



Revisó: *[Firma]*
Aprobó: *[Firma]*

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DECRETO NÚMERO 1782 DE 2014

18 SEP 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

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

En ejercicio de sus atribuciones constitucionales, en especial las conferidas por el numeral 11 del artículo 189 de la Constitución Política y en desarrollo del artículo 245 de la Ley 100 de 1993 y del artículo 89 de la Ley 1438 del 2011 y,

CONSIDERANDO

Que conforme al artículo 245 de la Ley 100 de 1993, corresponde al Gobierno Nacional reglamentar el régimen de registro sanitario de los productos cuya vigilancia compete al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, entre ellos, los medicamentos.

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

Que los avances en biotecnología farmacéutica exigen una complementación de la regulación en los aspectos técnicos para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, establecida en el Decreto 677 de 1995.

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

Que el Consejo Nacional de Política Económica y Social emitió los documentos CONPES 3697 de 2011 y 155 de 2012 sobre política farmacéutica, para el desarrollo comercial de la biotecnología, en los cuales estableció como meta estratégica la inversión y el desarrollo del sector biotecnológico, para lo cual es importante determinar requisitos para la expedición de los registros sanitarios de los medicamentos biológicos.

Que para la regulación de medicamentos, el Ministerio de Salud y Protección Social ha considerado los avances en legislación comparada y diferentes lineamientos técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, de la cual hace parte Colombia, en especial en lo relacionado con el ejercicio de comparabilidad, buenas prácticas de manufactura y de farmacovigilancia y estabilidad de vacunas y biológicos.

Que así mismo, la Asamblea Mundial de la Salud expidió la Resolución WHA67.21 sobre "acceso a los productos bioterapéuticos, incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia", en la cual se insta a los Estados Miembros, entre otras cosas, a establecer o reforzar los marcos normativos nacionales de evaluación y autorización de medicamentos biológicos, con miras a atender las necesidades de salud pública y garantizando que los mismos no constituyan un obstáculo al acceso a productos bioterapéuticos de calidad, seguros y eficaces.

[Firma]

Continuación del decreto "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"

Que frente al proyecto de decreto se emitió el concepto de abogacía de la competencia de que trata el artículo 7 de la Ley 1340 de 2009, reglamentado por el Decreto 2897 de 2010, mediante oficio 14-180337 del 2 de septiembre de 2014, en el que el Superintendente Delegado para la Protección de la Competencia de la Superintendencia de Industria y Comercio concluyó que: "(...) esta Superintendencia considera que el proyecto de regulación analizado facilitará el ingreso de competidores al mercado a través de la ruta abreviada, lo cual se traducirá en un beneficio para el consumidor (...)".

Que así mismo, la presente propuesta fue notificada a la Organización Mundial del Comercio – OMC, mediante documento identificado con la signatura G/TBT/N/COL/196 del 19 de julio de 2013 y los resultados de la consulta, indicaron que la reglamentación contenida en el mismo no constituye un obstáculo técnico al comercio.

Que dada la importancia de la biotecnología en el desarrollo de nuevos productos acordes con las necesidades de la población, se hace necesario determinar los requisitos y procedimientos para la expedición de los registros sanitarios de los medicamentos biológicos.

En mérito de lo expuesto,

DECRETA

TÍTULO I Disposiciones Generales

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

Artículo 2. *Campo de aplicación.* Las disposiciones contenidas en el presente decreto aplican a:

- 2.1. Las personas naturales o jurídicas que desarrollen actividades de fabricación, importación y comercialización de medicamentos biológicos.
- 2.2. A todos los medicamentos biológicos, estén o no incluidos en normas farmacológicas.

La importación de medicamentos e insumos críticos de salud pública que realicen las entidades públicas, se regirá por lo dispuesto en el Decreto 249 de 2013, o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.

Parágrafo. Se exceptúan los alérgenos, los medicamentos magistrales obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos y los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, al igual que preparaciones homeopáticas obtenidas a partir de fluidos biológicos, microorganismos u otras sustancias de origen biológico.

Artículo 3. *Definiciones.* Para la aplicación del presente decreto se tendrán en cuenta las siguientes definiciones:

- 3.1. **Medicamentos biológicos.** 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

Continuación del decreto "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"

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 tres últimos métodos se denominan biotecnológicos.

- 3.2. Medicamento de referencia.** Medicamento biológico cuyo registro sanitario ha sido autorizado por el INVIMA u otra agencia sanitaria de referencia, mediante un expediente completo y que se utiliza como comparador.

TÍTULO II

Evaluación Farmacológica de Medicamentos Biológicos

Artículo 4. *Evaluación Farmacológica.* Es el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. La evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, o quien haga sus veces (en adelante la Sala Especializada).

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

- 1. Eficacia:**
 - 1.1. Indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones y advertencias
 - 1.2. Farmacocinética
 - 1.3. Farmacodinamia
 - 1.4. Dosificación
 - 1.5. Relación beneficio-riesgo
- 2. Seguridad:**
 - 2.1. Efectos adversos
 - 2.2. Inmunogenicidad
 - 2.3. Condiciones de comercialización
 - 2.4. Restricciones especiales
 - 2.5. Relación beneficio-riesgo

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

Parágrafo 1. La aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Esta evidencia puede corresponder tanto al medicamento objeto de evaluación, como al conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar. En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar.

Parágrafo 2. Para la evaluación farmacológica de vacunas deberá cumplirse con lo dispuesto en la Resolución 1606 de 2014 o la norma que la modifique o sustituya, sobre los "Lineamientos técnicos para la presentación de información de vacunas".

