



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DECRETO NÚMERO DE 2014

25.06.2013

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

()

()

Por ~~ella~~ cual se ~~reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica~~ de los medicamentos biológicos ~~y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario~~

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 ~~y 89 de la Ley~~ las Leyes 100 de 1993 y ~~89 de la Ley~~ 1438 del 2011.

Considerando
CONSIDERANDO:

Que ~~el~~ conforme al artículo 245 de la Ley 100 de 1993 corresponde al Gobierno Nacional reglamentar el régimen de registro sanitario de los productos cuya vigilancia compete al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA tiene como función la vigilancia sanitaria y el control de calidad de los productos establecidos en el artículo 245 de la Ley 100 de 1993, entre los que se encuentran ellos, los medicamentos.

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 biotecnológicos y biológicos.

Que los avances en biotecnología farmacéutica exigen una complementación de la ~~reglamentación de~~ regulación en los aspectos técnicos para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, establecida en el Decreto 677 de 1995 ~~que dé cuenta de las especificidades de esta área de la ciencia.~~

Que ~~el establecimiento~~ es de ~~estándares~~ interés para la salud pública establecer requisitos y procedimientos ~~regulatorios~~ regulatorios que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de ~~todos~~ los medicamentos biológicos, sin generar barreras innecesarias a la competencia y a su disponibilidad, ~~es de interés para la salud pública.~~

Que el ~~Gobierno~~ Consejo Nacional, ~~a través de~~ Política Económica y Social emitió los documentos CONPES 155 -y 3697, sobre política farmacéutica y para el desarrollo comercial de la biotecnología, en los cuales estableció ~~como una~~ meta estratégica, la inversión y el desarrollo del sector biotecnológico, para lo cual ~~son determinantes~~

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

los estándares de registro sanitario es importante determinar requisitos para la expedición de los registros sanitarios de los medicamentos biológicos.

Que para la regulación de medicamentos, este Ministerio ha venido adoptando diferentes lineamientos técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, de la cual hace parte Colombia.

Que, asimismo, la Asamblea Mundial de la Salud expidió la Resolución WHA67.21 sobre "acceso a los productos bioterapéuticos, incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia".

En mérito de lo expuesto,

DECRETA

TÍTULO I Disposiciones Generales

Artículo 1.º. Objeto. El presente decreto tiene por objeto establecer los requisitos sanitarios y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos para el trámite del registro sanitario.

Artículo 2.º. Campo de aplicación. Las disposiciones contenidas en el presente Decreto regulan la evaluación, para fines de registro sanitario, de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos decreto aplican a:

2.1. Las personas naturales o jurídicas que desarrollen actividades de fabricación, importación y comercialización de uso humano definidos en el artículo 2. Dichas disposiciones aplicarán a medicamentos biológicos.

2.1.2. A todos los medicamentos biológicos, estén o no incluidos en normas farmacológicas.

Parágrafo. Se exceptúan los ~~alergenos~~alérgenos, los medicamentos magistrales obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos y los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Artículo 2.3.º. Definiciones. Para propósitos de esta aplicación del presente decreto se entenderá lo siguiente tendrán en cuenta las siguientes definiciones:

3.1. Medicamentos biológicos: ~~Señ medicamentos~~Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos dos últimos métodos se denominan biotecnológicos.

- 3.2. Ejercicio de comparabilidad:** ~~proceso~~ Proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre un medicamento biológico en evaluación y un medicamento de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad. es decir, desde la caracterización del ingrediente farmacéutico activo, hasta las fases pre clínica y clínica, según lo establecido en Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud -OMS.
- 3.3. Medicamento de referencia:** ~~en el marco de un ejercicio de comparabilidad es el~~ Medicamento biológico cuyo registro sanitario ha sido autorizado por el INVIMA u otra agencia ~~de alta vigilancia sanitaria~~ de referencia, mediante un expediente completo y que se utiliza como comparador ~~en el marco de un ejercicio de comparabilidad.~~

~~Sala Especializada: es la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA.~~

TÍTULO II Evaluación Farmacológica de Medicamentos Biológicos

Artículo 3.4°. Evaluación Farmacológica. ~~Comprende~~ Es el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, o quien haga sus veces (en adelante la Sala Especializada)

