

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
Principio activo	Ingrediente farmacéutico activo	En todo el decreto se sustituyó la expresión “principio activo” (usada en el tercer borrador) por la expresión “ingrediente farmacéutico activo” por recomendación del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional.
<p><b>Artículo 2. Definiciones.</b> Para propósitos de este decreto se entenderá lo siguiente:</p> <p><b>Medicamentos biológicos:</b> son productos obtenidos a partir de: a) fuentes tales como organismos vivos, partes de estos o de sus tejidos, virus, sueros, toxinas, antitoxinas, sangre, componentes derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, anticuerpos; y b) métodos de producción que comprenden, pero no se limitan a: cultivo de células, cultivos de microorganismos, extracción a partir de tejidos o fluidos biológicos, técnicas de ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma y propagación de microorganismos de embriones o animales.</p>	<p><b>Artículo 2. Definiciones.</b> Para propósitos de este decreto se entenderá lo siguiente:</p> <p><b>Medicamentos biológicos:</b> Son medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos dos últimos métodos se denominan biotecnológicos.</p>	<p>Por recomendación del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional, haciendo más estructurada la definición.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p><b>Ejercicio de comparabilidad:</b> proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre un medicamento biológico en evaluación y aquel de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad.</p>	<p><b>Ejercicio de comparabilidad:</b> proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre un medicamento biológico en evaluación y un medicamento de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad.</p>	<p>Cambio de redacción y mayor claridad</p>
<p><b>Artículo 3. Evaluación Farmacológica.</b> Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada. Para efectos de la evaluación farmacológica de los medicamentos biológicos, la información requerida dará cuenta de los siguientes atributos del medicamento objeto de solicitud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Eficacia</li> <li>b) Seguridad</li> <li>c) Dosificación</li> <li>d) Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias</li> <li>e) Relación beneficio-riesgo</li> <li>f) Efectos adversos.</li> <li>g) Inmunogenicidad</li> <li>h) Farmacocinética</li> </ul>	<p><b>Artículo 3. Evaluación Farmacológica.</b> Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada. Para efectos de la evaluación farmacológica de los medicamentos biológicos, la información requerida dará cuenta de los siguientes atributos del medicamento objeto de solicitud:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Eficacia</li> <li>b) Seguridad</li> <li>c) Dosificación</li> <li>d) Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias</li> <li>e) Relación beneficio-riesgo</li> <li>f) Efectos adversos.</li> <li>g) Inmunogenicidad</li> <li>h) Farmacocinética</li> </ul>	<p>La parte nueva del artículo 3, estaba en el artículo 4 del tercer borrador. Sólo se cambió de lugar por mejor ubicación y mayor coherencia con el contenido del artículo.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
i) Condiciones de comercialización j) Restricciones especiales	i) Condiciones de comercialización j) Restricciones especiales  Para la evaluación farmacológica de vacunas deberá seguirse el Documento Técnico “Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas” emitido por la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica, siempre en su versión más actualizada.	
<p><b>Artículo 4. Rutas para la evaluación farmacológica de medicamentos biológicos.</b> Establézcanse tres rutas para esta evaluación:</p> <p>a) Ruta del expediente completo            b) Ruta de la comparabilidad            c) Ruta abreviada</p> <p><del>La ruta de evaluación dependerá de la evidencia global y de la complejidad de la molécula de acuerdo con lo establecido en el Artículo 10 (Criterios para la evaluación).</del></p> <p><del>El solicitante decidirá la ruta sin perjuicio de que la Sala Especializada, basada en la complejidad de la molécula y en la evidencia global, pueda exigir requisitos propios de rutas distintas a la escogida inicialmente por el solicitante.</del></p>	<p><b>Artículo 4. Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica.</b> El solicitante tendrá a su disposición tres maneras para demostrar a la Sala Especializada que el medicamento objeto de evaluación es de calidad, seguro y eficaz, es decir que cumple con los atributos del artículo 3:</p> <p>a) Ruta del expediente completo            b) Ruta de la comparabilidad            c) Ruta abreviada</p> <p>La Sala Especializada deberá realizar la evaluación farmacológica con el mismo rigor, independientemente de la ruta. El estándar de calidad, seguridad y eficacia para la evaluación farmacológica de medicamentos biológicos, no dependerá de la ruta de presentación de la información.</p>	<p>Se cambia el nombre del artículo para que sea más fiel a lo que verdaderamente son las rutas: NO son rutas de evaluación farmacológica, que es una sola y que tiene siempre el mismo estándar; son rutas de presentación de la información para demostrar los atributos del artículo 3.</p> <p>Se especifica que las tres rutas sirven para lo mismo, que simplemente son distintas maneras de demostrar que el medicamento objeto de evaluación es de calidad seguro y eficaz.</p> <p>Se deja explícito que todos los medicamentos deben cumplir con el mismo estándar de calidad, seguridad y eficacia y que dicho estándar no está asociado a la ruta de presentación de información.