

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

Denominación del proyecto normativo: " Por la cual se expide la guía de estabilidad de medicamentos biológicos"

Periodo de consulta: 12 de Mayo - 09 de Junio de 2015

Fecha de elaboración: 2015-12-11

No	COMENTARIOS GENERALES	SOLICITANTE	RESPUESTA MSPS
1	En los casos en que se realicen los estudios de estabilidad siguiendo alguna de las metodologías OMS, ICH, FDA tal como se dispone el artículo 3 del presente proyecto, no se requerirá la presentación de los estudios de acuerdo con los lineamientos dispuestos en el anexo.	Afidro	Respuesta 01 Se ajusta la redacción del artículo aclarando que se aceptan los estudios de estabilidad realizados conforme a otras guías, siempre y cuando los mismos incluyan todos los aspectos de la guía colombiana, los cuales, en lo particular, podrán desarrollarse conforme a lo establecido por otras guías. Se pretende que cuando se utilice una guía específica de las aquí descritas, se sigan los lineamientos completos de la misma. No obstante, cuando el Invima evalúe los estudios de estabilidad y no se encuentran incluidos aspectos específicos del anexo en los títulos 3 a 8 (y sus respectivos subtítulos), dicha entidad podrá solicitar información adicional. La respuesta se amplía en el Artículo denominado "Aceptación de estudios realizados con base en otras guías" del proyecto de resolución".
2	El proyecto de resolución contiene requisitos para la presentación de estudios de estabilidad para productos en investigación y productos que serán objeto de solicitud de registro sanitario, <u>consideramos que se deben separar claramente en la presente guía lo referente a estabilidad en investigación clínica y los estudios con fines de aprobación de registro sanitario.</u> Se hace la observación teniendo en cuenta que hay guías y documentos con requisitos específicos para cada uno de los casos, en particular con especificaciones diferentes para los productos en investigación clínica; citamos los mencionados documentos a continuación: a) FDA Guidance for Industry "INDs for phase 2 and phase 3 Studies. Chemistry Manufacturing and Controls Information" May 2003 b) EMA/CHMP/BWP/534898/2008 "Guideline on the requirements for quality documentation concerning Biological Investigational Medicinal Products in Clinical Trials". c) ICH E6 "Good Clinical Practice Guideline" d) Health Canada "Clinical Trial Applications (CTAs) for Pharmaceuticals 2009/06/01 Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance"	Afidro	Respuesta 02 El Ministerio incluye un artículo en la propuesta de resolución en el que se establece que los estudios de estabilidad para medicamentos en investigación clínica son una exigencia en el marco de la solicitud de evaluación del protocolo de investigación clínica y que dichos estudios podrán ser tomados en cuenta para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica y en caso de no reposar en el INVIMA, podrán ser requeridos al solicitante del registro sanitario. Se aclara, sin embargo

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	e) CHMP/QWP/185401/2004 "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials".		en el mismo artículo que dicho estudios podrán realizarse conforme a guías internacionales para este fin métodos científicos y técnicamente validados y justificados. Esto hasta tanto el Ministerio de Salud y Protección Social establezca los requisitos específicos.
3	Desde el punto de vista técnico, el proyecto de norma incluye adecuadamente los elementos generales para el desarrollo de los estudios de estabilidad de los productos biológicos en general y de los productos biotecnológicos en particular. Sin embargo algunos elementos de fondo dan cuenta, que la propuesta normativa podría llegar a constituirse en una barrera u obstáculo técnico para el proceso de obtención del registro sanitario de los productos mencionados anteriormente. El riesgo principalmente radica en dos elementos centrales que desde el análisis inicial se han identificado y que más adelante entraremos a presentar: - La inclusión de elementos que no hacen parte del proceso de manufactura de medicamentos y está relacionada con procesos de manufactura de ingredientes farmacéuticos activos. - Los lineamientos contenidos en el proyecto de norma son tan generales, que pueden llegar a suponer problemas de interpretación con relación a los funcionarios que serán responsables de aplicar el contenido de la norma, una vez esta sea expedida.	Asinfar	Respuesta 03 - El IFA es el punto de partida del proceso productivo y desde el artículo 11 del Decreto 1782 de 2014 se estableció que <i>"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.(...)"</i>. Adicionalmente desde el informe 32 de la OMS (numerales 13,14 a 13,15), adoptado mediante Resolución 3183 de 1995, se mencionaba para los medicamentos de síntesis química el control de calidad de las materias primas como punto de partida del producto, con mayor razón esta exigencia aplica para los medicamentos biológicos en los cuales se emplean organismos vivos. En conclusión la exigencia de la determinación de la estabilidad en los IFAs no es un requerimiento nuevo, sino que hace parte de la fabricación del producto. - Los lineamientos se profundizan o complementan con las guías que detallan el cómo realizar los estudios.
4	El proyecto de norma es reiterativo en el seguimiento a los lineamientos internacionales expedidos por organismos de referencia como la OMS y la ICH, este elemento es congruente con lo definido en el Decreto 1782 de 2014, Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario, sin embargo, la aceptación de los estudios de estabilidad basados en otras guías, es un punto que vale la pena recalcar, la norma propuesta se constituye en una guía específica para el trámite en Colombia y aunque está basada en guías internacionales, estas pueden diferir con relación al número de elementos contenidos en cada norma de carácter internacional, es importante que se mantenga la posibilidad para que la agencia regulatoria nacional pueda exigir información adicional con relación al caso que los estudios se realicen bajo dichas normas.	Asinfar	Respuesta 01
5	Con relación al objeto de la norma, es claro que se busca regular de manera explícita el contenido de los estudios de estabilidad de los productos biológicos mediante el establecimiento de un anexo técnico, por lo tanto el alcance definido es coherente al incluir a todos aquellos interesados en la elaboración de productos biológicos ya sea dentro o fuera del territorio nacional, sin embargo, debemos reiterar que es necesario que no se confunda	Asinfar	Respuesta 02 y 03

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	la manufactura de medicamentos con la manufactura de ingrediente farmacéutico activo (IFA), en algunos apartes del anexo técnico se incluyen elementos que estarían enfocados al IFA y no al medicamento, situación que de regularse debería hacer parte de otras normas, estos temas específicamente se refieren a la solicitud de presentación de estudios de estabilidad para Estudios Clínicos y productos intermedios.		
6	Desde siempre ha sido claro que el hoy Decreto 1782 de 2014, es una adición al Decreto 677 de 1995 en lo referente al tema de los productos biológicos, sin embargo sería más claro si con relación al tema de estabilidad el proyecto de resolución se refiriera a la norma de 2014 y no a la de 1995. Con relación al régimen de Vigilancia sanitaria, medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones si es importante y necesario mantener la referencia 677 de 1995, dado que el decreto 1782 de 2014 no contiene elementos en estos aspectos.	Asinfar	Respuesta 04 El artículo 11 del Decreto 1782 de 2014 establece los requisitos de información para la evaluación farmacéutica y allí hace referencia a su vez a la documentación establecida en el Artículo 22 del Decreto 677 de 1995, dentro de la que se encuentran los estudios de estabilidad y periodo de vida útil del producto. Es decir, no existe ninguna inconsistencia en la citación pues el Decreto 1782 de 2014 remite al Decreto 677 de 1995 y es por esta razón que se cita y se deja en el proyecto de Resolución.
7	La notificación a organismos de comercio multilateral es un trámite necesario debido a los compromisos y acuerdo suscritos por el gobierno nacional en este sentido, resaltamos la importancia de que los comentarios que sean resultado de estos procesos de consulta sean consultados y divulgados públicamente de manera que los mismos puedan ser evaluados en términos de las mejores condiciones para mantener la soberanía en salud del pueblo colombiano.	Asinfar	Respuesta 05 En el proceso de construcción del Decreto 1782 de 2014 y las guías del mismo se han publicado los trámites que se van surtiendo dentro de los que se encuentran las consultas públicas a nivel nacional y a nivel internacional, lo cuales pueden ser consultados en el siguiente enlace: https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/biologico-s-biotecnologicos.aspx
8	Debe considerarse de manera relevante los aspectos relacionados con la estabilidad en los puntos de transporte y distribución de los medicamentos biotecnológicos; dado que las condiciones climáticas de nuestro país pueden generar alteraciones en la calidad del producto dando como consecuencia problemas de seguridad y eficacia.	Universidad Nacional	Respuesta 06 Las condiciones de transporte son consideradas en los estudios de estabilidad, en el caso de la propuesta esta condición es explícita para el ingrediente farmacéutico activo (Numeral 3.2.1.). A su vez se incluyó este asunto en lo concerniente para producto farmacéutico terminado (Numeral 3.2.3).
9	En varios apartados de la guía se utiliza la expresión “al respecto se deberán tener en cuenta los lineamientos de las guías de la OMS y FDA”. Entendemos que, si bien la Guía ha sido preparada a partir de la revisión de guías similares y su resultado corresponde a una decisión técnica de lo que es mejor para la realidad técnica, legal y sanitaria del país, la guía no da valor legal a aquellas que ha usado como referencia es decir la guía no “adopta” exclusivamente ninguna de las internacionalmente aceptadas. Sin embargo, eso no se contradice con el hecho de que el INVIMA puede aceptar pruebas, de aquellas que la guía exige, realizadas de acuerdo con parámetros de la OMS ICH o FDA. Dicho de otra manera, la guía que Colombia propone, define las pruebas, la manera de hacerlas y la manera de presentarlas pero acepta pruebas realizadas de acuerdo con las guías de referencia. Recomendamos esta revisión puesto que en el debate nacional sobre el decreto justamente se fundamentó en que las reglamentaciones	IFARMA y Misión Salud	Respuesta 01

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	internacionales apuntaban a generar obstáculos innecesarios a la competencia, de hecho en varias ocasiones se sugirió que, en lugar de desperdiciar esfuerzos y recursos en un decreto como el que finalmente se expidió, adoptáramos las guías ICH y OMS. En suma, proponemos una revisión de la redacción que no permita confusión en este sentido.		
TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN			
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	RESPUESTA MSPS
10	Artículo 2. Ámbito de Aplicación. La presente resolución será de obligatorio cumplimiento por parte de los fabricantes de medicamentos biológicos ubicados en el territorio nacional o fuera de él, los cuales deben garantizar la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo, de los productos intermedios si aplica y del producto farmacéutico terminado.	En los casos en que se realicen los estudios de estabilidad siguiendo alguna de las metodologías OMS, ICH, FDA, EMA o Health Canadá, no se requerirá la presentación de los estudios de acuerdo con los lineamientos dispuestos en el anexo.	Afidro
11	Se requiere tener estudios de estabilidad para ensayos preclínicos, clínicos, obtención de registro sanitario, modificaciones asociadas a la calidad del producto y renovaciones. Una vez concedido el registro sanitario, el INVIMA podrá solicitar y verificar los estudios de estabilidad desarrollados, incluidos los estudios de estabilidad de seguimiento.	Se establece que “se requiere tener estudios de estabilidad para ensayos preclínicos, clínicos, obtención de registro sanitario, modificaciones asociadas a la calidad del producto y renovaciones”. Posteriormente en el desarrollo de la guía, en el apartado 3.1 se definen los contenidos obligatorios de las guías para ensayos clínicos. propuesta de redacción “se requiere tener estudios de estabilidad para los lotes de los productos que entran ensayos preclínicos, clínicos, para los lotes destinados a la obtención de registro sanitario, para productos farmacéuticos con registro sanitario que sean objeto de modificaciones asociadas a la calidad del producto y renovaciones .” Consideramos pertinente una posible modificación en la redacción que evite una interpretación de que la normativa excede el alcance del decreto 1782, puesto que este reglamenta el registro sanitario de los productos biológicos y no los ensayos clínicos.	IFARMA Misión salud