Para efectos de la evaluación farmacológica de los medicamentos biológicos, la información requerida dará cuenta de los siguientes atributos del medicamento objeto de solicitud:

1. ~~a)~~ Eficacia:
- ~~b)~~ Seguridad
- ~~c)~~ Dosificación
- 1.1. ~~d)~~ Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias
- 1.2. ~~e)~~ Farmacocinética
- 1.3. Dosificación
- ~~1.2.1.4.~~ Relación beneficio-riesgo
- ~~f)~~

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

2. Seguridad:

- 1.3.2.1. Efectos adversos.
- 1.4.2.2. g) Inmunogenicidad
- h) Farmacocinética
- 1.5.2.3. i) Condiciones de comercialización
- 1.6.2.4. j) Restricciones especiales

2.5. Relación beneficio-riesgo

Para efectos de la Evaluación Farmacológica, la Sala Especializada deberá considerar la información de calidad comúnmente asociada a aspectos farmacéuticos, para estudiar los atributos de seguridad y eficacia.

Parágrafo. La aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia, tanto del medicamento objeto de evaluación, como de aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo. Dicha aprobación podrá hacerse a solicitud del interesado o de oficio por la Sala Especializada.

Las indicaciones aprobadas para el medicamento objeto de evaluación serán las reivindicadas y probadas por el solicitante y/o las listadas en las normas farmacológicas vigentes se incluirán todas las indicaciones aprobadas para cada para el ingrediente farmacéutico activo que dicho medicamento contiene.

Artículo 4.5°. Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica. El solicitante tendrá a su disposición tres maneras para Para demostrar ante la Sala Especializada que el medicamento objeto de evaluación es de calidad, seguro y eficaz, es decir que cumple con los atributos del artículo 3.4, el solicitante podrá optar por una de las siguientes rutas:

- 5.1. Ruta del expediente completo
- 5.2. Ruta de la comparabilidad
- 5.3. Ruta abreviada

El estándar de calidad, seguridad y eficacia para la evaluación farmacológica de medicamentos biológicos no dependerá de la ruta de presentación de la información. La Sala Especializada deberá realizar la evaluación farmacológica con el mismo rigor, independientemente de la ruta.

Artículo 6°. Requisitos de Información común a las tres rutas. Independientemente de la ruta, el solicitante deberá presentar la siguiente información imprescindible, referida al medicamento objeto de la solicitud y, cuando corresponda el respectivo literal, a sus materias primas y demás insumos:

- 6.1. Descripción detallada del proceso y lugar de producción
- 6.2. Sistema de expresión
- 6.3. Pruebas de identidad biológica
- 6.4. Evaluación de la potencia
- 6.5. Propiedades fisicoquímicas
- 6.6. Evaluación de la actividad biológica
- 6.7. Evaluación de la pureza

Comentado [c1]: Este párrafo corresponde al artículo 11 de la 4ta versión. Se trasladó acá, con un cambio de redacción.

Comentado [c2]: Corresponde al artículo 8 de la 4ta versión. Se cambió el orden. Se puso primero el artículo de información común a las 3 rutas (que correspondía al artículo 8 de la 4ta versión) y luego los requisitos de cada ruta. Esto afectó bastante la numeración de los artículos.

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

- 6.8. Pruebas de inmunogenicidad
- 6.9. Plan de gestión de riesgo

Para materias primas y demás insumos, los interesados deben allegar la información correspondiente a los numerales 6.1., 6.2., 6.3., 6.5., 6.6. y 6.7.

Los estándares o especificaciones técnicas y métodos analíticos para producir esta información serán los contenidos en la última edición vigente de las farmacopeas vigentes y aceptadas establecidas en el parágrafo 1 del art 22 del Decreto 677 de 1995-, o la norma que la modifique, adicione o sustituya.

Los estándares o especificaciones de los medicamentos biológicos cuyas monografías no se encuentren en esas farmacopeas, serán los aportados por el solicitante y establecidos mediante técnicas validadas.

Con respecto a las pruebas del literal h) numeral 6.8, y con el propósito de determinar sus efectos inmunogénicos, el solicitante deberá siempre presentar los resultados de pruebas realizadas con el medicamento objeto de evaluación ~~con el fin de determinar sus efectos inmunogénicos, incluidas pruebas clínicas,~~ de acuerdo ~~con lo establecido~~ con la guía de evaluación de la inmunogenicidad de ~~la~~ que trata el artículo 25.