</p> <p>Frente a los párrafos suprimidos no dejan de ser</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>[Para la evaluación farmacológica de vacunas deberá seguirse el Documento Técnico “Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas” emitido por la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica, siempre en su versión más actualizada.] <u>Pasa al artículo 3</u></p>		<p>ciertos, sin embargo ya están mencionados en otros artículos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Como se verá más abajo se aclaró que la ruta abreviada es posible usarla para medicamentos que contengan un principio activo que esté bien caracterizado y sobre el que haya bastante evidencia sobre su seguridad y eficacia, en consecuencia con los criterios de evidencia global y complejidad de la molécula, especialmente útiles para la ruta abreviada.</li> <li>2) En el artículo 9 ya estaba mencionado que la sala especializada puede pedir la información adicional que considere necesaria.</li> </ol>
<p><b>Artículo 5. Ruta del expediente completo.</b>  <del>En la ruta de evaluación farmacológica del expediente completo</del> el solicitante, además de la información descrita en el Artículo 8 <del>(Información común a las tres rutas de evaluación farmacológica)</del>, deberá presentar estudios preclínicos <del>en animales y/o cultivos celulares</del> y ensayos clínicos con el medicamento biológico objeto de la evaluación en los desenlaces clínicos relevantes, dando cuenta de los atributos mencionados en el Artículo 3 <del>(Evaluación Farmacológica)</del>.</p>	<p><b>Artículo 5. Ruta del expediente completo.</b>  El solicitante, además de la información descrita en el Artículo 8, deberá presentar estudios preclínicos <i>(in-vivo y/o in-vitro)</i> y ensayos clínicos con el medicamento biológico objeto de la evaluación en los desenlaces clínicos relevantes, dando cuenta de los atributos mencionados en el Artículo 3.</p>	<p>Recomendación del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional. La clasificación “in vivo/ in vitro” incluye “en animales y/o cultivos celulares” y es más adecuada técnicamente.</p>
<p><b>Artículo 6. Ruta de la comparabilidad.</b> <del>En la</del></p>	<p><b>Artículo 6. Ruta de la comparabilidad.</b> El</p>	<p>Se incluye referencia al estándar de similaridad</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p><del>ruta de evaluación farmacológica de la comparabilidad</del> el solicitante, además de la información descrita en el Artículo 8 (<del>Información común a las tres rutas de evaluación farmacológica</del>), deberá presentar los resultados de un ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biológico objeto de la evaluación y el medicamento biológico de referencia, dando cuenta de los atributos mencionados en el Artículo 3 (<del>Evaluación Farmacológica</del>).</p> <p>Cuando en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al INVIMA, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando la autoridad en mención cuente con un marco normativo consolidado, principios bien establecidos y con una experiencia considerable en la evaluación de medicamentos biológicos y procesos de farmacovigilancia rigurosos. <del>La Sala</del></p>	<p>solicitante, además de la información descrita en el Artículo 8 (Información común a las tres rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica), deberá presentar los resultados de un ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biológico objeto de la evaluación y el medicamento biológico de referencia, dando cuenta de los atributos mencionados en el Artículo 3 (Evaluación Farmacológica).</p> <p>Mediante el ejercicio de comparabilidad el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia. Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante y la Sala Especializada evaluará su relevancia clínica.</p> <p>Cuando en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al INVIMA, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando la autoridad en mención cuente con un marco normativo consolidado, principios bien establecidos y con una experiencia considerable en la evaluación de medicamentos biológicos y procesos de farmacovigilancia rigurosos.</p>	<p>entre el medicamento objeto de evaluación y el de referencia: el primero debe ser “altamente similar” al segundo. Este estándar es tomado literalmente de la guía OMS. Esta recomendación es acogida de interesados, entre ellos BIO.</p> <p>En consecuencia con las preocupaciones de INVIMA, asociaciones de pacientes e industria farmacéutica se incluye la lista de países de referencia y se aclara que el INVIMA debe, en principio, aceptar siempre un medicamento de referencia aprobado por una de las agencias de referencia a no ser que dicha agencia o el proceso de evaluación del medicamento de referencia en no cumplan con los requisitos mencionados.</p> <p>Incluir una lista de países de referencia permite obviar lo relacionado con la orden a la Sala Especializada de desarrollar los criterios establecido para que una agencia sanitaria extranjera pueda ser de referencia.</p> <p>Se hace más específico que la aplicación directa de la guía OMS es para evaluar el ejercicio de comparabilidad realizado por el solicitante.</p>



TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>ruta se <del>hará aplicando</del> el Documento Técnico “Recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares” adoptado por el comité de expertos en estandarización biológica de la OMS, siempre en su versión más actualizada, siempre y cuando no sean contrarias a lo establecido en el presente decreto y en la normatividad sanitaria vigente, los cuales prevalecerán</p>	<p>realizado por el solicitante, teniendo en cuenta lo establecido en el Documento Técnico “Recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares” adoptado por el comité de expertos en estandarización biológica de la OMS, en su versión más actualizada, siempre y cuando no sea contrario a lo establecido en el presente decreto y en la normatividad sanitaria vigente, los cuales prevalecerán.</p>	
<p><b>Artículo 7. Ruta Abreviada.</b> En la <del>ruta abreviada de evaluación farmacológica</del>, el solicitante, además de la información descrita en el Artículo 8 (<del>Información común a las tres rutas de evaluación farmacológica</del>), deberá presentar la información disponible a nivel global, que considere relevante para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de la evaluación, dando cuenta de los atributos mencionados en el Artículo 3 (<del>Evaluación Farmacológica</del>).</p>	<p><b>Artículo 7. Ruta Abreviada.</b> El solicitante, además de la información descrita en el Artículo 8, deberá presentar la información disponible, que considere relevante para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de la evaluación, dando cuenta de los atributos mencionados en el Artículo 3.</p> <p>Los solicitantes optarán por esta ruta para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación cuando su ingrediente farmacéutico activo esté suficientemente caracterizado mediante el empleo de métodos analíticos de última generación, tenga un perfil de seguridad y eficacia definido y altamente documentado, cuente con considerable experiencia clínica y</p>	<p>Para reducir las preocupaciones sobre la posible arbitrariedad de la interpretación sobre la pertinencia de la ruta abreviada, se incluye un segundo párrafo especificando elementos para determinar su aplicación. En el mismo sentido se establece que la información aportada mediante esta ruta debe provenir de los países de referencia.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
	<p>disponga de información de farmacovigilancia robusta. La evidencia debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidos en el artículo 6.</p>	
<p><b>Artículo 8. Información común a las tres rutas de evaluación farmacológica.</b> Independientemente de la ruta de evaluación farmacológica escogida, el solicitante deberá presentar la siguiente información imprescindible referida al medicamento objeto de la solicitud y, cuando sea el caso, a sus materias primas y demás insumos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Descripción detallada del proceso y lugar de producción</li> <li>b) Sistema de expresión</li> <li>c) Pruebas de identidad biológica</li> <li>d) Evaluación de la potencia</li> <li>e) Propiedades fisicoquímicas</li> <li>f) Evaluación de la actividad biológica</li> <li>g) Evaluación de la pureza</li> <li>h) Pruebas de inmunogenicidad</li> <li>i) Plan de gestión de riesgo</li> </ul> <p>Los estándares o especificaciones técnicas y métodos analíticos para producir esta información serán los contenidos en las farmacopeas vigentes y aceptadas en el</p>	<p><b>Artículo 8.</b> Información común a las tres rutas. Independientemente de la ruta, el solicitante deberá presentar la siguiente información imprescindible referida al medicamento objeto de la solicitud y, cuando corresponda el respectivo literal, a sus materias primas y demás insumos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Descripción detallada del proceso y lugar de producción</li> <li>b) Sistema de expresión</li> <li>c) Pruebas de identidad biológica</li> <li>d) Evaluación de la potencia</li> <li>e) Propiedades fisicoquímicas</li> <li>f) Evaluación de la actividad biológica</li> <li>g) Evaluación de la pureza</li> <li>h) Pruebas de inmunogenicidad</li> <li>i) Plan de gestión de riesgo</li> </ul> <p>Los estándares o especificaciones técnicas y métodos analíticos para producir esta información serán los contenidos en las farmacopeas vigentes y aceptadas en el</p>	<p>Se ajusta el título para que concuerde con el artículo 4: las rutas no son de evaluación farmacológica, pues la evaluación es una sola siempre. Las rutas son de presentación de la información.</p> <p>Los literales de la información imprescindible son los señalados en la guía de comparabilidad de la OMS.</p> <p>En consecuencia con las recomendaciones de INC y otras entidades se hace más explícito lo que ya está dicho en el Art 25 sobre la guía de inmunogenicidad, sobre la realización de pruebas con el medicamento objeto de evaluación, incluidas las clínicas.</p> <p>Será obligatorio hacer pruebas clínicas de inmunogenicidad propias para obtener aprobación, los criterios y condiciones generales de estas pruebas serán establecidos en la guía respectiva.</p> <p>Se traslada a este artículo la adopción de la Guía de evaluación de vacunas por coherencia. En la</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>parágrafo 1 del art 22 del Decreto 677 de 1995. Los estándares o especificaciones de los medicamentos biológico cuyas monografías no se encuentren en esas farmacopeas, serán los aportados por el solicitante y establecidos mediante técnicas validadas.</p>	<p>parágrafo 1 del art 22 del Decreto 677 de 1995. Los estándares o especificaciones de los medicamentos biológico cuyas monografías no se encuentren en esas farmacopeas, serán los aportados por el solicitante y establecidos mediante técnicas validadas.</p> <p>Con respecto a las pruebas del literal h), el solicitante deberá siempre presentar los resultados de pruebas realizadas con el medicamento objeto de evaluación, incluidas pruebas clínicas, con el fin de determinar sus efectos inmunogénicos, de acuerdo con lo establecido con la guía de evaluación de la inmunogenicidad de la que trata el artículo 25.</p> <p>Para la evaluación farmacológica de vacunas deberá seguirse el Documento Técnico “Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas” emitido por la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica.</p>	<p>versión 3 estaba en el artículo asociado a la ruta del expediente completo.</p>
