamentos en condiciones similares a las que estarían sometidos durante todo el período de comercialización y utilización en

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

condiciones normales de almacenamiento. Estos estudios se deben desarrollar durante un período igual al tiempo de vida útil solicitado.

Farmacoepidemiología: disciplina que estudia el impacto del uso de los medicamentos en poblaciones humanas, utilizando para ello el método epidemiológico.

Ingrediente Farmacéutico Activo: principio Activo.

Medicamento de referencia: en el marco de un ejercicio de comparabilidad, y de este decreto, es el medicamento de origen biológico cuyo registro sanitario haya sido autorizado con base en la información propia de calidad, seguridad y eficacia, por la Agencia Sanitaria Nacional u otra Agencia Sanitaria **se debe definir cuales agencias sanitarias** a condición que ésta última cuente con un marco normativo consolidado, principios bien establecidos y con una experiencia considerable en la evaluación de medicamentos de origen biológico y procesos de

farmacovigilancia. **Todo esto es subjetivo.** El término no se refiere a patrones de medición como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia. **Esta aclaración es innecesaria ya que todo lo anterior son estándares de referencia en si mismos.**

Se deben considerar las definiciones de agencias internacionales como las de la EMA, la FDA, y la OMS, están ya han sido internacionalmente aceptadas, de hecho Colombia en el Decreto 677 de 1995 ya las había considerado y enunciado, deben considerarse las mismas y adicionar aquellas que cumplan con los mismos estándares de exigencia que las ya aceptadas en normativa anterior.

Medicamento de origen biológico sucesor: medicamento de ingreso posterior a un medicamento de origen biológico de primera entrada aprobado por el INVIMA con base en la información propia de calidad, seguridad y eficacia **basada en sus propios estudios clínicos y en ejercicios de comparabilidad en cada indicación solicitada para registro con el biológico innovador.** Esta definición no permiten garantizar los criterios de seguridad, calidad y eficacia, ya que como está planteada, un medicamento sucesor puede ser aquel que se registra después de que ha ingresado uno anterior independientemente si es o no un medicamento innovador es decir que pudiera ser el sucesor de mejor calidad, seguridad y eficacia que el de primer registro y quedar como de "segunda clase", lo cual desmotivaría la inclusión en Colombia de las innovaciones tecnológicas, llevando con ello a perdida de oportunidades terapéuticas a los pacientes.

Plan de Gestión de Riesgos de Medicamentos de Origen Biológico: descripción detallada del sistema de gestión de riesgos orientada a alcanzar metas y objetivos específicos para reducir al mínimo los riesgos conocidos de los medicamentos preservando sus beneficios. Se aplica a todas las fases de desarrollo del medicamento.

Registro Centralizado de Pacientes: base de datos confidencial de los pacientes a los cuales se les prescribe y suministra medicamentos de origen biológico para fines de vigilancia epidemiológica y sanitaria, administrada por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Sistema de Gestión de Riesgos: conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir o reducir al mínimo los riesgos relativos a un medicamento, incluida la evaluación de la efectividad de dichas actividades e intervenciones.

Artículo 3. Buenas Prácticas de Manufactura de los Medicamentos de Origen Biológico. El Ministerio de Salud y Protección Social adopta las Buenas

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

Prácticas de Manufactura de Medicamentos de Origen Biológico de la Organización Mundial de la Salud en su versión vigente **y ajustada a las actualizaciones que esta entidad realice.**

II. Evaluación de la solicitud de registro sanitario

Artículo 4. Registro sanitario de los medicamentos de origen biológico. Los medicamentos de origen biológico requieren registro sanitario expedido por el INVIMA para su producción, importación, exportación, procesamiento, envase, empaque, expendio, comercialización y acondicionamiento, de acuerdo con las normas establecidas en el presente Decreto y las normas vigentes.

El trámite de registro sanitario se iniciará una vez la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA haya evaluado y conceptuado de manera favorable sobre la utilidad, conveniencia y seguridad del medicamento objeto de la solicitud tomando en cuenta la evidencia global de su seguridad y eficacia, la complejidad de su estructura, su configuración y composición, las características de su proceso de producción y su relevancia clínica y farmacoepidemiológica.

Parágrafo. La información requerida deberá dar cuenta **con base en los estudios preclínicos y clínicos propios** de las siguientes características del medicamento objeto de solicitud:

- a) Eficacia.
- b) Seguridad.
- c) Dosificación.
- d) Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias.
- e) Relación beneficio-riesgo.
- f) Toxicidad.
- g) Inmunogenicidad **en humanos**
- h) Farmacocinética.
- i) Condiciones de comercialización, y
- j) Restricciones especiales.