Artículo 7º. Requisitos de información para la Ruta del expediente completo. El solicitante, además de la información descrita en el Artículo 86, deberá presentar estudios preclínicos (*in-vivo* y/o *in-vitro*) y ensayos clínicos con el medicamento biológico objeto de la evaluación en los desenlaces clínicos relevantes, dando cuenta de los atributos mencionados en el artículo 34 del presente decreto.

Comentado [c3]: Corresponde al artículo 5 de la 4ta versión.

Artículo 8º. Requisitos de información para la Ruta de la comparabilidad. El solicitante, además de la información descrita en el artículo 8, deberá presentar los resultados de un ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biológico objeto de la evaluación y el medicamento biológico de referencia, dando cuenta de los atributos mencionados en el artículo 3.

Comentado [c4]: Corresponde al artículo 6 de la 4ta versión.

Mediante el ejercicio de comparabilidad, el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia. Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante, y la Sala Especializada evaluará su relevancia clínica.

Cuando Si en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al INVIMA, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando ~~la autoridad en mención cuente con un marco normativo consolidado, con principios bien establecidos y con una experiencia considerable en evaluación de medicamentos biológicos y proceso de farmacovigilancia.~~ provenga de los siguientes países y autoridades sanitarias:

Las autoridades sanitarias que para efectos de este decreto, cumplen con dichos criterios son:

- a. Loas señalados enumeradas en el artículo 27 del Decreto 677 de 1995, o la norma que la modifique, adicione o sustituya.

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

a-b. La EMA-, ANVISA, ANMAT

b-c. Los de los países miembros o en adhesión a de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE).

c-d. Las certificadas como "de Referencia" por la Organización Panamericana de la Salud OPS.

La Sala Especializada, de manera justificada, podrá rechazar el uso de un medicamento de referencia de aprobado por una de las autoridades mencionadas, de manera justificada, cuando la agencia en cuestión haya dejado de cumplir con los criterios establecidos en este artículo o cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de que trata el artículo 34 del presente decreto.

Parágrafo Transitorio: Mientras el Ministerio de Salud y Protección Social se cumple con lo dispuesto expide la guía señalada en el Artículo 24, literal b) 21.1 del presente decreto, para evaluar el ejercicio de comparabilidad, la Sala Especializada utilizará evaluará el ejercicio de comparabilidad realizado por el solicitante, teniendo en cuenta lo establecido en el Documento Técnico "Recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares" adoptado por el comité de expertos en estandarización biológica de la OMS, en su versión más actualizada, siempre y cuando no sea contrario a lo establecido en el presente decreto y en la normatividad sanitaria vigente, los cuales prevalecerán.

Artículo 9. Requisitos de información para la Ruta Abreviada. Con el fin de dar cuenta de los atributos mencionados en el artículo 4. El solicitante, además de la información descrita en el Artículo 8, deberá presentar la información descrita en el artículo 6 que resulta de pruebas realizadas con el medicamento objeto de evaluación; adicionalmente deberá presentar la información pre-clínica y clínica en la que desea apoyarse para demostrar disponible, que considere relevante para demostrar la calidad, seguridad y eficacia, referida al ingrediente farmacéutico activo que contiene dicho del medicamento, objeto de la evaluación, dando cuenta de los atributos mencionados en el Artículo 3.

Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud está suficientemente caracterizado.

Un ingrediente farmacéutico activo se considera suficientemente caracterizado si la información aportada permite conocer con detalle su identidad y actividad biológica, sus propiedades fisicoquímicas y su pureza. La caracterización debe haberse realizado utilizando métodos analíticos de última generación. Las diferencias encontradas en el proceso de caracterización entre el medicamento objeto de evaluación y el estándar de referencia utilizado, no deberán ser sustanciales y deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante. La Sala Especializada evaluará la relevancia clínica de estas diferencias y en función de ello determinará si se requiere información adicional de naturaleza pre-clínica y/o clínica resultante de pruebas practicadas con el medicamento objeto de evaluación.

Comentado [c5]: Corresponde al artículo 7 de la 4ta versión.