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

12		También el Artículo 2 establece que la guía se aplicará a los fabricantes ubicados en el territorio nacional o fuera de él. Se entiende que se refiere a los productos fabricados en otros países pero que se pretenden importar al país. Se podrían generar eventualmente contradicciones entre los requisitos técnicos que se exigen en el país de origen y los de Colombia. Si bien las organizaciones de sociedad civil estamos alineados con la defensa de la industria local por razones de soberanía sanitaria y de desarrollo económico y social, nos parece que esta previsión pudiera actuar en contra de los ciudadanos al restringir el ingreso de productos importados por razones técnicas no necesariamente justificadas. En tal sentido entendemos que la aceptación de pruebas realizadas con referencia a las Guías de la OMS, ICH o la FDA pueden ser un mecanismo útil para resolver discrepancias, pero sugerimos que el INVIMA pueda tener la facultad de evaluar casos específicos para tomar una decisión que se ajuste al principio de asegurar la seguridad, eficacia y calidad sin limitar la competencia, teniendo en cuenta la recomendación existente en la guía ICH Q1A-R2, en donde se especifica que se pueden utilizar procedimientos alternos, siempre y cuando estén apropiadamente justificados. Esto puede ser incluido y aclarado de la siguiente manera en el artículo 3: "Aceptación de estudios realizados con base en otras guías. El INVIMA aceptará los estudios de estabilidad de medicamentos biológicos realizados conforme a las guías de estabilidad emitidas por OMS, ICH y FDA. Sin embargo el INVIMA podrá aceptar estudios realizados con procedimientos diferentes, siempre y cuando que estos se encuentren apropiadamente justificados. En estos casos el INVIMA podrá solicitar información adicional correspondiente a las exigencias de tales guías.	IFARMA Misión salud	Respuesta 01
13	Artículo 3. Aceptación de estudios realizados con base en otras guías. El INVIMA aceptará los estudios de estabilidad de medicamentos biológicos realizados conforme a las guías de estabilidad emitidas por la	Se deberá dejar claridad que en caso de que se dispongan de los estudios de estabilidad siguiendo las metodologías OMS, ICH o FDA, estas serán aceptadas, sin ser requerida la presentación de los estudios con los lineamientos del presente proyecto.	Allergan	Respuesta 01

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

14	OMS, ICH y FDA. En esos casos, el INVIMA podrá solicitar información adicional correspondiente a las exigencias de tales guías.	Teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 3, se sugiere incluir el siguiente texto: <i>El INVIMA aceptará los estudios de estabilidad de medicamentos biológicos realizados conforme a las guías de estabilidad emitidas por la OMS, ICH, FDA, EMA y Health Canadá (estas dos últimas por ser documentos específicos para la realización de estudios de estabilidad de productos en investigación clínica). En esos casos, el INVIMA podrá solicitar información adicional correspondiente a las exigencias de tales guías.</i> En el texto subrayado; <u>el INVIMA podrá solicitar información adicional correspondiente a las exigencias de tales guías</u> ; solicitamos se aclare qué información adicional podrá ser solicitada.	Afidro	Respuesta 01
15		¿Los estudios de estabilidad en las etapas preclínicas y clínicas cumplen con los mismos estándares y requerimientos que las etapas de registro y comercialización?	Roche	Respuesta 02
16	Artículo 4. Procedimiento para la evaluación de los estudios de estabilidad. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, evaluará la información que contenga los estudios de estabilidad de acuerdo a los términos y procedimientos establecidos en el Decreto 677 de 1995 o la norma que la modifique, adicione o sustituya.	Consideramos que se deben separar los requisitos de estabilidad para los estudios clínicos de los requeridos para la aprobación de registro sanitario. En investigación clínica usualmente no se han definido por completo las condiciones de fabricación a escala industrial, por lo tanto no sería adecuado usar la información de estabilidad de estos como parte del análisis de los lotes a escala industrial.	Afidro	Respuesta 02
17	Parágrafo. Los estudios de estabilidad que se realicen a los medicamentos biológicos que se utilicen durante las etapas de investigación clínica deben adjuntarse dentro de la información que se aporte para la Evaluación Farmacéutica.	Debería incluirse en el artículo que en el caso de que haya diferencias de fórmula, fabricante o proceso de fabricación entre el medicamento biológico empleado en el estudio de estabilidad para ensayos clínicos y el medicamento biológico empleado en el estudio de estabilidad del lote piloto ó el lote a escala industrial, se deberá realizar el estudio de comparabilidad en aspectos de calidad no clínicos y clínicos.	Afidro	Respuesta 02
18		Por otra parte esta información debería presentarse a la comisión revisora no al equipo técnico, y producto de la evaluación de la Comisión Revisora debe haber un concepto en donde se declare que hay comparabilidad entre el medicamento biológico empleado en el estudio clínico y el medicamento biológico empleado en el lote piloto o industrial.	Afidro	Respuesta 07 Es procedimental del INVIMA

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

19	Artículo 7. Vigencia. De conformidad con el numeral 5° del artículo 9 de la Decisión Andina 562, la presente resolución empezará a regir (1) año después de la fecha de su publicación	Si bien se entiende que la resolución entrará en vigencia a partir del año de su publicación, ¿su aplicación será retroactiva para registros, renovaciones o modificaciones vigentes o tramitadas antes de la entrada en vigencia de la resolución?, o ¿aplicará únicamente para los registros, renovaciones o modificaciones solicitados una vez entre en vigencia la resolución?	Roche	Respuesta 08 La resolución aplica a partir del momento en que se haga vigente, es decir aplicaría un añosdespués de su publicación. No obstante se debe considerar que a la fecha estos productos son importados, es decir elaborados en otros países, en donde se sigue la normatividad internacional relacionada con medicamentos biológicos (como ICH, OMS y FDA). Adicionalmente, debe existir responsabilidad y compromiso por parte de la industria, toda vez que existen guías internacionales sobre estabilidad para medicamentos biológicos, es conveniente que se realicen los mismos con estas directrices y con lo que se encuentra en este proyecto de norma, puesto que el Decreto 1782 de 2014 en el artículo 21 ya se tenía previsto la adaptación y la adopción de las guías internacionales. Cabe anotar que los interesados en cumplimiento al Decreto 1782 de 2014, deben comenzar a prever las condiciones de estabilidad con base en los lineamientos internacionales los cuales fueron tenidos en cuenta para la construcción del proyecto de acto administrativo. De conformidad con el artículo 26 del Decreto 1782 de 2014 la entrada en vigencia está sujeta a la expedición de la regulación de que tratan los numerales 22.1 y 22.3 del artículo 22, es decir la guía de estabilidad de medicamentos biológicos.
20		Cuáles serán las directrices para el cumplimiento de los requisitos de estabilidad de productos biológicos antes de la entrada en vigencia del presente proyecto?	Allergan	
21		La entrada en vigencia posterior a un año después de la fecha de expedición es importante en el sentido que da un tiempo para que los involucrados en su desarrollo se adecuan a las condiciones que se establecerían en la norma.	Asinfar	
22		Si el tiempo de entrada en vigencia empieza un año después de su publicación, significa que el Decreto 1782 de 2014, entra en vigencia hasta dentro de un año? ¿Qué sucedería con los medicamentos que soliciten el registro sanitario en este año?; ¿Qué pruebas de estabilidad presentarían?	Afidro	
ANEXO TÉCNICO				
	1. INTRODUCCIÓN			
	1.2 Alcance Las disposiciones contenidas en la presente guía serán de obligatorio cumplimiento por parte de los fabricantes de medicamentos biológicos ubicados en el territorio nacional o fuera de él. Esta guía establece los parámetros y lineamientos para la presentación del protocolo de realización de estudios de estabilidad, y la respectiva conclusión para el establecimiento del tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.	Teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 3, se sugiere incluir en el proyecto normativo la siguiente observación: El INVIMA aceptará los estudios de estabilidad de medicamentos biológicos realizados conforme a las guías de estabilidad emitidas por la OMS, ICH, FDA, EMA y Health Canada (estas dos últimas por ser documentos específicos para la realización de estudios de estabilidad de productos en investigación clínica). En esos casos, el INVIMA podrá solicitar información adicional correspondiente a las exigencias de tales guías.	Afidro	Respuesta 01

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	2. DEFINICIONES			
24	1. Datos suplementarios a la estabilidad: Datos suplementarios, tales como los datos de estabilidad en lotes a escala piloto, formulaciones relacionadas, y los productos presentados en envases que no sean los previstos para la comercialización y los fundamentos científicos que sustentan los procedimientos analíticos, el periodo de reanálisis o la vida útil propuestos y las condiciones de almacenamiento (OMS).	Es pertinente incluir la definición de ICH para lote a escala piloto. ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. Producción a escala piloto: La producción de sustancia activa o producto terminado mediante un procedimiento totalmente representativa y que simule lo que se aplicará a escala industrial. Los métodos de expansión celular, cultivo y purificación del producto deben ser idénticos excepto por la escala de producción.	Afidro	Se acepta
25	4. Estudios de Aseguramiento de Estabilidad (ongoing stability studies) La estabilidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y del producto farmacéutico terminado (PFT) debe ser monitoreada de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permitirá la detección de cualquier evento de inestabilidad (por ej. cambios en los niveles de los productos de descomposición). El propósito del programa de Aseguramiento de Estabilidad es monitorear el comportamiento del IFA y del PFT y determinar que este se mantenga dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta.	¿Los estudios de Aseguramiento de Estabilidad son los mismos estudios de estabilidad de seguimiento?	Roche	Respuesta 09 Estudios de aseguramiento de estabilidad son los mismos estudios de seguimiento a que también se hace referencia en las Buenas Prácticas de Manufactura.
26	5. Estudios de estabilidad acelerada: Son los estudios aplicados con la finalidad de evaluar la calidad, seguridad y eficacia en los eventos en que el medicamento se encuentre por fuera de las condiciones de almacenamiento propuestas como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores o inferiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos de apoyo útiles para establecer las especificaciones de caducidad o de liberación, pero no deben ser utilizados para pronosticar la estabilidad de un medicamento en tiempo y condiciones reales.	Es pertinente ajustar la traducción a la definición de la guía ICH: Accelerated stability studies: Studies designed to determine the rate of change of vaccine properties over time as a consequence of the exposure to temperatures higher than those recommended for storage. These studies may provide useful support data for establishing the shelf-life or release specifications but should not be used to forecast real time real condition stability of a vaccine. They could also provide preliminary information on the vaccine stability at early developmental stages and assist in assessing stability profile of a vaccine after manufacturing changes. Estudios de estabilidad acelerada: Estudios diseñados para determinar la tasa de cambio de las propiedades de la vacuna en el tiempo como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos de apoyo útiles para establecer las especificaciones de caducidad o de liberación, pero no deben ser utilizados para pronosticar la estabilidad de una vacuna en tiempo y condiciones	Afidro	Respuesta 10 Se aclara que la definición corresponde a la Guía de OMS para vacunas y no la de ICH. Se acepta el ajuste de la redacción, teniendo en cuenta que la guía fue elaborada para biológicos incluidas vacunas y que los cambios de condiciones ambientales que pueden afectar al producto pueden ser por temperaturas superiores o inferiores. Por lo tanto se hace una nueva redacción: Estudios de estabilidad acelerada: Estudios diseñados para determinar la tasa de cambio de las propiedades del medicamento biológico en el tiempo como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores o inferiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos de apoyo útiles para establecer las

