



La presente propuesta presentada por la Academia Nacional de Medicina, Sociedades Científicas y Pacientes Colombia, esta basada en el DOCUMENTO DE LA OMS “GUIA PARA LA EVALUACION DE SIMILARES BIOTERAPEUTICOS” adoptada durante la 60ª reunión del comité de expertos en estandarización biológica de la OMS, en octubre del 2009.

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

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 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.(*las negrillas son de la Academia Nacional de Medicina*)

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

En mérito de lo expuesto,

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

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.

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

“Para fines del presente Decreto se entenderá:

2.1. Medicamentos de Origen Biológico: Son productos obtenidos a partir de organismos vivos 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.

2.2. Producto de origen biológico o biotecnológico innovador es aquel producto de origen biológico o biotecnológico que ha sido registrado ante la autoridad nacional regulatoria con base en un dossier de registro completo que sustenta cada una de las indicaciones solicitadas, este es el producto de referencia a utilizar para los estudios de comparabilidad.

2.3. Producto de origen biológico o biotecnológico biosimilar es aquel producto de origen biológico o biotecnológico que es similar en términos de calidad, eficacia y seguridad con el producto de referencia o innovador del mercado.

2.4. 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.

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

2.5. Medicamento hemoderivado: Medicamento con base en constituyentes sanguíneos preparados industrialmente. Comprenden, entre otros, albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.

2.6. Medicamentos Inmunológicos: Son alérgenos incluidos en las vacunas individualizadas, los sueros, las vacunas y las toxinas. Se entenderá por:

2.6.1. Suero Inmune: Agente utilizado para producir una inmunidad pasiva.

2.6.2. 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.

2.6.3. Toxinas/Toxoide: Agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad o en terapéutica como inmunomodulador.

2.6.4. Producto Alérgico: Todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica adquirida de una respuesta inmunológica a un agente alergizante.

2.6.5. Vacunas de alérgenos individualizadas: Son las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración, dilución específica con base en la correspondiente prescripción facultativa para un paciente

2.7. Medicamentos de terapia avanzada:

Se entenderá cualquiera de los siguientes productos para uso humano:

2.7.1. Medicamento para terapia génica: Es un medicamento biológico que incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico 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 nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

2.7.2. Medicamento de terapia celular somática: Es un 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,

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

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

2.7.3. Producto de Ingeniería de Tejidos o producto de ingeniería tisular: Es 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.

2.8. Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos de Origen Biológico: Son las normas, procesos y procedimientos de carácter técnico adoptados 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).

2.9. Ejercicio de comparabilidad: Es un proceso secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre un medicamento de origen biológico que solicita el registro y producto original innovador o producto de referencia, El ejercicio de comparabilidad debe incluir estudios pre-clínicos y clínicos para proporcionar un conjunto integrado de datos comparables.

2.10. Estudio de estabilidad a largo plazo o envejecimiento natural: Es el procedimiento técnico experimental diseñado con el fin de establecer el tiempo de vida útil definitivo de un medicamento de origen biológico o biotecnológico 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.

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

2.12. Ingrediente Farmacéutico Activo: Entiéndase como Principio Activo.

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

2.13. Medicamento de origen biológico o biotecnológico de referencia. Es el medicamento de origen biológico o biotecnológico que se utiliza como comparador para los estudios de comparabilidad, frente al medicamento biosimilar de origen biológico o biotecnológico solicitante del registro sanitario que busca demostrar su similaridad en términos de eficacia y seguridad.

2.14. Plan de Gestión de Riesgos de Medicamentos de Origen Biológico: Descripción detallada del programa de gestión de riesgos orientado a alcanzar metas y objetivos específicos para reducir al mínimo los riesgos conocidos de los medicamentos preservando sus beneficios. Se aplica tanto en las fases de investigación preclínica y clínica de los medicamentos, como en la etapa posterior a su comercialización.

2.15. 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.

2.16. Sistema de Gestión de Riesgos: Conjunto de actividades e intervenciones de vigilancia epidemiológica dirigidas a determinar, caracterizar, prevenir o reducir al mínimo los riesgos relativos al uso de un medicamento de origen biológico o biotecnológico.