<p><b>Artículo 9. Evaluación de la información aportada.</b> En todas las rutas, la Sala Especializada evaluará la información teniendo en cuenta los criterios del Artículo 10 (<del>Criterios para la evaluación</del>).</p>	<p><b>Artículo 9. Evaluación de la información aportada.</b> En todas las rutas, la Sala Especializada evaluará la información teniendo en cuenta los criterios del <u>Artículo 10</u></p>	<p>Cambio en segundo párrafo es de redacción, para mayor precisión.</p> <p>Se especifica que el principio de necesidad debe aplicarse especialmente a la experimentación</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>En caso de considerar que esa información es insuficiente para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación, requerirá de manera motivada y por una sola vez, información adicional a la aportada por el solicitante.</p> <p>Esta solicitud de información adicional, en cualquier caso, deberá basarse en el principio de necesidad y salvaguardar los principios éticos de la investigación clínica.</p> <p>Si la Sala Especializada estima que el desenlace medido en las pruebas clínicas no es relevante o apropiado, requerirá pruebas clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante, indicando el desenlace y/o las características de la población de interés.</p>	<p>En caso de considerar que la información aportada por el solicitante es insuficiente para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación, requerirá de manera motivada y por una sola vez, información adicional a la aportada por el solicitante.</p> <p>Esta solicitud de información adicional, en cualquier caso, deberá basarse en el principio de necesidad/razonabilidad, en especial de la experimentación con humanos, y salvaguardar los principios éticos de la investigación clínica.</p> <p>Si la Sala Especializada estima que el desenlace medido en las pruebas clínicas no es relevante o apropiado, requerirá pruebas clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante, indicando el desenlace y/o las características de la población de interés.</p>	<p>con humanos. La Sala sólo puede pedir los ensayos clínicos “necesarios”. Esto quiere decir que un ensayo clínico nuevo y adicional sólo debe requerirse cuando es una manera inequívoca de resolver alguna duda sobre la calidad, seguridad o eficacia del medicamento objeto de la evaluación. El “principio de necesidad” implica que si hay maneras menos onerosas/invasivas/riesgosas de resolver esa duda, los ensayos clínicos no pueden requerirse.</p> <p>El principio de necesidad/razonabilidad, combinado con los principios éticos de la investigación clínica (en especial la Declaración de Helsinki) también implica que si algún aspecto o duda sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento objeto de evaluación ya ha sido resuelto mediante ensayos clínicos, no se puede pedir que se repitan y no es ético.</p>
<p><b>Artículo 10. Criterios para la evaluación.</b> Para propósito de la evaluación farmacológica de la información aportada por el solicitante, la Sala Especializada deberá recurrir al menos, a los siguientes criterios:</p> <p>a) Evidencia global: hace referencia al perfil</p>	<p><b>Artículo 10. Criterios para la evaluación.</b> Para propósito de la evaluación farmacológica de la información aportada por el solicitante, la Sala Especializada deberá recurrir al menos, a los siguientes criterios:</p> <p>a) Evidencia global: hace referencia al perfil</p>	<p>Se agrega precisión sobre países de referencia.</p> <p>Se ajustan elementos que reduzcan las preocupaciones de diferentes interesados (industria, pacientes, INVIMA) sobre potenciales riesgos de variabilidad en la aplicación de</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>de eficacia y seguridad, a los ensayos clínicos y a la información de farmacovigilancia disponible a nivel mundial, a los países en los que está comercializado y al tiempo de comercialización del medicamento biológico objeto de evaluación y/o de aquellos que contengan el mismo principio activo.</p> <p>Hace referencia, así mismo, a la información utilizada en el proceso de evaluación de la seguridad y eficacia realizada por las agencias sanitarias de otros países cuando esté disponible.</p> <p>b) Complejidad de la molécula: característica asociada al número de aminoácidos, a su estructura espacial y a su nivel de caracterización</p>	<p>de eficacia y seguridad, a los ensayos clínicos y a la información de farmacovigilancia disponible a nivel mundial, a los países en los que está comercializado y al tiempo de comercialización del medicamento biológico objeto de evaluación y/o de aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo.</p> <p>Esta información debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidos en el artículo 6.</p> <p>Hace referencia, así mismo, a la información utilizada en el proceso de evaluación de la seguridad y eficacia realizada por las agencias sanitarias de los países de referencia cuando esté disponible.</p> <p>b) Complejidad de la molécula: característica asociada al número de aminoácidos, a su estructura espacial y a su nivel de caracterización.</p> <p>La sala especializada, a través de sus decisiones públicas, desarrollará y dotará de contenido los criterios de evidencia global y complejidad de la molécula, y todos aquellos usados en el proceso de evaluación farmacológica, con el fin de facilitar su</p>	<p>criterios mediante la gestión y documentación de las decisiones.</p> <p>A su vez se establece que dicha documentación debe soportarse en estándares internacionales disponibles por tipo de producto.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
