

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 y vigilar la calidad 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.

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.

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.

Que todos los medicamentos de origen biológico utilizados en el país, cualquiera sea su fuente, deben ofrecer igual garantía de calidad, seguridad y eficacia.

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 del medicamento, su proceso de producción y la evidencia disponible.

Que en consecuencia de lo anterior, los interesados dispondrán de procesos alternativos 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 optar por allegar estudios propios y completos de un ejercicio de la comparación entre el medicamento objeto de la solicitud y uno de referencia.**

Este considerando es nuevo dentro de la propuesta actual del articulado, no estamos de acuerdo con el término PODRÁN porque los estudios clínicos y preclínicos propios deben ser OBLIGATORIOS para todos, incluidas las moléculas sucesores o de segunda entrada y que requieren de ejercicios de comparabilidad en todos los diferentes procesos de fabricación, producción y distribución de la molécula.

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, 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.

Esta parte sobra, porque esta fuera de la orbita de acción, la investigación debe acogerse a los pronunciamientos de la declaración de Helsinki.

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.

Definir cuáles son los estándares internacionales de calidad que se usarán como referencia para el ingreso de los productos de biotecnología

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 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 contar con una regulación armonizada y coherente con la normatividad nacional.

Se solicita especificar en el articulado cuáles fueron las guías y estándares internacionales que se tuvieron en referencia para el desarrollo y aplicación de la regulación de este Decreto.

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.

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, 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. **Cuales son las buenas practicas de elaboración, cuales son los estándares acogidos y la entidad certificadora en Colombia, como se deja planteado queda un escenario abierto inconveniente para la salud de los colombianos.?**

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.

I. Definiciones

Insistimos en que se tenga en cuenta la Nomenclatura internacional, y se defina claramente cual es la fuente bibliográfica de cada una de las definiciones contenidas en el articulado.

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

EN DEFINICIONES:

- **No se define INNOVADOR**
- **No se incluye definición de BIOSIMILAR,**
- **Cuales son las fuentes de las definiciones dado que son cambiantes según conceptos de cualquier aportante.**

PROPUESTA:

Proponemos que las definiciones estén en concordancia con las definiciones que tiene la OMS en sus documentos técnicos.

No tiene claridad en relación con la definición de información confidencial.

No define farmacovigilancia activa

No incluye y debe hacerlo las definiciones de Manual de Normas técnicas de calidad y Guía Técnica de Análisis para medicamentos de origen biológico/biotecnológico. Debe definirlo, decir qué es, para que sirve, que alcance para el INVIMA y para el titular de los registros.

“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, 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

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
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 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.

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

- **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, 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. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad.

Incluir en el ejercicio de comparabilidad los estudios comparativos entre el producto innovador (referente) y el de biológico sucesor que solicita el registro, en cada indicación solicitada.

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

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

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 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. El término no se refiere a patrones de medición como los patrones internacionales, nacionales o farmacopéicos o a estándares de referencia.

Considerar las definiciones de la OMS para el medicamento de referencia y definir las agencias sanitarias de referencia para evitar la subjetividad de la sala evaluadora.

Solicitamos se tenga en cuenta la definición de la Organización Mundial de la Salud.

Solicitamos se indiquen explícitamente las Agencias Sanitarias que se tendrán de referencia teniendo en consideración el grado de desarrollo farmacológico y farmaceutico en cada uno de dichos países, se propone que sean los contemplado en el Dec. 677 de 1995.

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.

PROPUESTA: El término no es de aceptación universal, por lo que solicitamos se hable y defina el Medicamento de origen biológico biosimilar.

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.

Definir cuáles serían las variables que se tendrán en cuenta para realizar el registro y seguimiento de los pacientes usuarios de productos biotecnológicos.

Definir qué dependencia dentro del Ministerio de Salud será la responsable del registro centralizado de Pacientes.

Definir el suministro de la fuente de información que tendrá en cuenta el registro centralizado del paciente. A quien le corresponde la obligación de reportar.

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

Definir que el reporte sea de carácter obligatorio y que tipo de sanciones tendrá esa dependencia si no cumple con su deber.

Definir cuál será el canal de comunicación entre el registro centralizado de pacientes y el usuario de estas tecnologías. Definir la comunicación entre la comunidad científica para el acceso a esta información.

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.

Especificar cuáles serán el conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia.

Definir claramente el perfil del tipo de profesionales que los van a realizar, cuál será la ruta de reporte, definir cuál es la evidencia necesaria para retirar un producto del mercado.

Consideramos que el perfil de los profesionales debe corresponder a médicos con conocimiento en farmacovigilancia, investigación epidemiológica, teniendo en consideración el tipo de actividad y el tipo de producto.

Artículo 3. Buenas Prácticas de Manufactura de los Medicamentos de Origen Biológico. El Ministerio de Salud y Protección Social adopta las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos de Origen Biológico de la Organización Mundial de la Salud en su **versión vigente**.

¿Cuál es la versión vigente de la OMS que adopta el Decreto para Buenas Prácticas de Manufactura?.