2.17. farmacovigilancia intensiva: método de farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospecha de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad, y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos entre otros.

Artículo 3. De las Buenas Prácticas de Manufactura de los Medicamentos de Origen Biológico o biotecnológico. Se adoptan para medicamentos de origen biológico o biotecnológico las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos vigentes en Colombia de acuerdo con lo establecido en las normas vigentes y otras que con posterioridad las modifiquen o sustituyan.

Artículo 4. Del registro sanitario de los medicamentos de origen biológico o biotecnológico. Los medicamentos de origen biológico o biotecnológico requieren registro sanitario expedido por el INVIMA para su producción, importación, exportación, procesamiento, envase, empaque, expendio, comercialización y

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

acondicionamiento, de acuerdo con las normas establecidas en el presente Decreto y otras normas vigentes.

La totalidad de los medicamentos de origen biológico serán sujetos a evaluación farmacológica, farmacéutica y legal.

Artículo 5. Para la solicitud de registro sanitario de medicamento de origen biológico, los interesados deberán allegar como información indispensable la correspondiente a:

- a) Evaluación farmacológica;
- b) Evaluación farmacéutica;
- c) Evaluación legal.

Artículo 6, De la evaluación farmacológica de medicamentos de origen biológico o biotecnológico comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, eficacia, conveniencia y seguridad de un medicamento de origen biológico.

La evaluación farmacológica es función privativa de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, prevista en el artículo 11 del Decreto-ley 1290 de 1994.

La evaluación se adelantará teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- a) Pruebas de identidad biológica.
- b) Pruebas de caracterización de propiedades fisicoquímicas.
- c) Evaluación de la actividad biológica.
- d) Pruebas de caracterización de propiedades inmunoquímicas.
- e) Evaluación de la pureza del producto.
- f) Pruebas de Inmunogenicidad
- g) Estudios pre clínicos en animales y cultivos celulares con el medicamento de origen biológico en evaluación.

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) Estudios clínicos, en la indicación solicitada realizados con el medicamento de origen biológico en evaluación.
- i) Ejercicio de comparabilidad para el caso de productos biosimilares
- j) Programa de farmacovigilancia activa intensiva a desarrollar en Colombia para el producto específico en todos los casos en concordancia con las recomendaciones contenidas en el documento de Buenas Prácticas de farmacovigilancia para las Américas de la OPS/ OMS (actualización 2010).
- k) Resumen de información farmacológica que incluya:
 - a. Indicaciones, contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - b. Dosificación
 - c. Recomendaciones especiales de uso
 - d. Condiciones de comercialización,
 - e. Restricciones especiales.

Parágrafo 1°. Los estudios pre clínicos y clínicos de los que trata el artículo anterior tienen por objeto que la autoridad sanitaria se forme un juicio sobre la utilidad, eficacia, conveniencia y seguridad de un medicamento. Dichos estudios

Eficacia.

- a) Seguridad.
- b) Dosificación.
- c) Indicaciones, contra indicaciones, interacciones y advertencias.
- d) Relación beneficio-riesgo.
- e) Toxicidad.
- f) Inmunogenicidad.
- g) Farmacocinética.
- h) Condiciones de comercialización, y
- i) Restricciones especiales.

Parágrafo 2°. Cuando el producto cuyo registro se solicite se encuentre registrado por lo menos en dos (2) países de referencia y no haya sido rechazado en ningún otro país de referencia, para la evaluación farmacológica se requerirá simplemente de un resumen de la información clínica con la bibliografía correspondiente, en formato definido por el Invima. La Comisión Revisora de medicamentos y productos biológicos del INVIMA podrá solicitar información adicional sobre el producto, cuando haya dudas sobre el mismo, lo anterior sin perjuicio de que en la totalidad de los casos se presente el programa de farmacovigilancia activa intensiva para el producto específico

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 3º. Para efectos de este artículo los países de referencia son: Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Alemania, Suiza, Francia, Inglaterra, Dinamarca, Holanda, Suecia, Japón y Noruega.