	<p>aplicación objetiva y reproducible. Así mismo desarrollará los criterios para la evaluación por tipo de producto, considerando documentos internacionales estandarizados. Todo lo anterior con el propósito de que los solicitantes y la comunidad científica puedan prever los potenciales resultados de la evaluación.</p>	
<p><b>Artículo 12. Información requerida para la evaluación farmacéutica de los medicamentos biológicos.</b> El solicitante deberá aportar la documentación mencionada en el artículo 22 del Decreto 677 de 1995, teniendo en cuenta las adiciones que se señalan a continuación, en relación con algunos de los literales de dicho artículo, orientadas a que el solicitante documente la calidad de las materias primas, excipientes e insumos del proceso productivo. También se incluyen especificaciones adicionales para el producto terminado. Estas adiciones aplican sólo para la evaluación farmacéutica de medicamentos biológicos, así:</p> <p>La descripción detallada mencionada en el literal f) incluirá también la obtención del principio activo biológico que incluya obtención, purificación, caracterización, control de calidad, estabilidad y seguridad</p>	<p><b>Artículo 12. Información requerida para la evaluación farmacéutica de los medicamentos biológicos.</b> El solicitante deberá aportar la documentación mencionada en el artículo 22 del Decreto 677 de 1995, teniendo en cuenta las adiciones que se señalan a continuación, en relación con algunos de los literales de dicho artículo, orientadas a que el solicitante documente la calidad de las materias primas, excipientes, <b>productos intermedios</b> e insumos del proceso productivo, <b>incluidas las especificaciones adicionales para el producto terminado.</b> Estas adiciones aplican sólo para la evaluación farmacéutica de medicamentos biológicos, así:</p> <p>La descripción detallada <b>del proceso de fabricación</b> mencionada en el <b>literal f)</b> incluirá para el <b>ingrediente farmacéutico activo biológico</b> una descripción de las etapas de obtención, purificación, caracterización,</p>	<p>Se hacen ajustes técnicos y precisiones de redacción sugeridas por los grupos técnicos de profesionales de diferentes instancias del Ministerio, relacionados con el objeto del Decreto, en especial de componentes anatómicos, sangre y derivados y sueros antivenenos.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>biológica.</p> <p>La certificación de los patrones de referencia utilizados para el control de calidad de los principios activos indicados en el literal g) deberá incluir, cuando sea el caso, certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico y del proveedor del mismo.</p> <p>Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (principios activos y auxiliares de formulación) y demás insumos del proceso productivo señaladas en el literal h) se extenderán a los intermediarios de biosíntesis del activo y al sistema de cierre. <del>Deberán aportarse, asimismo,</del> los certificados analíticos emitidos por el fabricante y el proveedor del medicamento biológico.</p> <p>Cuando se trate de fluidos o tejidos se deberá <del>detallar el proceso de aislamiento y purificación, los protocolos y características</del></p>	<p>control de calidad, estabilidad y actividad biológica. Cuando se trate de células, tejidos o fluidos ya sean de origen humano o animal, se deberá detallar el proceso de donación, selección, obtención y descripción de los protocolos y características particulares para garantizar la calidad y reducir riesgos,</p> <p>La certificación de los patrones de referencia utilizados para el control de calidad de los ingredientes farmacéuticos activos indicados en el <b>literal g)</b> deberá incluir, cuando sea el caso, certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico y del proveedor del mismo.</p> <p>Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (ingredientes farmacéuticos activos y auxiliares de formulación) y demás insumos del proceso productivo señaladas en el <b>literal h)</b> se extenderán a los intermediarios de biosíntesis del ingrediente farmacéutico activo y al sistema de cierre, <b>aportando</b> los certificados analíticos emitidos por el fabricante y el proveedor del medicamento biológico.</p> <p>Cuando se trate de fluidos o tejidos se deberán <b>aportar</b> los certificados analíticos que den cuenta de los resultados de control de calidad</p>	

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p><del>particulares sobre la bioseguridad de los fluidos o tejidos utilizados ya sean animales o humanos</del></p> <p>Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad para el producto terminado del literal j) incluirán certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico de tres lotes fabricados con el respectivo análisis de los resultados en términos de consistencia de producción. El perfil de impurezas del producto deberá ser consistente con el método de fabricación del producto terminado y del principio activo.</p> <p>Adicionalmente, cuando en la producción industrial de un medicamento biológico se utilicen como materia prima o insumos componentes anatómicos (células, tejidos o <del>líquidos orgánicos</del>), el INVIMA se cerciorará del cumplimiento de las disposiciones relativas a la donación y obtención de dichos componentes, y verificará la vigencia de la Certificación de Cumplimiento de los Estándares Técnicos e Higiénicos Sanitarios de los Bancos de Tejidos y del Sello de Calidad de las unidades objeto de donación.