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

Se considera que el ingrediente farmacéutico activo está suficientemente caracterizado si cuenta con una monografía incorporada en las farmacopeas a que hace referencia el artículo 6 del presente decreto.

En todo caso, los solicitantes solo podrán optar por esta ruta para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación cuando si su el ingrediente farmacéutico activo que contiene el medicamento objeto de la solicitud tiene esté suficientemente caracterizado mediante el empleo de métodos analíticos de última generación, tenga un perfil de seguridad y eficacia definido y altamente documentado, cuentea con considerable experiencia clínica y dispongae de información de farmacovigilancia robusta. La evidencia debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidos en el artículo 68 del presente decreto.

Artículo 9. Evaluación de la información aportada. En todas las rutas, la Sala Especializada evaluará la información teniendo en cuenta los criterios del Artículo 10.

En caso de considerar que la información aportada por el solicitante es insuficiente para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación, requerirá de manera motivada y por una sola vez, información adicional a la aportada por el solicitante.

Esta solicitud de información adicional, en cualquier caso, deberá basarse en el principio de necesidad/razonabilidad, en especial de la experimentación con humanos para salvaguardar los principios éticos de la investigación clínica.

Si la Sala Especializada estima que el desenlace medido en las pruebas clínicas no es relevante o apropiado, requerirá pruebas clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante, indicando el desenlace y/o las características de la población de interés.

Artículo 10. Criterios para la evaluación farmacológica. Para propósito de la evaluación Para la Evaluación Farmacológica de la información aportada por el solicitante, la Sala Especializada, en todas las rutas, deberá recurrir tener en cuenta al menos, a los siguientes criterios:

10.1. Evidencia global: Hace referencia al perfil de eficacia y seguridad, a los ensayos clínicos y a la información de farmacovigilancia disponible a nivel mundial, o en los países en los que está comercializado se comercializa y al tiempo de comercialización, tanto del medicamento biológico objeto de evaluación y/o, como de aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo. Para efectos la ruta abreviada, es posible que la evidencia global solo haga referencia a información sobre medicamentos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo.

La información descrita en el inciso anterior debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidas en el artículo 68 del presente decreto.

La evidencia global Hace referencia, así mismo, a la información utilizada en el proceso de evaluación de la seguridad y eficacia realizada por las agencias dichos países y autoridades sanitarias de los países de referencia cuando esté, si está disponible.

Comentado [c6]: En la cuarta versión, después de la ruta abreviada, estaba el "Artículo 9: Evaluación de la Información Aportada". Dicho artículo contenía cuestiones procedimentales de la evaluación farmacológica, por lo cual se trasladó al Título IV que se ocupa de dichos asuntos. En la 5ta versión, este "antiguo" artículo 9 se encuentra fusionado con el artículo 13

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

10.2. Complejidad de la molécula: ~~característica~~ Asociada al número de aminoácidos, a su estructura espacial y a su nivel de caracterización.

La Sala Especializada, a través de sus ~~decisiones públicas~~ conceptos, desarrollará y dotará de contenido los criterios de evidencia global y complejidad de la molécula, y todos aquellos usados en el proceso de evaluación farmacológica, con el fin de facilitar su aplicación objetiva y reproducible. Asimismo, desarrollará los criterios para la evaluación por tipo de producto, considerando documentos internacionales estandarizados. Todo lo anterior con el propósito de que los solicitantes y la comunidad científica puedan prever los potenciales resultados de la evaluación.

~~Artículo 11. Aprobación de indicaciones. La aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre su seguridad y eficacia. Dicha aprobación podrá hacerse a solicitud de parte o de oficio por la Sala Especializada.~~

~~Las indicaciones aprobadas para el medicamento objeto de evaluación serán las reivindicadas y probadas por el solicitante y/o las listadas en las normas farmacológicas para el ingrediente farmacéutico activo, que dicho medicamento contiene.~~

Comentado [c7]: Como se explicó, anteriormente, este artículo de la 4ta versión, se fusionó con el 4 de la 5ta versión. La redacción se modificó. Dicho cambio se señala explícitamente en el artículo 4

TÍTULO III Evaluación Farmacéutica y Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos