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

		reales. También podría facilitar información preliminar sobre la estabilidad de la vacuna en las etapas tempranas del desarrollo y ayudar a evaluar el perfil de estabilidad de una vacuna después de que se realicen cambios en la fabricación.		especificaciones de caducidad o de liberación, pero no deben ser utilizados para pronosticar la estabilidad de un medicamento biológico en tiempo y condiciones reales. También podría facilitar información preliminar sobre la estabilidad del medicamento biológico en las etapas tempranas del desarrollo y ayudar a evaluar el perfil de estabilidad después de que se realicen cambios en la fabricación.
27	6. Estudios de estabilidad en tiempo y condiciones reales: Estudios sobre las características químicas, físicas, biológicas, inmunológicas, biofarmacéuticas, microbiológicas y toxicológicas de un medicamento biológico, hasta finalizar el período de vida útil, en las condiciones de temperatura y humedad de manipulación y almacenamiento previstas. Los resultados se utilizan para recomendar las condiciones de almacenamiento, así como para establecer el tiempo de conservación y/o las especificaciones de la liberación (OMS).	Se entiende que esta definición equivale a los estudios de estabilidad natural.	Afidro	Respuesta 11 Los estudios de estabilidad natural son los que se realizan en tiempo y condiciones reales
28	8. Fecha de vencimiento o caducidad: La fecha dada en el contenedor individual (usualmente en la etiqueta) del producto farmacéutico terminado, durante la cual se espera que el producto permanezca dentro de las especificaciones, si se conserva como se recomienda. Se establece para cada lote, añadiendo el periodo de vida útil a la fecha de fabricación o partiendo del último dato de potencia.	Se solicita ajustar a la siguiente para que quede claridad, dado que el tiempo de vida útil es aprobado para el producto y no por lote. <i>8. Fecha de vencimiento o caducidad: La fecha dada en el contenedor individual (usualmente en la etiqueta) del producto farmacéutico terminado, durante la cual se espera que el producto permanezca dentro de las especificaciones, si se conserva como se recomienda. Se establece para el producto y se asigna cada lote, añadiendo el periodo de vida útil a la fecha de fabricación o partiendo del último dato de potencia.</i>	Allergan	Respuesta 12 No se acepta, el referente del cual se tomo es la Guía de OMS para vacunas, de igual forma la definición empleada se ajusta a lo establecido en el glosario de términos de la OMS.
29	19. Salidas accidentales de las condiciones de almacenamiento: Son las exposiciones de corto tiempo del medicamento biológico a temperaturas no recomendadas de almacenamiento, es decir demasiado altas o bajas, teniendo en cuenta que pueden ser inevitables en algún momento, en particular durante la manipulación y transporte o el uso en zonas climáticas con altas temperaturas	Entendemos que esta definición es equivalente al término "Excursiones de temperatura". Se sugiere poner este término dentro de la definición en paréntesis.	Afidro	Se acepta (excursiones de temperatura).
30	23. Vacuna conjugada: Es una vacuna producida por la unión covalente entre un antígeno y una proteína transportadora con la intención de mejorar la inmunogenicidad de un antígeno específico. Esta técnica es frecuentemente aplicada a bacterias de tipo polisacárido para la prevención de una enfermedad bacteriana invasiva (OMS).	Ajustar la traducción a la definición "polisacáridos bacterianos" Conjugated vaccine: A conjugated vaccine is produced by covalently binding an antigen to a carrier protein with the intention of improving the immunogenicity of the attached antigen. This technique is most often applied to bacterial polysaccharides for the prevention of invasive bacterial disease.	Afidro	Respuesta 13 Se propone la siguiente redacción para Vacuna conjugada, tomada OMS. <i>Vacuna conjugada: Es una vacuna producida por la unión covalente entre un antígeno y una proteína transportadora con el fin de mejorar la inmunogenicidad de un antígeno específico. Esta técnica es</i>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

				frecuentemente aplicada a polisacáridos bacterianos para la prevención de una enfermedad bacteriana invasiva."
	3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD			
31	3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	Afidro	Respuesta 02
32	3.1 Para presentación de ensayos clínicos	Sugerimos este requisito sea asignado a la reglamentación sobre investigación clínica y separarlo de los requisitos para obtención y renovación de producto biológicos.	Allergan	Respuesta 02
33	Los medicamentos biológicos en investigación, deben estar caracterizados antes de la iniciación de los ensayos clínicos. En esta fase se debe continuar con la profundización en el conocimiento de los aspectos de estabilidad de conformidad con el perfil previamente definido, entre otros, con la evaluación de la potencia e identificación, caracterización y cuantificación de los productos de degradación que podrían desarrollarse con el tiempo.	Así mismo se sugiere la adopción de estándares internacionales existentes sobre este requisito, ejemplo los de la EMA y Health Canada.	Allergan	Respuesta 02
34		Comentario Párrafo 3 Lo concerniente al uso de los placebos no debería incluirse en el presente proyecto dado que corresponde a la reglamentación sobre investigación clínica.	Allergan	Respuesta 02
35		No es clara la reglamentación en este aspecto especialmente porque esta guía no menciona la fase a la cual pertenecen estos estudios.	Roche	Respuesta 02
36	Los medicamentos empleados en ensayos clínicos deben tener resultados de estabilidad <u>como mínimo en tres lotes de tamaño definidos</u> , en tiempo y condiciones reales, con la salvedad, que estos estudios pueden ser presentados con resultados a tiempos parciales y posteriormente puede ampliarse la vida útil, según los resultados obtenidos. De tal forma, que los estudios clínicos y la continuación de los estudios de estabilidad del medicamento biológico puedan desarrollarse de manera paralela.	Teniendo en cuenta que EMA y Health Canada tienen guías específicas para la realización de estudios de estabilidad en productos en investigación clínica sugerimos que se tengan en cuenta las disposiciones de estos documentos y que se acepten los estudios de estabilidad realizados siguiendo estos lineamientos.	Afidro	Respuesta 02
37	<u>En cuanto al placebo, se debe demostrar la ausencia de ingrediente farmacéutico activo, el cumplimiento de los requisitos microbiológicos y que el sistema de envase cierre es el mismo que se usa en el medicamento de investigación.</u>	Según lo descrito en este numeral, parece que se da el mismo tratamiento a los productos en investigación clínica que a los que se someterán a evaluación para obtener registro sanitario, de nuevo consideramos pertinente separar los requisitos de ambas etapas. Este debe referirse solo a la demostración de la estabilidad del producto en investigación	Afidro	Respuesta 02
38	<u>Para los productos que están siendo sometidos a ensayos clínicos, es importante garantizar que el perfil de estabilidad del producto utilizado en</u>	De acuerdo con lo mencionado, se sugiere eliminar los párrafos (4, 5 y 6) tachados, de igual forma los resaltados deben hacer parte del numeral 3.2 que contiene las disposiciones para la evaluación farmacológica y solicitud de registro sanitario.	Afidro	Respuesta 02

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

39	<u>el citado ensayo no presenta cambios significativos en la calidad, seguridad o eficacia en relación con el producto objeto de registro sanitario y que finalmente será comercializado.</u> Los estudios de estabilidad para la presentación de ensayos clínicos <u>deben ser consistentes y serán evaluados durante las siguientes etapas, teniendo en cuenta que los estudios posteriores son una continuación de los presentados inicialmente.</u>	Se sugiere que en lo relacionado a la demostración de correlación, se utilice el término demostración de comparabilidad que es el aplicable para estos estudios en productos biológicos (texto resaltado): <i>Debe demostrarse la correlación comparabilidad entre los estudios de estabilidad presentados para ensayos clínicos respecto a los usados a escala comercial, durante el proceso de evaluación farmacológica y farmacéutica en el trámite de registro sanitario.</i>	Afido	Respuesta 02
40	<u>La composición, el proceso y lugar de fabricación, del medicamento biológico empleado en los estudios de estabilidad para ensayos clínicos deben ser los mismos de los utilizados en los estudios de estabilidad realizados en lotes a escala piloto e industrial.</u>	En estudios clínicos usualmente no se tienen la fórmula del producto de fabricación a escala comercial definida, no hay disponibles aún 3 lotes para hacer los estudios.	Afido	Respuesta 02
41	<u>La información de este numeral deberá ser presentada al INVIMA durante la evaluación del protocolo por parte de la Comisión Revisora de Medicamentos y el grupo de Buenas Prácticas de Clínicas, no deberá ser sometida al grupo técnico de la Dirección de Medicamentos.</u>	La información de este numeral deberá ser presentada al INVIMA durante la evaluación del protocolo por parte de la Comisión Revisora de Medicamentos y el grupo de Buenas Prácticas de Clínicas, no deberá ser sometida al grupo técnico de la Dirección de Medicamentos.	Afido	Respuesta 02
42	Debe demostrarse la correlación entre los estudios de estabilidad presentados para ensayos clínicos respecto a los usados a escala comercial, durante el proceso de evaluación farmacológica y farmacéutica en el trámite de registro sanitario.	En el párrafo referente al placebo se sugiere incluir lo subrayado: <i>En cuanto al placebo, se debe demostrar la ausencia de ingrediente farmacéutico activo, el cumplimiento de los requisitos microbiológicos (según corresponda) y que el sistema de envase cierre es el mismo que se usa en el medicamento de investigación.</i>	Afido	Respuesta 02

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

43	Los solicitantes deben haber validado las metodologías analíticas mediante los cuales estudiaron el perfil indicativo de estabilidad y los datos deben ser presentados ante el INVIMA para su revisión. La determinación de las pruebas a incluir serán específicas del producto y corresponderán con el perfil indicativo de estabilidad fijado por el fabricante.	En este numeral y de acuerdo con las guías específicas para la realización de estudios de estabilidad de productos en investigación clínica (de EMA, Health Canada e incluso FDA), debería tener en cuenta: a) <i>Debe presentarse una descripción del programa de estabilidad que sustente el producto bajo investigación clínica y que incluya una lista de las pruebas, procedimientos analíticos, criterios de aceptación, frecuencias de muestreo para cada prueba, condiciones de almacenamiento, extensión planeada de la vida útil.</i> b) <i>Los datos de estabilidad deben ser presentados mínimo para un lote representativo del proceso de manufactura del medicamento utilizado en el estudio clínico. Adicionalmente, pueden suministrarse datos de estabilidad de lotes relevantes en desarrollo o lotes fabricados utilizando procesos previos de manufactura.</i> c) <i>Se deben suministrar los datos de estabilidad en curso (ongoing) de los medicamentos utilizados en ensayos clínicos para la extensión de la vida útil.</i> d) <i>La extensión de la vida útil más allá del periodo cubierto por el tiempo real puede ser aceptada si se soporta y justifica con datos relevantes, incluyendo estudios de estabilidad acelerada.</i> e) <i>La máxima vida útil después de la extensión no debe exceder dos veces y no debe ser más de 12 meses más allá de los datos de estabilidad suministrados con los lotes representativos.</i> f) <i>Los estudios clínicos y la continuación de los estudios de estabilidad del medicamento biológico pueden desarrollarse de manera paralela.</i>	Afido	Respuesta 02
44		Eliminar párrafos 4, 5 y 6	Afido	Respuesta 02