Artículo 7. Del trámite para la evaluación farmacológica de los medicamentos de origen biológico o biotecnológico. El interesado deberá presentar al Invima la solicitud correspondiente, acompañada de los documentos que permitan evaluar las variables enumeradas en el artículo anterior. La Comisión Revisora de medicamentos y productos biológicos dispondrá de un plazo de ciento ochenta (180) días hábiles para emitir el concepto técnico correspondiente, plazo dentro del cual podrá solicitar por escrito al petitionario que complemente la información presentada o que aporte estudios adicionales que le permitan formarse un juicio sobre la utilidad, seguridad o conveniencia del medicamento de origen biológico. Si vencido este término no se hubiere dado respuesta a la solicitud de registro, la Comisión deberá decidir al respecto en la siguiente reunión.

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

Artículo 8. De la 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 de evaluación farmacológica 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 ni legal.

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

Artículo 9. 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, Se deberá realizar por parte del INVIMA la evaluación del proceso de elaboración y cumplimiento de buenas prácticas de manufactura o de normas técnicas de fabricación vigentes. Adicionalmente se deberá evaluar los resultados del programa de gestión de riesgos y el informe final del estudio de farmacovigilancia activa intensiva desarrollado durante el periodo de vigencia del registro sanitario a renovar.

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 10. De las modificaciones de registro sanitario evaluadas por la Sala. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA evaluará y establecerá las modificaciones de registro sanitario de medicamentos de origen biológico que pudieran afectar la seguridad y eficacia del medicamento de origen biológico o biotecnológico de interés.

Artículo 11. De la 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 2 miembros mediante Acto Administrativo del INVIMA, de acuerdo con lo que a continuación se enuncia:

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

- Un profesional microbiólogo, biólogo, médico, inmunólogo, químico farmacéutico o profesional con formación en ingeniería genética con experiencia en las fases de investigación y desarrollo, producción y otros asuntos biofarmacéuticos 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.
- 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.

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.

Artículo 12. Del 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 13. De la 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

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

del número consecutivo del registro. En el caso de Medicamentos de Origen Biotecnológico, se utilizarán las letras MBT.

Artículo 14. Del control de calidad para los medicamentos de origen biológico o biotecnológico. El Ministerio de Salud y Protección Social y el INVIMA actualizarán y adoptarán el Manual de Normas Técnicas de Calidad - Guía Técnica de Análisis para medicamentos de origen biológico/biotecnológico, en un plazo no mayor a un año, contado a partir de la entrada en vigencia del presente Decreto.

Artículo 15. De la farmacovigilancia. Los titulares de los registros de medicamentos de origen biológico o biotecnológico deberán implementar un programa de Farmacovigilancia intensiva, cuya descripción debe ser incluida como documentación soporte en la solicitud de registro sanitario.

De igual forma deberán presentar informes periódicos semestrales sobre el seguimiento al uso de estos medicamentos, en concordancia con las buenas prácticas de farmacovigilancia contenidas en el documento de Buenas Prácticas de farmacovigilancia para las Américas de la OPS/ OMS (actualización 2010). adoptadas en el presente Decreto

Parágrafo por el presente Decreto se acoge como guía de implementación de los programas de farmacovigilancia de medicamentos de origen biológico y biotecnológico las contenidas en el documento de Buenas Prácticas de farmacovigilancia para las Américas de la OPS/ OMS (actualización 2010).

Artículo 16. Registro Centralizado de Pacientes y Uso de Medicamentos de Origen Biológico o biotecnológicos. 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.

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 la información relacionada con identificación y ubicación del paciente y del medicamento administrado, esto incluya nombre comercial, principio activo, número de registro sanitario vigente, número de lote.

La base de datos referida a Medicamentos de Origen Biotecnológico contemplará, además de la información anterior, los datos de prescripción, indicación/diagnóstico..

Parágrafo. Se garantizará la tramisión 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.

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 17. De los 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, deberán dar curso a la implementación del programa de farmacovigilancia activa intensiva establecida en el presente Decreto.

Artículo 18. Del Régimen transitorio. Mediante el presente Decreto se otorga al Ministerio de Salud y Protección un periodo de seis meses para definir Lineamientos de Registro Centralizado de Pacientes y de transmisión electrónica de información, guía de estabilidad, reglamentación de productos magistrales de origen biológico

Artículo 19. De la 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.

Dada en Bogotá, D. C., a los