Artículo 5. Información requerida para iniciar la evaluación de la solicitud de registro sanitario de los medicamentos de origen biológico. Para dar inicio a la evaluación de la solicitud de registro sanitario el solicitante deberá presentar a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA la siguiente información imprescindible referida al medicamento objeto de la solicitud:

- a) Descripción detallada del proceso y lugar de producción.
- b) Pruebas de identidad biológica.
- c) Pruebas de caracterización de propiedades fisicoquímicas.
- d) Evaluación de la actividad biológica.
- e) Pruebas de caracterización de propiedades inmunoquímicas.
- f) Evaluación de la pureza del producto.
- g) Plan **propio** de gestión de riesgo atendiendo a las guías y estándares establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social y de acuerdo a las distintas categorías de medicamentos de origen biológico.
Definir qué guías y estándares internacionales tendrá en cuenta el Ministerio de Salud y Protección Social.

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

- h) Pruebas de estabilidad atendiendo a las guías y estándares establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social. **Y definidas en este Decreto.**
- i) Pruebas de inmunogenicidad **en humanos**, según la caracterización y complejidad molecular de su principio activo y atendiendo a las guías y estándares establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social. **Y definidas en este Decreto.**

Si el medicamento es de “primera entrada” o de “referencia” se establece en articulado anterior que debe presentar los estudios preclínicos y clínicos, y ya en este artículo no se consideran “información imprescindible”, esto es lo que sucede cuando se pretende estratificar productos de primer y segundo nivel y cuando no se tienen unas definiciones inciertas y vacilantes

Artículo 6. Criterios para la evaluación de la información de inicio de la evaluación de la solicitud de registro sanitario. Para efectos de evaluar la información de la que trata el Artículo 5 del presente Decreto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, considerará los siguientes criterios, respecto del Medicamento de Origen Biológico objeto de la solicitud; en la indicación, forma farmacéutica y vía de administración correspondiente:

- a. Evidencia global:
 - i. Perfil de eficacia y seguridad e información de farmacovigilancia a nivel mundial del medicamento de origen biológico de primera entrada y del medicamento de origen biológico sucesor. objeto de la solicitud; si corresponde. **Los términos de primera y segunda entrada no son internacionalmente aceptados, deben definirse como innovador y biosimilar. Los estudios comparativos deben hacerse siempre entre el innovador y el biosimilar en cada indicación solicitada para registro y no entre un biosimilar y otro biosimilar, esto da lugar a comparaciones en escala descendente en calidad, seguridad y eficiencia. Estos estudios comparativos cabeza a cabeza entre el innovador y el biosimilar se consideran obligatorios en las normas internacionales, si Colombia no asume este nivel de exigencia el día el que el país produzca tecnologías biológicas y biotecnológicas no podrá exportarlas ya que su norma técnica es de inferior exigencia que las internacionalmente aceptadas.**
 - ii. Países en los que está comercializado el medicamento de origen biológico sucesor objeto de la solicitud y el tiempo de comercialización en cada uno de ellos; si corresponde. **El término “si corresponde” que se encuentra en varias partes del decreto es dubitativo y debe eliminarse.**
- b. Complejidad de la estructura, configuración y composición del medicamento biológico objeto de la solicitud y las características de su proceso de producción.
- c. Importancia clínica y farmacoepidemiológica del medicamento de origen biológico objeto de la solicitud.

Parágrafo. Si al evaluar la información imprescindible, indicada en el Artículo 5 siguiendo los criterios mencionados en el presente Artículo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA establezca que no existe evidencia concluyente sobre la seguridad y eficacia del medicamento objeto de la solicitud, de primera entrada o sucesor según corresponda; la Sala exigirá, de manera fundamentada, información complementaria.