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

45		“Los medicamentos empleados en ensayos clínicos deben tener resultados de estabilidad como mínimo en tres lotes de tamaño definido...” Con frecuencia no están disponibles datos de estabilidad de tres lotes al momento de los ensayos clínicos. Esto es especialmente cierto en los productos biológicos y en las primeras fases de desarrollo. Para permitir un enfoque científico adecuadamente justificado, se sugiere cambiar el texto de la siguiente manera: “Los medicamentos empleados en ensayos clínicos deben tener resultados de estabilidad como mínimo en tres lotes en un número justificado y científicamente apropiado de lotes de tamaño definidos...”	Biogen	Respuesta 02
46		“Los solicitantes deben haber validado las metodologías analíticas...” La validación deberá estar acorde con la fase de desarrollo teniendo en cuenta las directrices vigentes de la FDA y la UE. Utilizando los principios que las compañías normalmente emplean para calificar los métodos no compendiales como idóneos para el uso previsto según Q2 (R1) de ICH, a fin de respaldar las pruebas de liberación y estabilidad clínicas. Posteriormente, en el proceso de desarrollo que conduce al registro comercial, los métodos no compendiales se validan completamente. Se sugiere cambiar el texto de la siguiente manera: “Los solicitantes deben haber validado <u>calificado adecuadamente</u> las metodologías analíticas, <u>incluida la validación completa, cuando sea pertinente para la fase de desarrollo...</u>”	Biogen	Respuesta 02
47	3.2 Para la evaluación farmacológica y solicitud de registro sanitario	¿Esta disposición se aplicará también para los productos importados?	Roche	Respuesta 14 Aplica para fabricación local y para productos importados

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

48	Para todos los medicamentos biológicos se deberán presentar los datos de estabilidad en tiempo y condiciones reales, para los Ingredientes Farmacéuticos Activos, productos intermedios y producto farmacéutico terminado. <u>El INVIMA, basándose en los resultados de los estudios de estabilidad natural establecerá la vida útil, fecha de caducidad y condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, productos intermedios y producto farmacéutico terminado, propuesto en la solicitud del registro sanitario</u> <u>Los datos de la escala piloto pueden ser aceptables siempre y cuando los lotes a escala de fabricación se pongan a prueba después de la aprobación y previa demostración de la comparabilidad entre el lote a escala piloto y lote a escala de fabricación.</u>	Como se mencionó en el numeral 3.1 se sugiere incluir los siguientes párrafos en este numeral en el entendido que se refieren a información requerida para la solicitud de un registro sanitario. Aplica también el comentario en relación con el cambio de correlación a comparabilidad en el texto descrito en el numeral anterior. <i>Debe demostrarse la comparabilidad entre los estudios de estabilidad presentados para ensayos clínicos respecto a los usados a escala comercial, durante el proceso de evaluación farmacológica y farmacéutica en el trámite de registro sanitario.</i> <i>Los solicitantes deben haber validado las metodologías analíticas mediante las cuales estudiaron el perfil indicativo de estabilidad y los datos deben ser presentados ante el INVIMA para su revisión. La determinación de las pruebas a incluir serán específicas del producto y corresponderán con el perfil indicativo de estabilidad fijado por el fabricante</i>	Afidro	Respuesta 15 Teniendo en cuenta que los estudios de estabilidad en investigación clínica harán parte de una regulación específica (Ver respuesta 02), esta sugerencia no aplica. Lo correspondiente a validación de técnicas analíticas en estabilidad se incluirá en el numeral específico de este tema.
49	Con lo anterior se pretende garantizar que los medicamentos biológicos mantengan la calidad, seguridad y eficacia durante el tiempo de vida útil asignado, en las condiciones de almacenamiento establecidas, para lo cual el INVIMA realizará las acciones de inspección, vigilancia y control correspondientes.	¿Cuál será el tiempo mínimo para la realización de los estudios a largo plazo? De acuerdo con el texto subrayado (párrafo 3) se hace la aclaración que los estudios de estabilidad comparativa entre los lotes representativos del medicamento en investigación utilizado durante el estudio clínico y aquellos propuestos para el uso comercial se realizan durante la fase final de la evaluación farmacológica y farmacéutica en el trámite de registro sanitario.	Afidro	Respuesta 16 El numeral 3.2.1 y el 3.2.3 establecen que Los estudios de estabilidad que deben presentarse en el trámite de registro sanitario, deben ser naturales, por el tiempo de vida útil solicitada. Lo anterior teniendo en cuenta que para los productos biológicos el tiempo solicitado no ha sido menor a seis meses.
50		“Los datos de la escala piloto pueden ser aceptables siempre y cuando los lotes a escala de fabricación se pongan a prueba después de la aprobación y previa demostración de la comparabilidad entre el lote a escala piloto y lote a escala de fabricación.” La compañía considera que es muy aceptable este nivel de flexibilidad, en el contexto correcto y apropiado	Biogen	Respuesta 17 Es un comentario que está acorde con la propuesta de redacción de este punto.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

51		En el numeral 3.2 del a se establece que “El INVIMA, basándose en los resultados de los estudios de estabilidad natural <u>establecerá la vida útil, fecha de caducidad y condiciones de almacenamientos de ingrediente farmacéutico activo, productos intermedios y producto farmacéutico terminado, propuesto en la solicitud del registro sanitario</u> ”. En nuestro parecer no es el INVIMA quien define estos parámetros, sugerimos cambiar por “el INVIMA <u>autoriza (...)</u> ”, pues es el solicitante quien define estos parámetros con los datos y estudios realizados, y bajo su responsabilidad, No podría el INVIMA asumir el rol de juez y parte determinando parámetros como la vida útil del producto. Además, el parámetro que se establece a partir de los estudios de estabilidad es la vida útil del producto y las condiciones de almacenamiento para que se cumpla, pero la fecha de caducidad es un parámetro que se calcula independientemente para cada lote fabricado con base a la vida útil determinada.	IFARMA Misión Salud	Se acepta la observación
52		Adicionalmente en el numeral 3.2 sugerimos la siguiente modificación en la redacción “para todos los medicamentos biológicos se deben presentar los datos de estabilidad en tiempo y condiciones reales, para los ingredientes farmacéuticos activos, productos intermedios (si aplica) y producto farmacéutico terminado”.	IFARMA Misión Salud	Se acepta la observación
53	3.2.1 Estudios de estabilidad del Ingrediente farmacéutico activo (IFA) Los datos de estabilidad se obtendrán a partir de no menos de tres (3) lotes consecutivos para los que la fabricación y las condiciones de almacenamiento, incluyendo los materiales de envase/cierre correspondan a la escala de fabricación comercial. La calidad de los lotes puestos en el programa de estabilidad debe ser representativa de la	Comentario párrafo 1: 1. En relación con lo dispuesto acerca de la realización de los estudios en 3 lotes consecutivos, lineamientos como los de ICH mencionan que no necesariamente se requiere realizar los estudios en lotes consecutivos, lo importante es que los lotes usados sean representativos del proceso y que demuestren la consistencia en la fabricación. Se sugiere incluir en el texto que preferiblemente se usen lotes consecutivos.	Afidro	Respuesta 18 Se acepta la sugerencia de preferiblemente consecutivo para biológicos y biotecnológicos, pero en el caso de las vacunas y en consonancia con la Resolución 1606 en consistencia de producción si deben quedar como esta en la resolución 1606, es decir si obligatorio los tres lotes consecutivos.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

54	calidad del material usado en los ensayos no clínicos, clínicos. Los estudios de estabilidad que deben presentarse en el trámite de registro sanitario, deben ser naturales, por el tiempo de vida útil solicitada. Para los ingredientes farmacéuticos activos con períodos de almacenamiento menores de seis (6) meses, los datos de estabilidad que deberán presentarse con la solicitud de registro sanitario, serán los equivalentes al tiempo de muestreo que permita soportar la vida útil solicitada, y estarán determinados caso a caso. Se deben presentar datos estimativos de los tiempos de almacenamiento individuales de los ingredientes farmacéuticos activos antes de la fabricación de Producto Farmacéutico Terminado, con fines de determinar el tiempo máximo de almacenamiento para cada ingrediente farmacéutico activo que permita garantizar la estabilidad del Producto Biológico terminado hasta fin de su vida útil. Las características de calidad del ingrediente farmacéutico activo deben ser las mismas tanto en la elaboración de medicamentos biológicos para estudios preclínicos, clínicos, de desarrollo de producto, como para la fabricación de los lotes piloto y/o lotes industriales.	Comentario párrafo 1: 2. En primer párrafo de numeral 3.2 se describe que se pueden presentar lotes piloto siempre y cuando después del registro se haga una correlación entre ambos, por lo tanto consideramos que se debe incluir la presentación de estudios realizados con los lotes piloto en este numeral.	Afido	Respuesta 19 Propuesta, de acuerdo a la guía ICH Q5C y USP: (cuarto párrafo) <i>Los datos de estudios realizados a con lotes a escala de planta piloto del ingrediente farmacéutico activo producido a una escala reducida de la fermentación y purificación podrán proporcionarse en el momento en el expediente que se presente al INVIMA, con la obligación de colocar en el programa de estabilidad a largo plazo los tres primeros lotes a escala de fabricación industrial. Cuando se cuente con los estudios de lotes industriales, deberán presentarse al INVIMA.</i>
55	El ingrediente farmacéutico activo que entre al programa de estabilidad se debe almacenar en envases que representen adecuadamente los recipientes de retención que se utilizarán durante la fabricación. Los envases de tamaño reducido pueden ser aceptables para las pruebas de estabilidad de un ingrediente farmacéutico activo con la condición que estén elaborados con el mismo material y utilicen el mismo tipo de sistema de envase/cierre que estará destinado a ser utilizado durante la fabricación. <u>Cuando se cuente con los estudios de lotes industriales, deberán presentarse al INVIMA.</u>	Comentario párrafo 1: 3. La calidad de los lotes del programa de estabilidad debe también ser representativa del material usado en los ensayos no clínicos, clínicos y a escala industrial. De acuerdo con los comentarios previos el primer párrafo sugerimos hacer los siguientes cambios (el texto subrayado es el agregado): <i>Los datos de estabilidad se obtendrán a partir de no menos de tres (3) lotes <u>preferiblemente</u> consecutivos para los que la fabricación y las condiciones de almacenamiento, incluyendo lo materiales de envase/cierre correspondan a la escala <u>piloto</u> o de fabricación comercial. La calidad de los lotes puestos en el programa de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material usado en los ensayos no clínicos, clínicos y la fabricación escala industrial.</i>	Afido	Se acepta
56	De acuerdo con lo descrito en el numeral, ahora el Invima aprobará la vida útil para IFA?		Afido	Respuesta 20 El INVIMA autoriza la vida útil según la información presentada.
57	¿Los lineamientos globales también indican que los datos de estabilidad deban ser obtenidos a partir de 3 lotes consecutivos?		Roche	Respuesta 18
58	El estudio de estabilidad que se realice para el ingrediente farmacéutico activo, será uno de los soportes para concluir respecto a las condiciones de almacenamiento y transporte para el mismo.	Comentario párrafo 2 En este párrafo solo se describe el caso de los IFA con periodos de almacenamiento menores a 6 meses, se sugiere incluir la referencia de ICH completa que describe también el caso de almacenamiento mayor a 6 meses.	Afido	Respuesta 21 El párrafo 2 establece: Los estudios de estabilidad que deben presentarse en el trámite de registro sanitario, deben ser naturales, por el tiempo de vida útil solicitada. (...) Lo anterior incluye periodos mayores de seis meses