</p>	<p>de las etapas del procesamiento de los fluidos biológicos o tejidos utilizados ya sean animales o humanos, de las que trata la adición del <b>literal f)</b> anteriormente mencionada.</p> <p>Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad para el producto terminado del <b>literal j)</b> incluirán certificados analíticos emitidos por el fabricante del medicamento biológico de tres lotes fabricados con el respectivo análisis de los resultados en términos de consistencia de producción. El perfil de impurezas del producto deberá ser consistente con el método de fabricación del producto terminado y del ingrediente farmacéutico activo.</p> <p>Adicionalmente, cuando en la producción industrial de un medicamento biológico se utilicen como materia prima o insumos, componentes anatómicos de origen humano (células, tejidos o fluidos), el solicitante aportará la certificación del cumplimiento de la regulación vigente en materia de Estándares Técnicos, Higiénicos y Sanitarios, o su equivalente, expedido por la autoridad competente del país de origen.</p>	

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
	<p>En el caso de antivenenos, los patrones y productos de referencia a utilizar en los procesos de control de calidad, incluida la evaluación de la capacidad neutralizante, deberán seguir las recomendaciones de la Guía para la Producción, Control y Regulación de Antivenenos antiofídicos de la Organización Mundial de la Salud</p>	
<p><b>Artículo 14. Liberación de Lotes.</b> Los fabricantes de vacunas y hemoderivados deberán remitir al INVIMA, previo a la puesta del producto en el mercado, informe que contenga el certificado de análisis del producto terminado.</p>	<p><b>Artículo 14. Liberación de Lotes.</b> Los fabricantes de sueros y antivenenos de origen animal, vacunas y hemoderivados deberán remitir al INVIMA, previo a la puesta de cada lote del producto en el mercado, informe resumido de producción que contenga el certificado de análisis del producto terminado y muestras para análisis cuando se requiera, acorde con los procedimientos que sobre el particular emita el INVIMA. La comercialización de dichos lotes quedará condicionada a la aprobación de la liberación de lotes que haga el INVIMA, bajo unos criterios de priorización establecidos. El Ministerio de Salud y Protección Social, podrá ampliar la liberación de lotes a otro tipo de productos Biológicos de acuerdo a la evaluación de riesgo</p>	<p>Se hacen ajustes técnicos y precisiones de redacción sugeridas por los grupos técnicos de profesionales de diferentes instancias del Ministerio, relacionados con el objeto del Decreto, en especial de componentes anatómicos, sangre y derivados y sueros antivenenos.</p> <p>Se ajusta la redacción de liberación de lotes a lo sugerido por INVIMA en cumplimiento de los requerimientos asociados a los procesos de certificación como Agencia de Referencia</p>
<p><b>Artículo 15. Procedimiento para la evaluación farmacológica.</b> La Sala Especializada evaluará la información allegada por el solicitante, establecida en los</p>	<p><b>Artículo 15. Procedimiento para la evaluación farmacológica.</b> La Sala Especializada evaluará la información allegada por el solicitante, establecida en los</p>	<p>Se ajustan elementos que reduzcan las preocupaciones sobre potenciales riesgos de arbitrariedad en la solicitud de información adicional.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>artículos 8 (<del>Información común a las tres rutas de evaluación farmacológica</del>) y según el caso, en los artículos 5 a 7 (<u>Rutas de evaluación</u>).</p> <p>En el caso que considere que la información es insuficiente, requerirá por una sola vez, información complementaria. El solicitante deberá allegarla en un plazo máximo de un año. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud. Una vez recibida la información complementaria la Sala Especializada emitirá concepto sobre la evaluación farmacológica.</p>	<p>artículos <u>8</u> y según el caso, en los artículos <u>5 a 7</u>.</p> <p>En el caso que considere que la información es insuficiente, requerirá por una sola vez y <b>de manera motivada</b>, información complementaria. El solicitante deberá allegarla en un plazo máximo de un año. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud. Una vez recibida la información complementaria la Sala Especializada emitirá concepto sobre la evaluación farmacológica.</p>	
<p><b>Artículo 22. Nomenclatura de los registros sanitarios.</b> Para el registro sanitario de medicamentos biológicos, se utilizará la nomenclatura vigente establecida por el INVIMA, incluyendo las letras MB antes del número consecutivo del registro. En el caso de medicamentos biotecnológicos, se utilizarán las letras MBT.</p>	<p><b>Artículo 22. Nomenclatura de los registros sanitarios.</b> Para el registro sanitario de medicamentos biológicos, se utilizará la nomenclatura vigente establecida por el INVIMA, incluyendo las letras MB antes del número consecutivo del registro. En el caso de medicamentos biotecnológicos, se utilizarán las letras MBT.</p> <p><b>El INVIMA establecerá los plazos adecuados para la adopción de la nomenclatura.</b></p>	<p>Se establece la opción de ajustar tiempos para el agotamiento de etiquetas considerando las preocupaciones de los fabricantes y titulares de registro al respecto.</p>