~~Artículo 12. Información requerida~~ 11. Requisitos de información para la evaluación farmacéutica de los medicamentos biológicos. El solicitante deberá aportar la documentación ~~mencionada establecida~~ en el artículo 22 del Decreto 677 de 1995, ~~teniendo en cuenta las adiciones o la norma que lo modifique, adicione o sustituya,~~ adicionando la información que se ~~señala~~ señala a continuación, en relación con algunos de los literales de dicho artículo. Las adiciones están orientadas a que el solicitante documente la calidad de las materias primas, excipientes, productos intermedios e insumos del proceso productivo, incluidas las especificaciones adicionales para el producto terminado. ~~Estas adiciones aplican sólo para la evaluación farmacéutica de medicamentos biológicos,~~ así:

La descripción detallada del proceso de fabricación mencionada en el **literal f)** incluirá para el ingrediente farmacéutico activo biológico una descripción de las etapas de obtención, purificación, caracterización, control de calidad, estabilidad y actividad biológica. ~~Cuando~~ Si se trate de células, tejidos o fluidos ya sean de origen humano o animal, se deberá detallar el proceso de donación, selección, obtención y descripción de los protocolos y características particulares para garantizar la calidad y reducir riesgos.

La certificación de los patrones de referencia utilizados para el control de calidad de los ingredientes farmacéuticos activos indicados en el **literal g)** deberá incluir, cuando sea el caso, certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico y del proveedor del mismo.

Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (ingredientes farmacéuticos activos y auxiliares de formulación) y demás insumos del proceso productivo señaladas en el **literal h)** se extenderán a

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

los intermediarios de biosíntesis del ingrediente farmacéutico activo y al sistema de cierre, aportando los certificados analíticos emitidos por el fabricante y el proveedor del medicamento biológico.

Cuando se trate dePara fluidos o tejidos se deberán aportar los certificados analíticos que den cuenta de los resultados de control de calidad de las etapas del procesamiento de los fluidos biológicos o tejidos utilizados ya sean animales o humanos, de las que trata la adición del **literal f)** anteriormente mencionada.

Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad para el producto terminado del **literal j)** incluirán certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico de tres lotes fabricados con el respectivo análisis de los resultados en términos de consistencia de producción. El perfil de impurezas del producto deberá ser consistente con el método de fabricación del producto terminado y del ingrediente farmacéutico activo.

Adicionalmente, cuando se en la producción industrial de un medicamento biológico se utilicenutilizan como materia prima o insumos, componentes anatómicos de origen humano (células, tejidos o fluidos), el solicitante aportará la certificación del cumplimiento de la regulación vigente en materia de Estándares Técnicos, Higiénicos y Sanitarios, o su equivalente, expedido por la autoridad competente del país de origen.

En el caso de antivenenos, los patrones y productos de referencia a utilizar en los procesos de control de calidad, incluida la evaluación de la capacidad neutralizante, deberán seguir las recomendaciones de la Guía para la Producción, Control y Regulación de Antivenenos antiofídicos de la Organización Mundial de la Salud

Artículo 1312. *Buenas Prácticas de Manufactura de los medicamentos biológicos (BPM)* Los laboratorios fabricantes de medicamentos biológicos que se comercialicen en el país, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura conforme a la reglamentación que expida el Ministerio de Salud y Protección Social, para lo cual tendrá en cuenta los informes técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud, en su versión más actualizada.

El solicitante deberá presentar los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura para la planta fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto a granel (si aplica), del envasador y del producto terminado cumpliendo con los lineamientos establecidos en los Decretos 162 de 2004, 549 de 2011 y la normatividad sanitaria vigente.

Parágrafo transitorio. Mientras se cumple con lo dispuesto el Ministerio de Salud y Protección Social expide la guía señalada en el artículo 24 literal c) 21.2 del presente decreto, se aplicarán, siempre y cuando no sean contrarias al presente decreto y demás normas sanitarias vigentes, las recomendaciones sobre buenas prácticas de manufactura emitidas por la Organización Mundial de la Salud en sus informes técnicos, siempre, en su versión más actualizada, en especial las referidas a estándares de los bancos maestros celulares de trabajo y células de producción incluyendo condiciones, controles y fermentaciones, del ingrediente farmacéutico activo, del producto a granel y del terminado.