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

59		Comentario párrafo 3 A que se refieren con los datos estimativos?, si se refieren a la vida útil de IFA. Las características de calidad del ingrediente farmacéutico activo no deben ser las mismas, deben ser representativas. Se sugiere eliminar el párrafo ya que el requisito se encuentra ya en el numeral.		Respuesta 22 Propuesta de redacción <i>Las características de calidad del ingrediente farmacéutico activo que entre en el programa de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material utilizado en los estudios preclínicos y clínicos, y de la calidad del material a ser utilizado para la fabricación de los lotes piloto y/o lotes industriales</i>
60		Comentario párrafo 4: es confusa la última frase (texto tachado), por lo que se sugiere eliminar y reemplazar por: <i>En caso de presentar información con lotes a escala piloto, cuando se cuente con los estudios con lotes a escala industrial, estos deben ser presentados al INVIMA.</i>	Roche	Respuesta 19
61		Párrafo 4 Se debe suministrar claridad las directrices para someter los estudios de estabilidad finalizados.	Allergan	Respuesta 23 El anexo de la resolución es el derrotero a seguir, y la presentación deberá ser un paso a paso que la entidad regulatoria, INVIMA evalúa.
62		"Los datos de estabilidad se obtendrán a partir de no menos de tres (3) lotes consecutivos..." Podría requerirse mayor flexibilidad del texto para permitir enfoques alternativos que sean técnica y científicamente válidos y estén de acuerdo con las directrices globales y las prácticas aceptadas sobre de número de lotes y si deben ser consecutivos. Se sugiere cambiar el texto de la siguiente manera: "Los datos de estabilidad se obtendrán a partir de <u>un número adecuado de lotes representativos (normalmente tres (3) a menos que se justifique hacerlo de otra forma) no menos de tres (3) lotes consecutivos</u> "	Biogen	Respuesta 18

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

63		"Las características de calidad del ingrediente farmacéutico activo deben ser las mismas tanto en la elaboración de medicamentos biológicos para estudios preclínicos, clínicos, de desarrollo de producto, como para la fabricación de los lotes piloto y/o lotes industriales." Para los productos biológicos, no es apropiado descripciones como "las mismas". De acuerdo a las directrices de ICH aplicables, debe utilizarse la palabra "comparable". Se sugiere cambiar el texto de la siguiente manera: "Las características de calidad del ingrediente farmacéutico activo deben ser <u>comparables</u> las mismas tanto en la elaboración de medicamentos biológicos para estudios preclínicos, clínicos, de desarrollo de producto, como para la fabricación de los lotes piloto y/o lotes industriales."	Biogen	Respuesta 24 Propuesta de redacción <i>Las características de calidad del ingrediente farmacéutico activo deben ser las mismas tanto en la elaboración de medicamentos biológicos para estudios preclínicos, clínicos, de desarrollo de producto, como para la fabricación de los lotes piloto y/o lotes industriales.</i>
64	3.2.2 Estudios de estabilidad de Productos intermedios Los procesos de producción de medicamentos biológicos implican en algunos casos la manufactura de productos intermedios como cosechas, antígenos a granel purificados, granel de antígenos adsorbidos/adyuvantes y graneles finales. Estos intermedios por lo general no se procesan inmediatamente y pueden ser almacenados durante varios años, a menos que dicho intermedio sea inestable o requiera procesamiento inmediato por razones logísticas. Las pruebas de estabilidad se deben realizar en diferentes etapas de la producción, es decir, en la recolección, en los graneles monovalentes, en los graneles polivalentes y en el granel final. La estabilidad debe probarse experimentalmente y se debe proporcionar la documentación por cada una de las etapas mencionadas para el producto en consideración. La confirmación de los resultados de estudios de estabilidad a escala piloto se realiza con lotes fabricados en procesos a escala industrial. Los productos intermedios deberán contar con los datos completos que demuestran la estabilidad en tiempo y condiciones reales. La aceptación final del período de almacenamiento se debe basar en estos datos.	Lo descrito en el numeral aplica para vacunas en donde se obtengan productos intermedios; en otros productos de origen biológico puede haber casos en los que no se requiere la realizar estudios de estabilidad para productos intermedios, el requisito de estos dependerá de la naturaleza del producto. Sugerimos que se incluya esta aclaración en el numeral.	Afido	Respuesta 25 Se acepta la sugerencia y se propone la siguiente redacción: <i>Los procesos de producción de medicamentos biológicos implican en algunos casos la manufactura de productos intermedios (según la naturaleza del biológico) como cosechas, antígenos a granel purificados, granel de antígenos adsorbidos/adyuvantes y graneles finales. Estos intermedios por lo general no se procesan inmediatamente y pueden ser almacenados durante varios años, a menos que dicho intermedio sea inestable o requiera procesamiento inmediato por razones logísticas. Las pruebas de estabilidad se deben realizar en diferentes etapas de la producción, es decir, en la recolección, en los graneles monovalentes, en los graneles polivalentes y en el granel final. En los casos en los que la manufactura del medicamento biológico involucre la obtención de productos intermedios la estabilidad debe probar experimentalmente para dichos productos intermedios y se debe proporcionar la documentación por cada una de las etapas mencionadas para el producto en consideración (...).</i>
65		ICH no contempla en su totalidad lo dispuesto en este numeral para la realización de estudios de estabilidad para productos intermedios.		Respuesta 26 Para vacunas la guía de estabilidad de la OMS, lo contempla y se hace la aclaración que la estabilidad para intermedios es en los casos que aplique, es decir, cuando se generen productos intermedios.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

66		Usualmente la estabilidad de productos intermedios se garantiza con las validaciones de proceso de fabricación sin requerir la realización de estudios de estabilidad específicos.		Respuesta 26
67		De acuerdo con lo descrito (texto resaltado en el párrafo 3) en esta guía, el INVIMA aprobará tiempos de almacenamiento para productos intermedios?		Respuesta 27 El Invima no aprobará tiempos de almacenamiento. Cada fabricante es responsable de garantizar la conservación de la estabilidad del producto intermedio que almacene.
68		“Los productos intermedios deberán contar con los datos completos que demuestran la estabilidad en tiempo y condiciones reales. La aceptación final del período de almacenamiento se debe basar en estos datos.” Existen circunstancias en las que podría ser factible la extrapolación cuando se justifique científicamente y esté de acuerdo con las directrices globales. Para permitir estos escenarios se sugiere cambiar el texto de la siguiente manera: “Los productos intermedios deberán contar con los datos completos que demuestran la estabilidad en tiempo y condiciones reales. La aceptación final del período de almacenamiento se debe basar en estos datos.”	Biogen	Respuesta 28 Los productos intermedios deben contar con datos que demuestran la estabilidad en tiempo y condiciones reales. La aceptación final del período de almacenamiento se debe basar en estos datos.
69	3.2.3 Estudios de estabilidad del Producto farmacéutico terminado En la práctica, los datos de estabilidad del producto farmacéutico terminado deben incluir los datos generados con los productos intermedios de diferentes edades utilizados en la formulación final. Para la obtención del registro sanitario de los medicamentos biológicos, se presentarán los resultados de los estudios de estabilidad natural en tres (3) lotes de producto farmacéutico terminado, elaborados a partir de	Esta sección no especifica los datos mínimos de estabilidad requeridos para la presentación. Recomendamos incluir esta información.	Roche	Respuesta 29 La estabilidad se va construyendo en el proceso mismo de elaboración del producto biológico/biotecnológico, por lo tanto en este subnumeral, no se considera necesario definir unos puntos mínimos de estabilidad requeridos para la presentación y adicionalmente el Numeral 4, del proyecto publicado define los requisitos para la presentación, el diseño, protocolo e informe de los estudios.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

70	tres (3) lotes diferentes ingrediente farmacéutico activo (IFA), donde el proceso de fabricación, las condiciones de almacenamiento, los materiales de envase y cierre, y los materiales de empaque sean de la escala y condiciones de fabricación comerciales. Se debe determinar la estabilidad a través de la definición de los parámetros a ser evaluados y establecer las especificaciones tanto para el ingrediente farmacéutico activo (granel) como para el producto farmacéutico terminado. En el caso de las renovaciones se deberá presentar los estudios de estabilidad de los últimos tres lotes que demuestren el tiempo de vida útil y los estudios de estabilidad <i>on going</i> que posea a la fecha, siempre y cuando no exista un cambio previo que afecte la calidad, seguridad y eficacia del producto.	Comentarios párrafo 2: Se sugiere que se ajuste el texto de acuerdo con lo descrito en la guía ICH 5c numeral 4.3, en lo referente a la realización de estudios de estabilidad cuando sea posible en 3 lote diferentes de granel. De este modo el proponemos que el párrafo quede así (cambios subrayados): <i>Para la obtención del registro sanitario de los medicamentos biológicos, se presentarán los resultados de los estudios de estabilidad natural en tres (3) lotes de producto farmacéutico terminado, elaborados cuando sea posible a partir de tres (3) lotes diferentes de granel ingrediente farmacéutico activo (IFA), donde el proceso de fabricación, las condiciones de almacenamiento, los materiales de envase y cierre, y los materiales de empaque sean de la escala y condiciones de fabricación comerciales.</i> Se sugiere Incluir que se puedan presentar estudios con lotes piloto con el compromiso de entregar los estudios a escala industrial (como se propone en el numeral 3.2.1). <i>En caso de presentar información con lotes a escala piloto, cuando se cuente con los estudios con lotes a escala industrial, estos deben ser presentados al INVIMA.</i>	Afidro	Respuesta 30 Se acepta la observación y se sugiere la siguiente redacción: <i>Para la obtención del registro sanitario de los medicamentos biológicos, se presentarán los resultados de los estudios de estabilidad natural en tres (3) lotes de producto farmacéutico terminado, elaborados en lo posible a partir de tres (3) lotes diferentes de granel o ingrediente farmacéutico activo, donde el proceso de fabricación, las condiciones de almacenamiento, los materiales de envase y cierre, y los materiales de empaque sean de la escala y condiciones de fabricación comerciales.</i> Propuesta, de acuerdo a la guía ICH Q5C y USP: <i>En caso de presentar información con lotes a escala piloto del producto para la obtención del registro sanitario, se deben colocar los primeros tres (3) lotes a escala de fabricación en el programa de estabilidad a largo plazo después de la obtención del registro sanitario y cuando se cuente con los resultados de los estudios con lotes a escala industrial, deben ser presentados al INVIMA.</i>
71		Dada la naturaleza de estos productos y de la complejidad en la obtención de los mismos no en todos los casos es posible tener tres lotes del ingrediente farmacéutico activo debidamente caracterizado y estandarizado. Por lo que sugerimos el requisito se establezca para tres lotes diferentes de producto terminado.	Allergan	Respuesta 30
72		Párrafo 1 Los requerimientos relacionados con los productos intermedios están descritos en el numeral 3.2.2, por lo que se sugiere eliminar el primer párrafo teniendo en cuenta que el numeral contiene los requisitos para productos terminados.	Afidro	Respuesta 31 Se acepta la observación