<p><b>Artículo 24. Adopción de guías.</b> En un plazo máximo de seis meses a partir de la entrada en vigor del presente Decreto, el Ministerio</p>	<p><b>Artículo 24. Adopción de guías.</b> En un plazo máximo de seis meses a partir de la entrada en vigor del presente Decreto, el</p>	<p>Por recomendación de profesionales de diferentes instancias del Ministerio se establece la precisión de los tiempos requeridos para</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>de Salud y Protección Social adaptará y adoptará las últimas versiones de las siguientes guías:</p> <p>a) Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas, de la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica (Red PARF)</p> <p>b) Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud</p> <p>c) Serie de Informes Técnicos de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud</p> <p>d) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la Red PARF</p> <p>e) <del>Guía para la producción, control y regulación de los sueros antiofídicos de</del></p>	<p>Ministerio de Salud y Protección Social adaptará y adoptará las últimas versiones de las siguientes guías, incluyendo, cuando sea necesario, los respectivos regímenes de transición:</p> <p>a) Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas, de la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica (Red PARF).</p> <p>b) Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud.</p> <p>c) Serie de Informes Técnicos de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud en los aspectos relacionados con medicamentos de origen biológico y producción de ingredientes farmacéuticos activos de origen biológico.</p> <p>d) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la Red PARF.</p> <p>e) Guía para la Producción, Control y Regulación de Antivenenos Antiofídicos</p>	<p>expedición de actos administrativos y regímenes de transición asociados a la expedición de guías.</p> <p>Por sugerencia de técnicos del Ministerio Se adopta la guía de OMS de antivenenos.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p data-bbox="233 264 659 293"><del>la Organización Mundial de la Salud</del></p> <p data-bbox="184 370 722 472">f) Guía de Estabilidad de Vacunas y Biológicos de la Organización Mundial de la Salud</p>	<p data-bbox="793 264 1255 293"><del>de la Organización Mundial de la Salud</del></p> <p data-bbox="743 370 1297 464">f) Guía de Estabilidad de Vacunas y Biológicos de la Organización Mundial de la Salud.</p>	
<p data-bbox="184 508 722 716"><b>Artículo 25. Elaboración de guías.</b> El Ministerio de Salud y Protección Social elaborará y expedirá las siguientes guías, de acuerdo con los principios que se mencionan a continuación y observando estándares internacionales cuando los haya:</p> <p data-bbox="184 760 722 1214">a) En un plazo no mayor a tres meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de evaluación de la inmunogenicidad que incluya <del>criterios sobre la secuencia de pruebas</del> in-sílico/in-vitro, preclínicas y clínicas a que haya lugar según la caracterización y complejidad molecular del principio activo, la formulación, excipientes, envase, empaque y uso clínico, con el fin de conocer las potenciales reacciones de hipersensibilidad, autoinmunidad y otros eventos inmunotóxicos.</p>	<p data-bbox="743 508 1297 716"><b>Artículo 25. Elaboración de guías.</b> El Ministerio de Salud y Protección Social elaborará y expedirá las siguientes guías, de acuerdo con los principios que se mencionan a continuación y observando estándares internacionales cuando los haya:</p> <p data-bbox="743 760 1297 1386">a) En un plazo no mayor a tres meses a partir de la expedición del presente decreto, el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá la guía de evaluación de la inmunogenicidad, que incluya la información determinante derivada de las pruebas preclínicas (in-sílico/in-vitro/in-vivo) y clínicas adecuadamente diseñadas, a que haya lugar según la caracterización y complejidad del ingrediente farmacéutico activo, su formulación y excipientes, envase, empaque y uso clínico. Las guías deberán establecer los principios generales, métodos y técnicas requeridas, y fuentes de información asociadas al seguimiento clínico o a los procesos de farmacovigilancia que</p>	<p data-bbox="1318 581 1915 857">Se establece el alcance de la guía de inmunogenicidad en relación a los tipos de pruebas incluidas las clínicas y los desenlaces incluidos eventos adversos y pérdida de eficacia asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes, esto por recomendación del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional y de otros interesados.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>b) En un plazo no mayor a seis meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de elaboración planes de gestión de riesgo que considere las distintas categorías de medicamentos biológicos. El plan de gestión de riesgo deberá permitir la optimización del perfil de efectividad y seguridad (beneficios/eventos adversos) del tratamiento en la práctica clínica habitual, considerando la información derivada de todas las fases de desarrollo del medicamento y la evidencia global.</p> <p>c) En un plazo no mayor a tres meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de estabilidad donde se establezca el período de vida útil del producto, basado en su estabilidad natural y en condiciones similares y normales de almacenamiento a las que estaría sometido durante su período de comercialización y utilización.</p>	<p>permitan establecer las potenciales reacciones inmunotóxicas (hipersensibilidad, autoinmunidad y/o inmunosupresión) y la potencial aparición de anticuerpos neutralizantes.</p> <p>b) En un plazo no mayor a seis meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de elaboración planes de gestión de riesgo que considere las distintas categorías de medicamentos biológicos. El plan de gestión de riesgo deberá permitir la optimización del perfil de efectividad y seguridad (beneficios/eventos adversos) del tratamiento en la práctica clínica habitual, considerando la información derivada de todas las fases de desarrollo del medicamento y la evidencia global.</p> <p>c) En un plazo no mayor a tres meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de estabilidad donde se establezca el período de vida útil del producto, basado en su estabilidad natural y en condiciones similares y normales de almacenamiento a las que estaría sometido durante su período de comercialización y utilización.</p>	