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

~~Artículo 14. Liberación de Lotes.~~ Los fabricantes de sueros y antivenenos de origen animal, vacunas y hemoderivados deberán remitir al INVIMA, previo a la puesta de cada lote del producto en el mercado, informe resumido de producción que contenga el certificado de análisis del producto terminado y muestras para análisis cuando se requiera, acorde con los procedimientos que sobre el particular emita el INVIMA. La comercialización de dichos lotes quedará condicionada a la aprobación de la liberación de lotes que haga el INVIMA, bajo unos criterios de priorización establecidos. El Ministerio de Salud y Protección Social, podrá ampliar la liberación de lotes a otro tipo de productos Biológicos de acuerdo a la evaluación de riesgo.

TITULO IV

Aspectos Procedimentales para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica y del registro sanitario

~~Artículo 1513.~~ Procedimiento para la evaluación farmacológica. La Sala Especializada evaluará la información allegada por el solicitante, establecida en los artículos 8-6 y según el caso, en los artículos 57 a 7-9.

En el caso que ~~considere~~ de considerar que la información aportada es insuficiente para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación, requerirá ~~por una sola vez y de manera motivada y por una sola vez,~~ información complementaria adicional a la aportada por el solicitante. El solicitante deberá allegarla en un plazo máximo de un año. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud. Una vez recibida la información complementaria la Sala Especializada emitirá concepto sobre la evaluación farmacológica.

Esta solicitud de información adicional, en cualquier caso, deberá basarse en el principio de necesidad/razonabilidad, en especial de la experimentación con humanos y salvaguardar los principios éticos de la investigación clínica. Si la Sala Especializada estima que el desenlace medido en las pruebas clínicas no es relevante o apropiado, requerirá pruebas clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante, indicando el desenlace y/o las características de la población de interés.

~~Artículo 1614.~~ Del registro sanitario. ~~El~~ Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biológicos ~~consta de dos~~ debe contar con la aprobación de las evaluaciones simultáneas que realiza la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA: una, farmacológica, farmacéutica y una legal. La información requerida para la evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada, conforme a lo dispuesto en el presente acto.

Para la aprobación de las evaluaciones farmacéutica es la establecida en el Artículo 12 del y legal, el INVIMA tendrá en cuenta los requisitos establecidos en el presente decreto. ~~La información requerida para la evaluación legal es la establecida~~ y en los artículos 24 y 31 del decreto Decreto 677 de 1995, o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.

~~Artículo 17. Procedibilidad del registro sanitario.~~ Previa solicitud del interesado, ~~la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del~~ INVIMA iniciará continuará con el trámite de registro sanitario ~~sólo, únicamente~~ si la Sala Especializada emite ~~un~~ concepto favorable sobre la evaluación farmacológica.

Comentado [c8]: Este artículo se fusionó con el artículo 9 de la 4ta versión. Se señala solo los cambios de redacción, luego de la fusión. El tercer párrafo se copió tal cual estaba en el artículo 9 de la 4ta versión, sin cambios de redacción.

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

Artículo 1815. *Procedimiento para ~~la~~ obtención del registro sanitario.* La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos ~~de~~ Una vez la Sala Especializada apruebe la evaluación farmacológica, el INVIMA evaluará la información farmacéutica y legal allegada por el solicitante, y resolverá si otorga o no el registro sanitario dentro del término de tres (3) meses, contados a partir de la radicación de la solicitud ~~del registro sanitario de la evaluación farmacéutica y legal.~~

En ~~el~~ caso de que considere que la información es insuficiente, requerirá por una sola vez, información complementaria. El solicitante deberá allegarla en un plazo máximo de sesenta (60) días hábiles. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud. Una vez recibida la información complementaria ~~la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, dicho Instituto~~ emitirá concepto sobre el registro sanitario en un plazo máximo de tres (3) meses, contados a partir de la radicación de la información complementaria.

Artículo 1916. *Vigencia de los Registros Sanitarios.* Los registros sanitarios de los medicamentos biológicos, y sus renovaciones, tendrán una vigencia de cinco años, y serán expedidos por el INVIMA, a través de acto administrativo, contra el cual procederán los recursos de ley en los términos y condiciones establecidas en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

Artículo 2017. *Renovaciones del registro sanitario de medicamentos biológicos.* Las renovaciones del registro sanitario de medicamentos biológicos estarán sujetas a las disposiciones del Artículo lo establecido en artículo 17 del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.