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

73		“Para la obtención del registro sanitario de los medicamentos biológicos, se presentarán los resultados de los estudios de estabilidad natural en tres (3) lotes de producto farmacéutico terminado, elaborados a partir de tres (3) lotes diferentes de ingrediente farmacéutico activo (IFA), donde el proceso de fabricación, las condiciones de almacenamiento, los materiales de envase y cierre, y los materiales de empaque sean de la escala y condiciones de fabricación comerciales.” Este requerimiento es muy prospectivo y no permite la previsión de enfoques alternativos justificados científicamente incluidos en las directrices globales. Podría considerarse una redacción alternativa de la siguiente manera: “Para la obtención del registro sanitario de los medicamentos biológicos, <u>normalmente</u> se presentarán los resultados de los estudios de estabilidad natural en tres (3) lotes de producto farmacéutico terminado, elaborados a partir de tres (3) lotes diferentes de ingrediente farmacéutico activo (IFA), donde el proceso de fabricación, las condiciones de almacenamiento, los materiales de envase y cierre, y los materiales de empaque sean de la escala y condiciones de fabricación comerciales. <u>Únicamente se considerarán enfoques alternativos para demostrar la estabilidad de los productos farmacéuticos terminados cuando el solicitante los justifique científica y adecuadamente</u>”	Biogen	Respuesta 01 y 30
74		Comentario párrafo 4 En el caso de renovaciones se podrán entregar los estudios de estabilidad finalizados en lotes recientes que demuestren el tiempo de vida útil o los estudios ongoing. Se sugiere cambiar Y por O (texto subrayado). <i>En el caso de las renovaciones se deberá presentar los estudios de estabilidad de los últimos tres lotes que demuestren el tiempo de vida útil y O los estudios de estabilidad on going que posea a la fecha, siempre y cuando no exista un cambio previo que afecte la calidad, seguridad y eficacia del producto.</i>	Afiro	Respuesta 32 Propuesta de redacción: <i>En el caso de las renovaciones se deben presentar los estudios de estabilidad de los últimos tres lotes que demuestren y hayan culminado el tiempo de vida útil otorgada y/o los estudios de estabilidad on going que posea a la fecha, siempre y cuando no exista un cambio sustancial previo que afecte la calidad, seguridad y eficacia del producto.</i>
75		Párrafo 4 ¿Por qué presentar los estudios de estabilidad de los últimos 3 lotes y no de 3 lotes cualquiera que no superen un período de tiempo establecido?	Roche	Respuesta 32

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

76		“En el caso de las renovaciones se deberá presentar los estudios de estabilidad de los últimos tres lotes que demuestren el tiempo de vida útil y los estudios de estabilidad on going que posea a la fecha, siempre y cuando no exista un cambio previo que afecte la calidad, seguridad y eficacia del producto.” Los productos normalmente evolucionan a través de su ciclo de vida, esto es especialmente cierto en el caso de los productos biológicos. Con base en esta información, no es posible esperar que los datos de estabilidad de los lotes no presenten cambios de calidad al momento de la renovación. Se sugiere cambiar el texto para que se considere la evolución natural de los productos, de la siguiente manera: “En el caso de las renovaciones se deberá presentar los estudios de estabilidad de los últimos tres lotes que demuestren el tiempo de vida útil y los estudios de estabilidad on going que posea a la fecha, siempre y cuando no exista un cambio previo que afecte <u>significativamente</u> la calidad, seguridad y eficacia del producto.”	Biogen	Respuesta 32
77	3.2.4 Estudios de estabilidad para producto reconstituido o diluido Debe demostrarse la estabilidad de los productos que deban ser reconstituidos o diluidos, para las condiciones de almacenamiento, en los medios de reconstitución o dilución sugeridos y por el período de almacenamiento propuesto en los envases y empaques finales.	Esta sección no especifica el número de lotes requeridos. Recomendamos incluir esta información.	Roche	Respuesta 33 Para los detalles del procedimiento a realizar se pueden seguir los lineamientos internacionales específicos dependiendo del tipo de producto.
78	<u>En el estudio de estabilidad de los productos reconstituidos o diluidos se deben incluir los tiempos de muestreo que cubran toda la vida útil propuesta del producto farmacéutico terminado.</u> El etiquetado deberá incluir el tiempo de vida útil del producto farmacéutico terminado, antes y después de ser reconstituido o diluido, en el solvente o diluyente empleado.	¿Esto significa que el producto diluido o reconstituido debe ser muestreado en diferentes puntos o que el producto final debe diluirse / reconstituirse en diferentes etapas de su vida útil? Si esto último es afirmativo, ¿cuántas veces debe realizarse la dilución o reconstitución?	Roche	Respuesta 34 Significa que el producto debe ser reconstituido en diferentes etapas de su vida útil, las normas internacionales no determinan las veces que debe realizarse esta dilución o reconstitución, el fabricante de acuerdo a las características propias debe realizarlo y justificar ante la autoridad sanitaria.
79		Párrafo 2: Se sugiere cambiar por: <i>En el estudio de estabilidad de los productos reconstituidos o diluidos se deben incluir los tiempos de muestreo que cubran toda la vida útil propuesta para el producto reconstituido.</i>	Allergan	Respuesta 35 El propósito de este numeral es que se garantice que un producto cumpla con las características de estabilidad una vez reconstituido, durante el período máximo de almacenamiento.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

80		Comentario párrafo 2: se sugiere ajustar la redacción de acuerdo con lo que establece ICH así: <i>En el estudio de estabilidad de los productos reconstituidos o diluidos se deben incluir los tiempos de muestreo <u>que cubran</u> que cubran toda la vida útil propuesta <u>el periodo máximo de almacenamiento del producto farmacéutico terminado.</u></i>	Afidro	Respuesta 36 Se ajusto así: <i>Se debe demostrar la estabilidad de los medicamentos biológicos después de su reconstitución o dilución en las condiciones, medios de reconstitución o dilución y periodo de almacenamiento máximo especificados en los envases, empaques e insertos.</i>
81		“En el estudio de estabilidad de los productos reconstituidos o diluidos se deben incluir los tiempos de muestreo que cubran toda la vida útil propuesta del producto farmacéutico terminado.” Existen circunstancias en las que podría ser factible la extrapolación cuando se justifique científicamente y esté de acuerdo con las directrices globales. Para permitir estos escenarios se sugiere cambiar el texto de la siguiente manera: “En el estudio de estabilidad de los productos reconstituidos o diluidos se deben incluir los tiempos de muestreo que cubran toda la vida útil propuesta del producto farmacéutico terminado, <u>a menos que se justifique adecuadamente.</u> ”	Biogen	Respuesta 37 No se acepta la adición de a "menos que sea apropiadamente justificado", porque a los productos que deban ser reconstituidos o diluidos debe hacerse los estudios de estabilidad.
82	3.2.5. Estudios de estabilidad para modificación del registro sanitario Se deben presentar los estudios de estabilidad en los casos en que el laboratorio fabricante efectúe modificaciones en cualquier etapa del proceso de fabricación o cambio de proveedores de ingredientes farmacéuticos activos u otros materiales de partida, material de envase, cambios en la formulación, cambio en el lugar de fabricación <u>y otros que impacten la estabilidad del producto</u> , con el fin de asegurar el mantenimiento de las características inicialmente otorgadas (seguridad, calidad y eficacia), de sustentar las especificaciones de vida útil y perfeccionar el perfil de estabilidad del medicamento biológico.	- Consideremos necesario definir con claridad los tipos de cambios que requieren la realización de un estudio de estabilidad. No todas las modificaciones listadas en el numeral requieren realización de estudios de estabilidad, por ejemplo un cambio de proveedor no lo requiere, para esto sugerimos que se tengan en cuenta documentos como listado de variaciones de la EMA y OMS para vacunas. - También sería importante incluir en el texto que se tendrá en cuenta la calificación del riesgo que hace el fabricante para decidir si el cambio implementado requiere realizar estudios de estabilidad.	Afidro	Respuesta 38 El responsable de garantizar la calidad, seguridad y eficacia es el fabricante, por lo tanto ante cualquier cambio sustancial que afecte uno de estos aspectos deberá realizarse el estudio de estabilidad del producto. La calificación del riesgo es un aspecto propio que el fabricante debe realizar basado en el conocimiento de su producto.
83		Esta sección no especifica los datos mínimos de estabilidad requeridos para presentar. Recomendamos incluir esta información.	Roche	Respuesta 39 Con respecto a este, se informa que la presente guía establece el marco general para la realización de los estudios de estabilidad de los medicamentos biológicos. Para los detalles del procedimiento a realizar se pueden seguir los lineamientos internacionales específicos dependiendo del tipo de producto.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

84		¿Esto significa que los cambios que los proveedores realicen en cualquier material de partida, harán que se requieran pruebas completas de estabilidad en el producto farmacéutico terminado? ¿Los cambios de proveedores de materiales de partida también requerirán las pruebas de estabilidad en el producto farmacéutico terminado?	Roche	Respuesta 40 Basado en el conocimiento que el fabricante tenga de su producto, debe definir cuando un cambio en un material de partida impacta la estabilidad del producto y afecta aspectos de calidad, seguridad y eficacia. De acuerdo con lo establecido en el numeral 3.11.19 del acta 8 de 2011 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, para medicamentos biológicos se debe tener una alta vigilancia sanitaria durante los procesos de producción, en comparación con los medicamentos de síntesis química en los cuales la vigilancia está orientada hacia el producto terminado. Se aclara que material de partida es diferente a Ingrediente farmacéutica activo, el cambio de este último siempre requerirá la realización de estudios de estabilidad.
----	--	---	-------	---

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

85	3.2.6 Estudios de estabilidad para el seguimiento del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Una vez concedido el registro sanitario, el laboratorio fabricante deberá contar con un programa anual de estabilidad que permita verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de los lotes que están en el mercado. Esta información debe tenerla el fabricante, el importador y el titular y será verificada por parte del INVIMA en el seguimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura BPM o cuando lo requiera. Cada medicamento biológico debe contar con un protocolo de estabilidad que incluya entre otra información: el objetivo, el número de lotes a incorporar en el estudio, la identificación de los lotes y su histórico (relación del origen y lote del ingrediente farmacéutico activo a granel), el fabricante y su domicilio, el tipo de muestra, la frecuencia del muestreo, las pruebas analíticas a realizar y las especificaciones debidamente soportadas.	¿Existe o se definirán los lineamientos bajo los cuales, deban ser publicados los programas anuales de estabilidad, de manera que el fabricante, el importador, el titular y el INVIMA los tengan a su disposición?	Roche	Respuesta 41 Desde el informe 32 de la OMS, el cual esta acogido por la Resolución 3183 de 1995 " Por la cual se adopta el manual de buenas prácticas de manufactura", se establece lo siguiente para los estudios de estabilidad. <i>" Estudios de estabilidad</i> 16.17 <i>El departamento de control de calidad debe llevar a cabo una evaluación de los productos farmacéuticos acabados, y cuando fuere necesario, de los materiales de partida y productos intermedios.</i> 16.18 <i>El departamento de control de calidad debe establecer fechas de caducidad y especificaciones sobre el tiempo de conservación, sobre la base de pruebas de estabilidad referentes a las condiciones de almacenamiento.</i> 16.19 <i>Debe prepararse por escrito y ponerse en práctica un programa permanente de determinación de la estabilidad, que incluya elementos tales como los siguientes:</i> a) <i>Una descripción completa del medicamento objeto del estudio.</i> b) <i>Los parámetros y métodos completos de pruebas, que describan todas las pruebas de actividad, pureza y características físicas, como también evidencias documentadas de que esas pruebas indican estabilidad.</i> c) <i>Disposición de que se incluya un número suficiente de lotes.</i> d) <i>Cronograma de pruebas para cada medicamento.</i> e) <i>Disposición de que se establezcan condiciones especiales de almacenamiento.</i> f) <i>Disposición de que se retengan muestras apropiadas.</i> g) <i>Un resumen de todos los datos obtenido, incluyendo las evaluaciones y conclusiones del estudio.</i> 16.20 <i>La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización, y también después de cualquier información significativa de los procesos, equipos, materiales de envasado, etc."</i> Cabe anotar que las BPM de medicamentos biológicos incluyen los estudios de estabilidad. En cuanto a si se definirán lineamientos bajo los cuales, deban ser publicados los programas anuales de
----	---	--	-------	---