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

Artículo 7. De la Información complementaria. La información complementaria de la que trata el artículo anterior se refiere a:

- a) Ejercicio de comparabilidad. **Debe ser parte de la información imprescindible y debe contemplarse en el artículo 5. Los medicamentos Biológicos sucesores deben realizar el ejercicio de comparabilidad en cada indicación solicitada de registro frente al producto Biológico innovador y así demostrar su similitud en seguridad y eficacia para los pacientes.**
- b) Estudios preclínicos en animales y/o cultivos celulares con el medicamento de origen biológico objeto de la solicitud de registro sanitario.
- c) Ensayos clínicos con el medicamento de origen biológico objeto de la solicitud de registro sanitario. **Esto no debe ser información complementaria, sino información imprescindible y por lo tanto debe estar en el artículo 5º, además debe establecerse que los estudios en animales y humanos deben ceñirse a la regulación internacional y nacional referida a la ética de los mismos.**

Artículo 8. La Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA **podrá este término "podrá" no es vinculante, la sala revisora en razón a su mandato legal de garantizar la calidad, seguridad y eficiencia de estos medicamentos debe exigir la pruebas y documentos que considere necesarios a riesgo de someter al Estado a demandas jurídicas, por lo tanto este tipo de términos deben eliminarse del decreto** requerir pruebas clínicas y pre-clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante cuando considere que el desenlace medido en dichas pruebas no es relevante o apropiado.

Artículo 9. Plazo para evaluar la información inicial. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA dispondrá de un plazo de 180 días hábiles para evaluar la información de inicio de la solicitud de registro sanitario indicada en el Artículo 5 del presente Decreto y emitir el concepto correspondiente. Dentro de este plazo podrá solicitar al solicitante que la complemente con alguno o todos los estudios complementarios referidos en el Artículo 7 que le permitan formarse un juicio sobre la utilidad, seguridad y conveniencia del medicamento de origen biológico objeto de la solicitud. El solicitante contará con un término de sesenta (60) días hábiles para aportarla.

Si dentro de este plazo el interesado no allega la información solicitada, se entenderá que desiste de la petición, y en consecuencia, el INVIMA procederá a declarar el abandono de la solicitud.

Parágrafo. Para efectos de inicio del trámite de registro sanitario se definirá la información requerida que deberá ser radicada desde el inicio de la evaluación de solicitud de registro sanitario.

El plazo señalado en el presente artículo se interrumpirá hasta el momento en que el interesado radique la información que le fuere solicitada.

Artículo 10. Manual de evaluación de solicitudes de registro sanitario. El Ministerio de Salud y Protección Social, conjuntamente con la Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA **y las organizaciones de la sociedad civil y de pacientes** elaborará, en ediciones sucesivas, un Manual de Evaluación de Solicitudes de Registro Sanitario para Medicamentos de Origen Biológico.

Las ediciones sucesivas responderán a la priorización de los medicamentos y/o patologías, previamente establecida por el Ministerio de la Salud y Protección Social. Incluirán de manera explícita los parámetros de evaluación de la

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

información solicitada en los artículos 5 y 7 **en razón a que todos los requisitos deben ser imprescindibles debe eliminarse el artículo 7 y consolidarse los requerimientos como imprescindibles todos en el artículo 5º** del presente decreto, de aplicación de los criterios del artículo 6 y los procedimientos estandarizados para la aplicación coherente de los requisitos del registro en consonancia con las guías internacionales pertinentes, ajustadas y adoptadas por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Artículo 11. Recomendación de la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA. Si el resultado de la evaluación de la solicitud es favorable, el interesado procederá a solicitar al INVIMA, de acuerdo a la normatividad vigente, las evaluaciones farmacéutica y legal con el objeto de continuar con el trámite de registro sanitario. Si la recomendación no es favorable, no será procedente solicitar las evaluaciones farmacéutica y legal.

Parágrafo. El solicitante tendrá un plazo no mayor a seis meses para continuar con el trámite del registro.

Artículo 12. Solicitud del registro sanitario con información completa. Preservando los principios éticos de la investigación preclínica y clínica, el interesado podrá solicitar registro sanitario presentando la totalidad de la información establecida en los Artículos 5, 6 y 7, a través de un ejercicio de comparabilidad **cabeza a cabeza con el innovador en cada indicación solicitada para registro** o a través del aporte de estudios propios.

Parágrafo. El INVIMA establecerá los mecanismos que faciliten la consulta y orientación a los interesados sobre el alcance y contenidos de la información requerida para adelantar el ejercicio de comparabilidad o el desarrollo de estudios propios. **Sí se unifica el artículo 7º en el artículo 5º este parágrafo es innecesario.**

Artículo 13. Renovaciones del registro sanitario de medicamentos de origen biológico. Las renovaciones de registro sanitario de medicamentos de origen biológico deberán ser evaluadas por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA y deben surtir el procedimiento descrito en el presente Decreto. **Cuál procedimiento, debe dejarse explícita la ruta completa en relación a resultados de farmacovigilancia, programa de riesgos, etc...**

Artículo 14. Modificaciones de registro sanitario evaluadas por la Sala. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA establecerá las modificaciones de registro sanitario de medicamentos de origen biológico que pudieran afectar la seguridad y eficacia, las cuales deberán ser estudiadas por la misma.