Pedimos que se tengan en cuenta expresamente cuales son los criterios de las BPM, si se refieren a la “Guía del Informe Técnico de OMS 92 para las normas BPM y los apéndices hasta la fecha”, se debe ser específico si lo que continua vigente es o el Informe 32 para productos farmacéuticos de la OMS con los estándares de inspección que aplica el INVIMA o el certificado emitido por la FDA, OMS, EMA, tal como esta vigente para productos farmacéuticos a la fecha.

Decreto 549 de 2001 – Dec 162 de 2004 – Resolución 01087 de 2001 y otras normativas vigentes a la fecha.

O en su defecto especificar cual es la guía que están acogiendo.

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.

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. La información requerida deberá dar cuenta 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.
- h) Farmacocinética.
- i) Condiciones de comercialización, y
- j) Restricciones especiales.

No debería existir varias fases de información farmacológica, sino que desde la solicitud de registro se presente toda la información incluido los estudios preclínicos y clínicos, ejercicios de comparabilidad que son los únicos que pueden garantizar la eficacia, seguridad.

Teniendo en cuenta que el mayor riesgo para los pacientes es la inmunogenicidad de los productos biotecnológicos, exigimos que se especifique que las pruebas de inmunogenicidad se deben realizar en humanos.

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 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.

La Guía de Farmacovigilancia para gestión de riesgo que se deben tener en cuenta es Red PARF Documento Técnico No. 5. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, que se titula “Buenas Practicas de Farmacovigilancia para las Américas 2010” Del cual hizo para parte del Grupo de Trabajo la Dra. Claudia Vaca.

- h) Pruebas de estabilidad atendiendo a las guías y estándares establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social. **Los cuales no deben ser menores a los estándares internacionales. Dado que en la actualidad existen normas de diferente nivel como la resolución 2514 de 1995 que definen las condiciones para estudios de estabilidad, consideramos que deben continuar vigentes estas.**

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

- i) Pruebas de inmunogenicidad 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. **Los cuales no deben ser menores a los estándares internacionales.**

No consideramos pertinente que se solicite Información Básica y complementaria sino que debe ser información requerida y toda debe ser de carácter obligatorio, no discrecional.

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 **La terminología técnica al día de hoy es: Biológico innovador - Biológico Biosimilar.** objeto de la solicitud; **si corresponde.**

No debe incluirse términos como el si corresponde, cuya ambigüedad es vulnera el principio de igualdad y deja a libre interpretación de la sala especializada de medicamentos de origen biológico.

En todo el mundo es obligatorio la entrega de estudios comparativos de eficacia cabeza a cabeza entre el biosimilar y el innovador.

- 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.**

Si el decreto contempla condicionales como “si corresponde”

Si se deja el condicional “si corresponde”; estos supuestos, no se cumplirán por lo que solicitamos se elimine el término “si corresponde” y que sea mandatorio Incluir el perfil de eficacia y seguridad.

Cómo lo solicitamos en el numeral uno, es necesario eliminar el término “si corresponde” para blindar la idoneidad y transparencia de la Sala Especializada de Medicamentos de origen biológico.

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

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.

El ejercicio de comparabilidad se debe realizar en todas las fases del proceso, se requieren estudios comparativos que demuestren la naturaleza similar en lo que se refiere a calidad, seguridad y eficacia entre el nuevo medicamento biológico y el medicamento de referencia ya autorizado.

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

- a) Ejercicio de comparabilidad.
- 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.

Para garantizar la seguridad y vida de los pacientes esta información complementaria debe formar parte del Artículo 5 de la información imprescindible.

Petición: Reiteramos nuestra solicitud de que la información a presentar sea estandarizada desde el punto de vista técnica y regulatoria y no exista la opción de información básica y complementaria.

Artículo 8. La Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA podrá 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.

Solicitamos se elimine el término podrá y se requiera de manera obligatoria cuando considere que la información completa entregada en el dossier de evaluación (Artículos. 5 y 7) no es concluyente, la Sala tiene la potestad de solicitar la información adicional.

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.

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

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.

En este evento no se debe permitir la aplicación del Silencio Positivo Administrativo porque se trata de la protección a la Salud pública y colectiva de los colombianos.

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 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 información solicitada en los artículos 5 y 7 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.

Este manual y todo el desarrollo de la reglamentación debe ser de conocimiento público, debe tener la participación de la Academia Nacional de Medicina, Sociedades Científicas y pacientes para su construcción.

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.

Si existe normatividad vigente, debe hacerse referencia expresa a dicha normatividad, de lo contrario debe manifestarse punto a punto cada uno de los requerimientos para ser tenido en consideración para la evaluación farmacéutica y legal.

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 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 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.

La solicitud del registro sanitario con información completa debería ser requisito indispensable (imprescindible) para todos los que solicitan su ingreso al mercado Colombiano (innovadores y biosimilares). Todo el mundo debe presentar información completa.

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.

No deja claridad acerca de si la información es la misma que se presentó para primera evaluación o hay información adicional generada de los programas de farmacovigilancia y otras fuentes de información si el ejercicio es el mismo y con la misma información. En este artículo se debe incluir que el interesado obligatoriamente debe entregar el informe final del estudio del programa de gestión de riesgos y el estudio de Farmacovigilancia activa intensiva que desarrollo cuando se le otorgó por primera vez el registro. Este informe final debe ser entregado con los respectivos soportes.