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

86		Como hemos descrito al INVIMA en repetidas ocasiones, la información referente a los estudios de estabilidad para el seguimiento al cumplimiento de las BPM, reposa en el archivo del fabricante, y podrá ser suministrada por el importador o titular en un tiempo razonable de ser verificada por el INVIMA en el seguimiento a las BPM o cuando lo requiera. Consideramos pertinente que se haga esta aclaración en el numeral. - Por otra parte, información del protocolo de estabilidad como el histórico se puede encontrar en documentos adicionales como el batch record que igualmente reposa en el archivo del fabricante.	Afido	Respuesta 42 Los estudios de estabilidad deben estar disponibles en el momento que el INVIMA los requiera: esto coincide con la normatividad actual vigente. Cabe recordar que el Artículo 102 del Decreto 677 de 1995 el cual fue integrado en el artículo 20 del Decreto 1782 de 2014, que establece la responsabilidad del titular y del fabricante a los que se les otorgó registro sanitario.
87	3.3 Para evaluar el efecto de las salidas accidentales de las condiciones de almacenamiento establecidas	Como se mencionó en las definiciones, para dar claridad al texto se sugiere aclarar que las salidas accidentales son equivalentes a excursiones de temperatura.	Afido	Se aceptó en el numeral 2 definiciones subnumeral 20
88	Un medicamento biológico debe conservar durante todo el ciclo de vida útil las condiciones de almacenamiento aprobadas, con el fin de garantizar su calidad, seguridad y eficacia. <u>Se deben tomar todas las medidas posibles para evitar la exposición del medicamento biológico a temperaturas no recomendadas de almacenamiento. El uso de dispositivos de registro de temperatura y humedad relativa (cuando aplique) es indispensable para detectar desviaciones en las condiciones de almacenamiento previamente definidas.</u> Los estudios que evalúan las salidas accidentales de las condiciones de almacenamiento establecidas deben incluir la exposición del producto farmacéutico terminado a temperaturas diferentes a las recomendadas para el almacenamiento, durante un período definido, e indicar dentro del estudio la posibilidad de emplear el producto o no. Estos estudios deben incluir los parámetros que reflejen la calidad,	El fabricante es el responsable de evaluar en cada caso particular que acciones se deben tomar en la eventualidad de una salida accidental de las condiciones de almacenamiento, por lo que no es claro que información se requiere en este numeral. Este ítem hace parte de las buenas prácticas de distribución BPD, no de los requisitos para realizar estudios de estabilidad. En las BPD, no solo el fabricante o titular del registro sanitario es el responsable del manejo del producto, hay también responsabilidad en los procesos de distribución transporte, dispensación y administración de un medicamento. Se sugiere eliminar este párrafo	Afido	Respuesta 43 Siendo el fabricante quien mejor conoce el producto biológico y quien establece y propone la vida útil y las condiciones de almacenamiento basado en la realización de estudios de estabilidad durante el desarrollo del producto y durante las etapas pre y pos comercialización del mismo, por lo tanto a partir de esta información debe conocer el impacto que puede tener cualquier salida o excursión a la temperatura inicialmente propuesta en las características de calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Es responsabilidad del fabricante determinar las condiciones en las cuales su producto conserva las características de calidad, seguridad y eficacia y adicionalmente son responsables de hacer la difusión de la información de etiquetas e insertos que garanticen la conservación de los productos en la etapa de distribución.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

89	seguridad y eficacia, del medicamento biológico. La información correspondiente al comportamiento del producto fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas en el estudio de estabilidad debe presentarse ante la autoridad sanitaria.	Qué tipo de estudios se requerirán para evaluar este ítem?, estudios de estabilidad acelerados serian aceptados?	Afidro	Respuesta 44 Dependiendo de las características de cada medicamento en particular, los estudios de estabilidad acelerados pueden proporcionar una orientación acerca de la cinética y comportamiento en ciertas condiciones. Para evaluar las salidas accidentales los estudios acelerados pueden hacer parte de los estudios de estabilidad que se presentan, sin embargo no son los únicos que determinan la conservación frente a salidas accidentales.
90		Esta sección no especifica los requisitos mínimos relacionados al número de lotes o datos de estabilidad necesarios para su presentación. Recomendamos incluir esta información.	Roche	Respuesta 39

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

91		Sugerimos incluir también la opción de las validaciones de las cadenas de frío. <u>La validación de la cadena de frío y/o el uso de dispositivos de registro de temperatura y humedad relativa (cuando aplique) son indispensables para controlar y/o detectar desviaciones en las condiciones de almacenamiento previamente definidas.</u> Consideramos además que este requisito obedece a una reglamentación fuera del alcance del presente proyecto, y debería ser aplicable al decreto que regule lo concerniente a las "Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos" la cual debe tener en cuenta todos los actores en la cadena de distribución de los mismos, como almacenamiento, distribución, transporte, entre otras.	Allergan	Respuesta 45 Validación de la cadena de frío se encuentra en el numeral 6 de la guía publicada. La información hace referencia a que todos los involucrados en la cadena del medicamento tengan conocimiento de que hacer con un producto biológico o biotecnológico cuando se presenten salidas accidentales. Según las BPM de medicamentos biológicos, que se encuentran en relación directa con los requisitos de estabilidad, se tiene que de acuerdo con el numeral 1.3 del informe 32 numeral 1.3 <i>El fabricante debe asumir a responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúna los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no sean riesgosos para el paciente, debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas. Las principales autoridades administrativas son responsables del cumplimiento este objetivo de calidad, con la participación activa y el compromiso de numerosos departamentos a todos los niveles dentro de la compañía, de los proveedores y los distribuidores" Por lo tanto no es una nueva responsabilidad, debe ser compromiso de todos los involucrados en la cadena del medicamento.</i>
92	3.4. Casos especiales en vacunas 3.4.1. Termoestabilidad para liberación de lotes La termoestabilidad se debe considerar como una característica que proporciona un indicador de la consistencia de la producción en el contexto de liberación de lotes. La prueba de termoestabilidad no está diseñada para proporcionar un valor predictivo de la estabilidad en tiempo real, pero si, para poner a prueba una confirmación frente a las especificaciones definidas para un producto ensayado. Las pruebas de estabilidad térmica son parte de las especificaciones de liberación de lotes de vacunas vivas atenuadas como Vacuna Polio Oral (VPO), Vacuna Triple de Sarampión Paperas y Rubéola (MMR), y Vacuna de Fiebre Amarilla.	- Se sugiere eliminar el último párrafo.	Afidro	Respuesta 46 Se acepta, no existe la liberación de lotes de vacunas en investigación y de otra parte la Resolución 1606 de 2014 en la parte de liberación de lotes de vacunas no contempla la liberación de vacunas en investigación. Numeral 7 de la Resolución 1606.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	En las recomendaciones actuales de la OMS para las vacunas individuales, la termoestabilidad se considera como una especificación de la vida útil. Sin embargo, debe considerarse la pertinencia de dicha prueba para la liberación de lotes de vacunas inactivadas y debe justificarse la necesidad de la prueba. En principio, si la tasa de cambio no tiene relevancia para la seguridad y la eficacia de una vacuna en particular, es difícil justificar la prueba de termoestabilidad para la liberación de lotes a menos que sea como una indicación de la consistencia lote a lote. Por ejemplo, la determinación del contenido de antígeno podría ser detectada después de la exposición de la vacuna a temperaturas elevadas, pero puede o no estar directamente relacionada con la inmunogenicidad y la posterior eficacia de la vacuna. Por lo tanto, se debe considerar la conveniencia de tales ensayos sobre una base caso por caso. Para los productos en fase de desarrollo, se debe explorar la adecuación de las pruebas de termoestabilidad, como parte de la liberación de lotes. El razonamiento científico debe basarse en la evaluación del valor actual de la prueba en la comprensión general de la calidad y el efecto de las variables de producción. Si no existe un valor añadido, entonces, no debería ser necesaria la prueba de termoestabilidad como un ensayo de liberación de lotes.			
	4. REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DEL DISEÑO, PROTOCOLO E INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD			
93	• Propósito del estudio • Nombre completo • Información de los lotes • Método de muestreo • Frecuencia del muestreo • Metodologías analíticas • <u>Perfil indicativo de estabilidad</u> • Material de envase-cierre • Materiales de referencia. • Condiciones de almacenamiento • Datos primarios, datos consolidados y resultados • Interpretación de los datos y resultados. • Conclusiones del estudio respecto a la vida útil, condiciones de almacenamiento y materiales de envase y cierre definidos.	¿A que hace referencia el perfil indicativo de estabilidad?	Roche	Respuesta 48 La USP (farmacopea adoptada oficialmente) establece el perfil indicador de estabilidad así <i>"En general no hay una valoración, ni un parámetro único indicador de estabilidad que ofrezca un perfil de las características de estabilidad de un producto biotecnológico o biológico. Por consiguiente el fabricante debe proponer un perfil indicador de estabilidad que garantice que los cambios en la identidad, potencia y pureza del producto serán detectados."</i> En medicamentos de síntesis química, se evalúan aspectos tales como estabilidad física, microbiológica, química, terapéutica y toxicológica. En el caso de medicamentos biológicos se seguirán otros según la naturaleza del producto.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