Artículo 15. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA. La Sala Especializada de Medicamentos

Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA se ampliará en 4 miembros.

La ampliación deberá atender a perfiles que incluyan:

- a) Diseño, desarrollo, formulación, producción, control de calidad de medicamentos de origen biológico;
- b) Diseño, desarrollo y formulación, producción, control de calidad de medicamentos de origen biotecnológico;
- c) Biología molecular, biología celular, inmunología o ingeniería genética; y
- d) Manejo clínico, epidemiología clínica y áreas afines.

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

Parágrafo. El Consejo Directivo del INVIMA nombrará los expertos en los que se ampliará la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA, según los requisitos definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social y en concordancia con la normatividad vigente. **Debe garantizarse la presencia de las asociaciones científicas de medicina y afines con el tema y de la academia en las ramas de competencia.**

¿Cuáles son los criterios para ampliar la Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos INVIMA para ampliar de 5 representantes a 9?

Definir si los asesores del Ministerio responsables de la reglamentación del artículo 89 de la Ley 1438 quedarán inhabilitadas para conformar la Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos INVIMA; para evitar conflictos de interés y darle garantía de transparencia al proceso.

Artículo 16. Fortalecimiento institucional. El INVIMA destinará recursos tecnológicos, humanos y financieros para la disposición de las capacidades técnicas requeridas para el cumplimiento de las disposiciones contenidas en el presente Decreto.

Artículo 17. Nomenclatura de los registros sanitarios. Para el registro sanitario de medicamentos de origen biológico para uso humano, se utilizará la nomenclatura vigente establecida por el INVIMA, incluyendo las letras MB antes del número consecutivo del registro. En el caso de Medicamentos de Origen Biotecnológico, se utilizarán las letras MBT. **En la nomenclatura debe registrarse si el medicamento es innovador MBI y si es Biosimilar MBS, esto es parte de la trazabilidad y por ello es indispensable la claridad en las definiciones.**

III. CONTROL DE CALIDAD Y FARMACOVIGILANCIA

Artículo 18. Control de calidad para los medicamentos de origen biológico. El Ministerio de Salud y Protección Social **con la participación de la sociedades médicas, academia y los representantes de las asociaciones de pacientes usuarias de este tipo de tecnología** actualizará y adoptará el Manual de Normas Técnicas de Calidad – Guía Técnica de Análisis para medicamentos de origen biológico, en un plazo no mayor a un año, contado a partir de la entrada en vigencia del presente Decreto.

Artículo 19. Farmacovigilancia. Los titulares de los registros medicamentos de origen biológico deberán implementar un sistema de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa.

Los titulares de registro deberán presentar informes periódicos de seguridad y de seguimiento al uso de estos medicamentos, según lo establecido en la normatividad vigente y cumplir las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia adoptadas por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Los titulares de registro de los medicamentos de origen biológico deberán incorporar la tecnología de trazabilidad que establezca el INVIMA siguiendo los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social.

Observaciones: La farmacovigilancia activa es responsabilidad entre todos los actores involucrados:

- a) **Ministerio de Salud**
- b) **Los titulares del registro**
- c) **INVIMA**

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

d) EPS e IPS (médicos tratantes, profesionales de la salud (enfermeras, químicos farmacéuticos, etc.) relacionados al expendio y aplicación de estos productos.

e) Pacientes a través de la farmacovigilancia comunitaria

Teniendo en cuenta que los productos de origen biológico no pueden ser iguales, solo similares, es imprescindible, que todos los medicamentos de origen biológico (innovadores y sucesores) presenten sus propios estudios pre-clínicos y clínicos que demuestren el perfil de seguridad y los posibles efectos adversos esperados, para luego poder dirimir si lo que está presentando el paciente es responsabilidad del producto y así realizar una farmacovigilancia activa.

Definir en el decreto que los productos de origen biológico no son intercambiables, lo que permitirá, que las EPS no estén cambiando con frecuencia los productos a los pacientes y así poder hacer el seguimiento de la farmacovigilancia activa.

Artículo 20. Registro Centralizado de Pacientes y Uso de Medicamentos de Origen Biológico. El Ministerio de Salud y Protección Social diseñará y administrará una base de datos centralizada de pacientes a los que se administre medicamentos de biológicos y biotecnológicos, preservando la confidencialidad de la información de los individuos; para fines de farmacovigilancia, seguimiento al uso y mejoramiento de la atención en salud.