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 y 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

Los perfiles a y b corresponden a profesionales que deben desempeñarse en la subdirección de registros para fortalecer la evaluación farmacéutica de los biosimilares.

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.

Es indispensable fortalecer la sala con 2 miembros.

Perfiles requeridos para la presentación de ternas para la ampliación de sala especializada de medicamentos y productos biológicos del INVIMA:

- I. Un profesional microbiólogo, biólogo, medico, inmunólogo, químico farmacéutico o profesional con formación en ingeniería genética con experiencia en las fases de investigación y desarrollo, producción y otros asuntos biofarmaceuticos relacionados, con experiencia mínima demostrada, de 5 años en el campo específico, designado por el consejo directivo del INVIMA de terna presentada por las Sociedades Científicas.**
- II. Un médico experto en investigación clínica, farmacoepidemiología, con formación mínima de maestría o doctorado en las áreas descritas y con experiencia mínima demostrada de 10 años en el campo específico designado por el consejo directivo del INVIMA de terna presentada por la ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA.**

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.

Para poder realizar la farmacovigilancia y el seguimiento al registro único de pacientes es necesario incluir una nomenclatura especial para los medicamentos de origen biológico biosimilar (MBS y/o MBTB), y se divulgue ampliamente para que se cumpla con un proceso de farmacovigilancia adecuada y el paciente pueda ser el primer notificador.

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

III. CONTROL DE CALIDAD Y FARMACOVIGILANCIA

Artículo 18. Control de calidad para los medicamentos de origen biológico.

El Ministerio de Salud y Protección Social 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.

En concordancia de las recomendaciones de la Guía de Farmacovigilancia para gestión de riesgo que se deben tener en cuenta es Red PARF Documento Técnico No. 5. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, que se titula “Buenas Practicas de Farmacovigilancia para las Américas 2010” Del cual hizo parte del Grupo de Trabajo la Dra. Claudia Vaca.

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.

Dado que las normas vigentes no son expresas para la farmacovigilancia activa se requiere definir los estándares y condiciones para la farmacovigilancia a aplicar para este tipo de productos en donde se debe explicitar el estricto desarrollo de un protocolo de investigación que debe ser aprobado por un comité de ética independiente que debe ser inscrito ante el INVIMA a una base de datos de estudios de farmacovigilancia activa ante el INVIMA, se deben describir los tiempos para entregar informes parciales y final de la farmacovigilancia.

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.

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 biosimilar) presenten sus propios estudios pre-clínicos y clínicos que demuestren el perfil de seguridad y los posibles efectos adversos (frecuentes, esperables, inesperados), 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.

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 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 trasmisión 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 número de registro sanitario y definir cuanto tiempo tiene el Ministerio para crear la base de datos.

PROPUESTA: Generar un Sistema de vigilancia epidemiológica, que va a terminar en la base de datos con la información necesaria con el objetivo que se plantea en el sistema.

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

La base debe ser de conocimiento público para la Academia, Sociedades Científicas, Usuarios, Pacientes para hacer investigaciones de tipo aplicado, epidemiológico, fármaco- epidemiológico entre otros.

Ningún actor debe acceder a la información confidencial del nombre e identificación del paciente.

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.

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

¿Como se tramitara el seguro para estudios de investigación clínica, puesto que ninguna Aseguradora esta tramitando estos seguros?.

Si se están utilizando recursos públicos la totalidad de la información generada debe ser de propiedad exclusiva del Estado Colombiano.

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.

Los titulares de registro de medicamentos de origen biológico con registros sanitarios vigentes a la fecha de publicación del presente Decreto, deberán dar curso a la implementación del programa de farmacovigilancia activa intensiva y al Sistema de Gestión de Riesgos y en eso debe ser expreso el Decreto.

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.

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.

Solicitamos que la transitoriedad del decreto sea de 1 año, tiempo prudente para que se tenga en funcionamiento el Registro Centralizado de Pacientes, Manual de Normas Técnicas de calidad y el Manual de evaluación de solicitudes.

Durante ese periodo, las solicitudes de registro de los productos de origen biológico deberán ser evaluados según el decreto 677 del 1995, y demás normatividad vigente en Colombia para medicamentos conservando la eficacia, seguridad y calidad para los pacientes.

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

Se exceptúa de esta consideración lo concerniente a los programas de farmacovigilancia y sistema de gestión de riesgo, programas que deben ser presentados con la solicitud de nuevos registros a partir de la fecha de publicación del Decreto en el Diario Oficial.

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

OTROS CONSIDERANDOS

- **El articulado del Decreto carece del componente coercitivo se sugiere que se incluya de manera expresa que el incumplimiento de la presente norma dará lugar a las sanciones contempladas en el Decreto 677 de 1995.**
- **Se debe reglamentar la publicidad de los productos, en esta misma norma.**
- **Se debe incluir en la reglamentación de Buenas Practicas de Dispensación y Utilización de estos productos.**