94		Incluir Fórmula Cualitativa tal como está indicado en el numeral 4.3. • Nombre completo • Información de los lotes • Método de muestreo • Frecuencia del muestreo • Fórmula cuali-cuantitativa • Metodologías analíticas • Perfil indicativo de estabilidad • Material de envase-cierre • Materiales de referencia. • Condiciones de almacenamiento • Datos primarios, datos consolidados y resultados • Interpretación de los datos y resultados. • Conclusiones del estudio respecto a la vida útil, condiciones de almacenamiento y materiales de envase y cierre definidos.	Allergan	Respuesta 49 Se acepta adicionar: fórmula cualicuantitativa.
		Como hemos mencionado a lo largo del documento en los casos en que se realicen los estudios de estabilidad teniendo en cuenta los lineamientos de OMS, ICH, FDA, y los existentes para la realización de estudios de estabilidad en investigación clínica (EMA – Health Canada), se deberá permitir la presentación del diseño, protocolo e informe de resultados de acuerdo con las condiciones establecidas en cada lineamiento.	Afidro	Respuesta 01
96	4.6. Frecuencia del muestreo El tiempo de estudio debe ser equivalente a la vida útil que se va a solicitar, teniendo en cuenta que son estudios de estabilidad natural en tiempo y condiciones reales de temperatura y humedad relativa. Cuando se proponen vidas útiles de un año o menos, los estudios de estabilidad en tiempo y condiciones reales deben llevarse a cabo	Tal como lo hemos mencionado, es importante que el documento aclare, que de realizarse los estudios de estabilidad siguiendo otra metodología ICH, FDA, OMS, esta será aceptada, para el caso particular de la frecuencia de muestreo estos lineamientos contienen tiempos de muestreo más flexibles a los descritos lo que es especialmente importante para API con vida útil de más de 5 años.	Afidro	Respuesta 50 La frecuencia de muestreo propuesta fue tomada de ICH y cuando se utilicen otras guías debe seguirse lo establecido en la Respuesta 01

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

97	mensualmente durante los primeros tres meses, y en intervalos de tres meses a partir del tercer mes (0, 1, 2, 3, 6, 9, 12). Para los productos con vida útil propuesta de más de un año, los estudios deben realizarse cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año, y anualmente a partir del segundo año (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60). Al respecto se deberá tener en cuenta los lineamientos de las guías de ICH, OMS o FDA.	“Para los productos con vida útil propuesta de más de un año, los estudios deben realizarse cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año, y anualmente a partir del segundo año (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60). Al respecto se deberá tener en cuenta los lineamientos de las guías de ICH, OMS o FDA.” Esta frecuencia de muestreo podría no siempre ser apropiada y podría ser excesiva, en particular para estudios adicionales o para lotes de estabilidad anuales. Por ejemplo como figura en Q1A(R2) de ICH pueden aplicarse, “diseños reducidos si se justifican, por ejemplo, reducción matricial (<i>matrixing</i>) o reducción por análisis de extremos (<i>bracketing</i>) en los que la frecuencia de pruebas se reduce o ciertas combinaciones de factores no se someten a prueba en su totalidad.” Se sugiere cambiar el texto de la siguiente manera: “Para los productos con vida útil propuesta de más de un año, los estudios <u>deberían</u> deben realizarse cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año, y anualmente a partir del segundo año (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60). Al respecto se deberá tener en cuenta los lineamientos de las guías de ICH, OMS o FDA.”	Biogen	Respuesta 51 “Para los productos con vida útil propuesta de más de un año, los estudios debe realizarse cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año, y anualmente a partir del segundo año (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60). Al respecto se deberá tener en cuenta los lineamientos de las guías de ICH, OMS o FDA. Cuando se reduzcan los tiempos de muestreo se debe justificar científica y técnicamente.
98	4.13.1 Requisitos para la presentación La evaluación de los datos, incluyendo los cálculos, análisis estadísticos, ubicación de puntos o gráficas.	Actualmente esta información no se incluye en la presentación de los documentos? ¿Esta sección solo es aplicable para casos de matrixing y bracketing?	Roche	Respuesta 52 Independientemente del tipo de estudio de estabilidad que se realice, siempre se generan datos a partir de los cuales se realizan los análisis estadísticos. Todos estos son los que deben presentarse con la documentación de estabilidad.
6. VALIDACIÓN DE LA CADENA DE FRÍO				

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

99	Para los casos en que la temperatura de conservación de los medicamentos sea refrigeración o congelación, deberán presentar la validación de la cadena de frío que cumpla con los siguientes requisitos: a. Que garantice el conjunto de condiciones o elementos cuyo objetivo sea almacenar, conservar y transportar a una temperatura controlada el medicamento biológico, desde el momento de su fabricación, incluyendo sus productos intermedios, hasta su distribución en el territorio nacional, con el fin de asegurar la perfecta conservación de los componentes que lo constituyen y evitar procesos de degradación que disminuyan su potencia y/o modifiquen su perfil de estabilidad. b. Las cámaras o contenedores de refrigeración que se empleen durante el transporte o almacenamiento de los productos deben ser de fácil acceso y poder ubicarse en un área donde se desarrollen otras actividades como embalaje, carga, envío y transporte del producto. c. Las cámaras y contenedores de refrigeración deberán estar conectados a un sistema eléctrico con mínima variación de voltaje y deberán contar con un sistema alternativo de energía. d. Las cámaras y contenedores de refrigeración, deben contar con un termostato que permita mantener la temperatura requerida para la conservación de los medicamentos biológicos, así mismo deberá contar con un dispositivo de registro de las condiciones de temperatura durante el transporte o cualquier otra actividad que requiera conservar	Lo descrito en este numeral es más una calificación que una validación, los requisitos no están alineados con lo que dispone ICH ni FDA. Este tema es parte de las buenas prácticas de distribución, no debería hacer parte de los requisitos para la realización de estudios de estabilidad. - ¿Cuáles son los requerimientos en cuanto a la distribución Local?	Afidro	Respuesta 53 - En el presente proyecto se pretende establecer la validación de la cadena de frío, no la calificación de las cámaras empleadas. De otra parte y en concordancia con la conservación de la red de frío las BPM contempla: Numeral 9.16. Guía BPM En caso que los productos biológicos requieran el uso de transportes refrigerados, se debe validar el proceso y contar con registro de temperatura de la cámara desde la colocación de la carga hasta la entrega del producto cuando este proceso de transporte resulte crítico. No solamente la responsabilidad del fabricante se limita que el medicamento biológico salga en óptimas condiciones de su laboratorio, sino que debe conocer y determinar las condiciones en las cuales se garantice que el producto llegue en tales condiciones al consumidor final. Por lo anterior, la validación de la cadena de frío en estabilidad es crucial para la conservación de los productos. - Requerimientos en la distribución local son los mismos.
----	---	---	--------	--

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

100	la cadena de frío. e. Las cámaras y contenedores de refrigeración, deben estar calibradas y contar con el informe respectivo de calificación de equipo, dentro de la temperatura establecida de interés. f. Las cámaras y contenedores de refrigeración deberán contar con termómetros calibrados en su interior, los cuales estarán ubicados en diferentes áreas. Los registros deberán hacerse como mínimo dos veces al día. g. El transporte, ya sea aéreo, terrestre o marítimo, se deberá realizar en forma refrigerada utilizando cámaras o contenedores de refrigeración en los que se consideren los requisitos señalados en los literales c a f. h. En caso de imposibilidad en el cumplimiento de lo dispuesto en el literal anterior, se podrán utilizar neveras o cajas isotérmicas de transporte en las cuales se introduzca un marcador de tiempo-temperatura o de máximas y mínimas, y activarlo antes de cerrar la nevera o caja isotérmica. i. En caso de optar por esta opción, los monitores de temperatura se deberán colocar conforme al diseño validado en el empaque. En el caso de caja isotérmica se deberá colocar al menos dos indicadores, uno en la parte central junto con los productos y otro en un punto alejado de la fuente de corriente eléctrica o similar. Para los medicamentos que no requieran cadena de frío para su conservación deberá presentarse la validación conforme a la temperatura autorizada.	Como fue mencionado en el comentario al numeral 3.3 consideramos que este requisito obedece a una reglamentación fuera del alcance del presente proyecto, y debería ser aplicable al decreto que reglamente lo concerniente a las “buenas prácticas de distribución de medicamentos” la cual debe tener en cuenta todos los actores en la cadena de distribución de los mismos, como almacenamiento, distribución, transporte, entre otras.	Allergan	Respuesta 54 Teniendo en cuenta que estos productos tienen unas condiciones especiales de temperatura para su conservación, en general refrigerados, para garantizar la conservación de las características de calidad seguridad y eficacia, es importante que la cadena de frío se demuestre en todas las etapas que tengan que ver con el medicamento.
7. RESPONSABILIDADES				
101	En el informe de estabilidad se deberá señalar claramente el responsable de efectuar los estudios de estabilidad y de hacer los correspondientes informes técnicos, los cuales deberán estar firmados por el personal responsable autorizado para ello.	¿Esto significa que todos los datos de estabilidad presentados deben estar firmados por el encargado en sitio de ejecutar los estudios?	Roche	Respuesta 55 Si, deben estar firmados por el encargado en sitio de ejecutar el estudio. Se ajustó para mayor claridad, quedando así: <i>En el informe de estabilidad se debe señalar claramente quién es la o las personas que realizaron los estudios de estabilidad y elaboraron los correspondientes informes técnicos, así como la entidad a la que pertenecen. Esos informes deberán estar firmados por el personal responsable autorizado para ello.</i>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

102		El estudio de estabilidad es emitido con la referencia del sitio de manufactura no con el responsable de efectuar los estudios. Solicitamos que sea modificado este requisito	Afidro	Respuesta 56 Se acepta y se modifica el numeral, así: En el informe de estabilidad se debe señalar claramente quién es la o las personas que realizaron los estudios de estabilidad y elaboraron los correspondientes informes técnicos, así como la entidad a la que pertenecen. Esos informes deberán estar firmados por el personal responsable autorizado para ello.
8. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA				
103	El fabricante de las demás materias primas, que intervengan en el proceso de manufactura, incluidos los proveedores del material de envase, empaque y sistema de cierre.	¿La información complementaria deberá proporcionarse por cada estudio de estabilidad presentado? ¿Es necesario entregar la información de los proveedores, para cada ingrediente y material de empaque individuales? ¿Deberá hacerse para cada uno de los lotes evaluados? La información de la guía no es específica en qué tipo de información requieren presentar los fabricantes o importadores de productos biotecnológicos. Se sugiere al Ministerio de salud, definir en las guías que artículos son de estricto cumplimiento para fabricantes nacionales o importadores al mismo tiempo y cuales son específicos para alguno de los actores.	Roche	Respuesta 57 Si, la información complementaria debe proporcionarse por cada estudio de estabilidad presentado. El título hace referencia a información complementaria con la que cuenta el fabricante. Debe hacerse para cada lote evaluado. Esta es una norma para comercializar productos en Colombia, por lo tanto los requisitos son los mismos para todos por igual independientemente de si los fabricantes son nacionales o extranjeros.
104		- Sugerimos eliminar los siguientes textos: - El fabricante de las demás materias primas, que intervengan en el proceso de manufactura, incluidos los proveedores del material de envase, empaque y sistema de cierre. - El responsable de realizar el control de calidad y la liberación del producto. - El responsable de realizar los estudios de estabilidad. - Sugerimos que se agregue "cuando aplique" en lo relacionado con los productos intermedios. - El fabricante de los productos intermedios que se obtengan tanto para el IFA, si es el caso, como para el producto farmacéutico terminado, cuando aplique - Esta información se encuentra en la matriz de responsabilidades que se entrega con el dossier.	Afidro	Respuesta 58 En las observaciones no se evidenció justificación ni razones que expliquen la solicitud de modificación del este aparte, el Ministerio considera que esta información es importante dado que puede cambiar fácilmente para cada estudio de estabilidad y por lo cual es necesario que el Invima pueda conocerla. Se acepta adicionar la expresión "cuando aplique" en productos intermedios, porque con siempre se general productos intermedios durante la manufactura de biológicos.