La base de datos referida a vacunas, sueros antiofídicos y otros medicamentos de origen biológico que determine el Instituto Nacional de Salud, contemplará la inclusión de al menos la información relacionada con identificación y ubicación del paciente y del medicamento administrado.

La base de datos referida a Medicamentos de Origen Biotecnológico contemplará, además de la información anterior, los datos de prescripción, indicación/diagnóstico, seguimiento clínico, eventos adversos y desenlaces.

Parágrafo. Se garantizará la transmisión electrónica de los datos de los que trata el presente artículo, siguiendo el formato y lineamientos que establecerá el Ministerio de Salud y Protección Social.

El Registro Centralizado de Pacientes deberá incluir el seguimiento por nombre comercial y no por principio activo, lo que permitirá que se conozca cuál es el producto responsable de los efectos adversos y/o desenlaces fatales.

Es importante prohibir la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, así evitar que se entreguen productos diferentes y/o una mezcla de innovadores y diferentes sucesores durante el tratamiento del paciente, lo cual dificultaría enormemente el seguimiento de la farmacovigilancia.

Definir si será obligatorio el reporte por parte de los titulares del registro, las EPS e IPS; así como las sanciones a las que se verán expuestas al no cumplir con el reporte.

Cuáles serán los medios de control y vigilancia que el Ministerio de Salud y el INVIMA realizarán a los involucrados en el expendio y aplicación de este tipo de productos.

Cuál sería el medio de difusión que usará el Ministerio para informar a los usuarios el derecho al reporte de la farmacovigilancia comunitaria.

Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 677 de 1995, se reglamenta el régimen del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico para uso humano y se dictan otras disposiciones

Cómo se notificará al usuario los resultados de los hallazgos que reportó al Registro Centralizado de Pacientes.

Artículo 21. Promoción de la investigación de medicamentos de origen biológico. el Ministerio de Salud y Protección Social establecerá los mecanismos para promover convocatorias de financiación de investigación por parte del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS, que propicien el diseño de medicamentos de origen biológico, la investigación pre-clínica, clínica y farmacoepidemiológica y el desarrollo de capacidades tecnológicas analíticas, considerando las prioridades en salud, los principios éticos de investigación, las buenas prácticas clínicas y los lineamientos de la política farmacéutica nacional.

IV. RÉGIMEN TRANSITORIO

Artículo 22. Requisitos para los registros vigentes. Los titulares de registro de medicamentos de origen biológico con registros sanitarios vigentes a la fecha de publicación del presente Decreto, dispondrán de un plazo de un año para dar cumplimiento a las disposiciones contenidas en el mismo.

Solicitamos que en este artículo se haga referencia al Decreto 677 de 1995, para que mientras empieza a regir el presente Decreto, la solicitud de registro se ciña a estos parámetros y defienda la seguridad y eficacia para los pacientes.

Artículo 23. Régimen transitorio.

La aplicación plena y completa del presente decreto será exigible un año después de su entrada en vigencia.

Las disposiciones referidas a la adaptación y adopción de estándares internacionales y de armonización de las que trata del Artículo 10, dispondrán de un plazo de seis meses luego de su entrada en vigor para una lista priorizada de medicamentos.

En el período previo a este plazo las evaluaciones de solicitudes de registro sanitario se apoyarán y fundamentarán en lineamientos científico-técnicos aprobados por agencias sanitarias de elevado estándar. Definir cuáles serán las agencias sanitarias de elevado estándar que se tendrán en cuenta para otorgar registros a productos biológicos durante el periodo de transición

El Ministerio de Salud y Protección Social pondrá en marcha, en un plazo no mayor a nueve meses, el Registro Nacional de Pacientes de Medicamentos Biotecnológicos. Los planes piloto necesarios para su implementación se realizarán dentro de dicho plazo.

Los laboratorios fabricantes de los medicamentos de origen biológico tendrán un plazo de hasta dos (2) años para la implementación, desarrollo y aplicación de las buenas prácticas de manufactura de los medicamentos de origen biológicos desde el momento de su adopción.

Adicionalmente, deberán presentar al INVIMA un plan gradual de cumplimiento, incluido un cronograma de metas anuales parciales para la implementación, antes de cumplido dicho plazo

Artículo 24. Vigencia. El presente Decreto rige a partir de su publicación en el diario oficial y sustituye todas las disposiciones que le sean contrarias.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE.

Dado en Bogotá, D. C., a los