Artículo 2418. *Modificaciones al registro sanitario de medicamentos biológicos.* Las modificaciones al registro sanitario relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos que afecten su calidad, seguridad y eficacia impliquen modificación al registro sanitario, estarán sujetas a las disposiciones del presente Ddecreto.

Artículo 2219. *Nomenclatura de los registros sanitarios.* Para el registro sanitario de medicamentos biológicos, se utilizará la nomenclatura vigente establecida por el INVIMA, incluyendo las letras MB antes del número consecutivo del registro. En el caso de medicamentos biotecnológicos, se utilizarán las letras MBT.

El INVIMA establecerá el régimen de transición adecuado para la adopción inclusión de las iniciales MB y MBT en la nomenclatura de dicho registro.

Artículo 23. *Aspectos* **20.** *Integración normativa.* En lo no regulados. Todos los aspectos relativos al registro sanitario, control de calidad y vigilancia sanitaria de medicamentos biológicos que no se encuentren regulados por dispuesto en el presente decreto y en cuanto no se oponga a lo aquí previsto, se registrarán por aplicará el decreto Decreto 677 de 1995 y las demás normas sanitarias vigentes.

TÍTULO V Guías

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

Artículo 2421. Adaptación y Adopción de guías. -En un plazo máximo de seis meses a partir de la entrada en vigor del presente Decreto, el El Ministerio de Salud y Protección Social, sin generar barreras innecesarias a la competencia y disponibilidad de medicamentos, adaptará y adoptará las últimas versiones de las siguientes guías, incluyendo, cuando sea necesario, los respectivos regímenes de transición: que en adelante se relacionan.

u) Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas, de la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica (Red PARF).

21.2-21.1. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud.

21.3-21.2. Serie de Informes Técnicos de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud, en los aspectos relacionados con medicamentos de origen biológico y producción de ingredientes farmacéuticos activos de origen biológico.

21.4-21.3. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la Red PARF.

Guía para la Producción, Control y Regulación de Antivenenos Antiofídicos de la Organización Mundial de la Salud

21.5-21.4. Guía de Estabilidad de Vacunas y Biológicos de la Organización Mundial de la Salud.

Artículo 25. Elaboración 22. Guías de inmunogenicidad, plan de gestión de riesgo y estabilidad. El Ministerio de Salud y Protección Social elaborará y, sin generar barreras innecesarias a la competencia y disponibilidad de medicamentos, expedirá las siguientes guías, de acuerdo con los principios que se mencionan a continuación y observando estándares internacionales cuando los haya, si existen:

22.1. En un plazo no mayor a tresdoce meses a partir de la expedición del presente decreto, el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá la guía de evaluación de la inmunogenicidad, que incluya la información determinante derivada de. La guía definirá las pruebas preclínicas (in-sílico/in-vitro/in-vivo) y clínicas adecuadamente diseñadas, a que haya lugar según que sean necesarias en función de la caracterización y complejidad del ingrediente farmacéutico activo, su formulación y excipientes, envase, empaque y uso clínico. Las guías deberán establecer los principios generales, métodos y técnicas requeridas, y fuentes de información asociadas al seguimiento clínico o a los procesos de farmacovigilancia que permitan establecer las potenciales reacciones inmunotóxicas (hipersensibilidad, autoinmunidad y/o inmunosupresión) y la potencial aparición de anticuerpos neutralizantes.

22.2. En un plazo no mayor a seis meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía Guía de elaboración planes de gestión de riesgo que considere las distintas categorías de medicamentos biológicos. El plan de gestión de riesgo deberá permitir la optimización del perfil de efectividad y seguridad (beneficios/eventos adversos) del tratamiento en la práctica clínica habitual,

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecimiento de los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

considerando la información derivada de todas las fases de desarrollo del medicamento y la evidencia global.

- 22.3. En un plazo no mayor a ~~tres~~ seis meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de estabilidad donde se establezca el período de vida útil del producto, basado en su estabilidad natural y en condiciones similares y normales de almacenamiento a las que estaría sometido durante su período de comercialización y utilización.