<p><b>Artículo 29. Registro Centralizado de Pacientes que usan medicamentos</b></p>	<p><b>Artículo 29. Registro Centralizado de Pacientes que usan medicamentos</b></p>	<p>Se precisa la competencia del Ministerio sobre la información asociada a registro centralizado de la</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p><b>biológicos.</b> El Ministerio de Salud y Protección Social diseñará y administrará una base de datos centralizada de pacientes a los que se les administre medicamentos biológicos y biotecnológicos, preservando la confidencialidad de la información de los individuos; para fines de vigilancia epidemiológica y sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento al uso y mejoramiento de la atención en salud.</p> <p>La base de datos referida a <del>vacunas, sueros antiofídicos y otros medicamentos biológicos que determine el Instituto Nacional de Salud,</del> contemplará la inclusión de al menos la información relacionada con identificación y ubicación del paciente y del medicamento administrado.</p> <p><del>La base de datos referida a medicamentos Biotecnológicos contemplará, además de la información anterior,</del> los datos de prescripción, indicación/diagnóstico, seguimiento clínico, eventos adversos y desenlaces. El Ministerio priorizará los medicamentos biotecnológicos que deberán hacer parte del registro centralizado.</p> <p>Se garantizará la trasmisión electrónica de los datos de los que trata el presente artículo, siguiendo el formato y lineamientos</p>	<p><b>biológicos.</b> El Ministerio de Salud y Protección Social diseñará y administrará una base de datos centralizada de pacientes a los que se les administre medicamentos biológicos y biotecnológicos, preservando la confidencialidad de la información de los individuos; para fines de vigilancia epidemiológica y sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento al uso y mejoramiento de la atención en salud.</p> <p>La base de datos referida a <b>medicamentos biológicos y biotecnológicos que determine el Ministerio de Salud y Protección Social</b> contemplará la inclusión de la información relacionada con identificación y ubicación del paciente y del medicamento administrado,</p> <p>los datos de prescripción, indicación/diagnóstico, seguimiento clínico, eventos adversos y desenlaces. El Ministerio priorizará los medicamentos biotecnológicos que deberán hacer parte del registro centralizado.</p> <p>Se garantizará la trasmisión electrónica de los datos de los que trata el presente artículo, siguiendo el formato y lineamientos que</p>	<p>que trata el artículo 29 pues no competen al Instituto Nacional de Salud.</p>

TERCER BORRADOR	CUARTO BORRADOR	JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO
<p>que establezca el Ministerio de Salud y Protección Social.</p> <p>El Ministerio de Salud y Protección Social pondrá en marcha, en un plazo no mayor a tres meses a partir de la expedición del presente decreto, el registro centralizado del que trata este artículo.</p>	<p>establezca el Ministerio de Salud y Protección Social.</p> <p>El Ministerio de Salud y Protección Social pondrá en marcha, en un plazo no mayor a <u>tres meses</u> a partir de la expedición del presente decreto, el registro centralizado del que trata este artículo.</p>	
<p><b>Artículo 30. Promoción de la investigación de medicamentos biológicos.</b> El Ministerio de Salud y Protección Social establecerá los mecanismos para promover convocatorias de financiación de investigación por parte del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS, que propicien el diseño de medicamentos biológicos, la investigación pre-clínica, clínica y farmacoepidemiológica, la transferencia de tecnología y el desarrollo de capacidades tecnológicas analíticas, considerando las prioridades en salud, los principios éticos de investigación, las buenas prácticas clínicas y los lineamientos de la política farmacéutica nacional.</p>	<p><b>Artículo 30.</b> Promoción de la investigación de medicamentos biológicos. El Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS, en coordinación con el Ministerio de Salud y Protección Social, establecerán una agenda para promover la investigación, innovación y el desarrollo de medicamentos de origen biológico. Para ello adelantará acciones tales como promover convocatorias de financiación de investigación (que incluyan la investigación básica, aplicada, pre-clínica, clínica y farmacoepidemiológica), propiciar la transferencia de tecnología y el desarrollo de capacidades tecnológicas analíticas y productivas. Todo lo anterior, considerando las prioridades en salud, los principios éticos de investigación, las buenas prácticas clínicas y los lineamientos de la política farmacéutica nacional.</p>	<p>Se precisa la competencia del Ministerio en relación a los tema de investigación pues está en cabeza de Colciencias quien debe coordinar con al Ministerio la agenda de la que trata el artículo 30. Además se hacen ajustes de redacción, por recomendación de Colciencias.</p>