~~Artículo 26. Criterio general para adopción y elaboración de las guías. En la adopción y elaboración de las guías mencionadas en los dos artículos anteriores y de otras que estime necesarias, el Ministerio de Salud y Protección Social observará el principio de garantía de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, y estándares internacionales, sin generar barreras innecesarias a la competencia y a su disponibilidad.~~

Comentado [c9]: La esencia de este artículo se incorporó en los artículos 21 y 22 con la frase "sin generar barreras innecesarias a la competencia y disponibilidad de medicamentos".

TITULO VI Aspectos Institucionales

Investigación y Farmacovigilancia

~~Artículo 27. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Sala Especializada del INVIMA. La Sala Especializada del INVIMA estará compuesta por miembros de reconocida trayectoria y alto nivel técnico y prestigio en la comunidad científica. Serán de dedicación exclusiva y dispondrán cada uno de una unidad técnica compuesta por profesionales de alta calificación para apoyarlos en sus funciones. Los miembros de la Sala Especializada podrán ejercer la docencia y la investigación, haciendo explícita esta actividad en su declaración de conflicto de interés. Deberán motivar sus decisiones en evidencia científica. Las actas de la Sala serán publicadas y recogerán de manera exhaustiva las todas las discusiones científicas y los soportes utilizados para en la toma de decisiones.~~

~~Artículo 28. Fortalecimiento institucional. El INVIMA garantizará los recursos tecnológicos, humanos y presupuestales para disponer de las capacidades institucionales requeridas para el cumplimiento del presente Decreto.~~

~~Artículo 29. Registro Centralizado de Pacientes que usan medicamentos biológicos. El Ministerio de Salud y Protección Social diseñará y administrará una base de datos centralizada de pacientes a los que se les administre medicamentos biológicos y biotecnológicos, preservando la confidencialidad de la información de los individuos; para fines de vigilancia epidemiológica y sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento al uso y mejoramiento de la atención en salud.~~

~~La base de datos referida a medicamentos biológicos y biotecnológicos que determine el Ministerio de Salud y Protección Social contemplará la inclusión de la información relacionada con identificación y ubicación del paciente y del medicamento administrado, los datos de prescripción, indicación/diagnóstico, seguimiento clínico, eventos adversos y desenlaces. El Ministerio priorizará los medicamentos biotecnológicos que deberán hacer parte del registro centralizado.~~

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

~~El Ministerio de Salud y Protección Social pondrá en marcha, en un plazo no mayor a tres meses a partir de la expedición del presente decreto, el registro centralizado del que trata este artículo.~~

Artículo 3023. Promoción de la investigación de medicamentos biológicos. El Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS, en coordinación con el Ministerio de Salud y Protección Social, establecerán una agenda para promover la investigación, innovación y el

Continuación del decreto "Por el cual se reglamenta, para propósitos del registro sanitario, el establecen los requisitos y el procedimiento de evaluación de calidad, seguridad y eficacia para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos y se dictan otras disposiciones en el trámite del registro sanitario"

desarrollo de medicamentos de origen biológico para lo cual. Para ello adelantará acciones tales como promover convocatorias de financiación de investigación (que incluyan la investigación básica, aplicada, pre-clínica, clínica y farmacoepidemiológica), propiciar la transferencia de tecnología y el desarrollo de capacidades tecnológicas analíticas y productivas. Todo lo anterior, considerando las prioridades en salud, los principios éticos de investigación, las buenas prácticas clínicas y los lineamientos de la política farmacéutica nacional.

TITULO VII

Artículo 3124. Farmacovigilancia. El titular del registro sanitario de un medicamento biológico- deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa.

El titular del registro sanitario presentará al INVIMA 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.

El titular del registro de un medicamento biológico deberá incorporar la tecnología de trazabilidad que el INVIMA establezca, siguiendo los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social.

TITULO VIII Disposiciones Finales

Artículo 3225. Vigencia y derogatorias. El presente Decreto rige a partir de la fecha de su expedición publicación y se aplicará a partir de la entrada en vigencia de las entrada en vigencia de la guías de inmunogenicidad y estabilidad reglamentación a la que alude mencionadas en el Artículo 25, literales a) y e) 22.1 y 22.4. Este acto y deroga todas las disposiciones que le sean contrarias.

PUBLÍQUESE, NOTIFIQUESE Y CÚMPLASE.

Dado en Bogotá, D. C., a los

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social