Artículo 5. *Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica.* Para demostrar ante la Sala Especializada que el medicamento objeto de evaluación es de

Continuación del decreto "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"

calidad, seguro y eficaz, es decir, que cumple con los atributos del artículo 4, el solicitante podrá optar por una de las siguientes rutas:

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

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

Artículo 6. *Requisitos de Información común a las tres rutas.* Independientemente de la ruta, el solicitante deberá presentar la siguiente información imprescindible, referida al medicamento objeto de la solicitud:

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

Los estándares de referencia, las especificaciones técnicas y métodos analíticos para producir esta información, en especial la correspondiente al numeral 6.5, serán los contenidos en la última edición vigente de las farmacopeas establecidas en el parágrafo 1 del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.

Los estándares de referencia y las especificaciones de los medicamentos biológicos cuyas monografías no se encuentren en esas farmacopeas o los aspectos que no estén descritos en la respectiva monografía, serán los aportados por el solicitante y establecidos mediante técnicas validadas.

Las pruebas del numeral 6.8 deberán presentarse por el solicitante de conformidad con la guía de inmunogenicidad de que trata el numeral 22.1 del artículo 22 del presente decreto.

Parágrafo. Para materias primas y demás insumos, los interesados deben allegar la información correspondiente a los numerales 6.1 a 6.7 del presente artículo, cuando aplique.

Artículo 7. *Requisitos de información para la ruta del expediente completo.* Además de la información descrita en el artículo 6 del presente decreto, el solicitante deberá presentar estudios preclínicos (*in-vivo* y/o *in-vitro*) y ensayos clínicos con el medicamento biológico objeto de la evaluación en los desenlaces clínicos relevantes, dando cuenta de los atributos mencionados en el artículo 4 del presente decreto.

Artículo 8. *Requisitos de información para la ruta de la comparabilidad.* Además de la información descrita en el artículo 6 del presente decreto, el solicitante 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 4 del presente acto administrativo.

af

Continuación del decreto "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"

Dicho ejercicio se refiere a un proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre el medicamento biológico objeto de evaluación y un medicamento de referencia para demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad, es decir, desde la caracterización del ingrediente farmacéutico activo, hasta las fases pre-clínica y clínica.

Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante y la Sala Especializada evaluará su relevancia clínica.

Si en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al INVIMA, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando provenga de alguno de los siguientes países y autoridades sanitarias:

- a. Los señalados en el artículo 27 del Decreto 677 de 1995, o la norma que la modifique, adicione o sustituya.
- b. La EMA, ANVISA, ANMAT.
- c. Los países de alta vigilancia sanitaria miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE).

La Sala Especializada, de manera justificada, podrá rechazar el uso de un medicamento de referencia aprobado por una de las autoridades mencionadas cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de que trata el artículo 4 del presente decreto.

Parágrafo transitorio. Mientras el Ministerio de Salud y Protección Social expide la guía señalada en el numeral 21.1 del artículo 21 del presente decreto, para evaluar el ejercicio de comparabilidad, la Sala Especializada utilizará 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 a la normatividad sanitaria vigente, los cuales prevalecerán.

Artículo 9. *Requisitos de información para la ruta abreviada de comparabilidad.* Un solicitante puede optar por la ruta abreviada de presentación de información si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud está suficientemente caracterizado, tiene un perfil de seguridad y eficacia definido y altamente documentado, cuenta con considerable experiencia clínica y dispone de información de farmacovigilancia robusta. La evidencia global sobre estos aspectos debe provenir de países y autoridades sanitarias de referencia establecidos en el artículo 8 del presente decreto y, en caso de no existir información sobre el medicamento objeto de evaluación, podrá hacer referencia únicamente a la información sobre el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

Un ingrediente farmacéutico activo se considera suficientemente caracterizado si la información aportada permite conocer con detalle su identidad y actividad biológica, sus propiedades fisicoquímicas y su pureza.

El solicitante deberá aportar la información resultante de las pruebas realizadas con el medicamento objeto de evaluación, establecidas en el artículo 6 del presente decreto. La guía de inmunogenicidad del numeral 22.1 del artículo 22, establecerá los criterios para diseñar las pruebas clínicas propias de inmunogenicidad en función de la caracterización y complejidad del ingrediente farmacéutico activo.

En lo que a caracterización respecta, utilizando métodos analíticos de última generación, el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar

my

Continuación del decreto "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"

al medicamento de referencia utilizado o a la muestra del patrón farmacopéico cuando corresponda, así existan diferencias menores en los componentes sin actividad farmacológica.

Completada la información del inciso anterior, así como la resultante de las pruebas establecidas en el artículo 6 del presente decreto, el solicitante deberá demostrar que no hay diferencias clínicas significativas de seguridad, pureza y potencia respecto del conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

El solicitante deberá aportar la información pre-clínica y clínica pública disponible en la que desea apoyarse para demostrar la seguridad y la eficacia del medicamento objeto de evaluación. Dicha información se refiere al conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

La Sala Especializada en función de la información aportada, determinará si se requiere información adicional de naturaleza pre-clínica y/o clínica resultante de las pruebas practicadas con el medicamento objeto de evaluación.

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

10.1. Evidencia global: Hace referencia al perfil de eficacia y seguridad, a los ensayos clínicos y a la información de farmacovigilancia disponible en los países en los que se comercializa y al tiempo de comercialización, tanto del medicamento objeto de evaluación, como del conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.

La información descrita en el inciso anterior debe provenir de los países y las autoridades sanitarias a que refiere el artículo 8 del presente decreto.

La evidencia global también hace referencia a la información utilizada en el proceso de evaluación de la seguridad y eficacia realizada por dichos países y autoridades sanitarias, si está disponible.

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

La Sala Especializada, a través de sus conceptos, desarrollará y dotará de contenido los criterios de evidencia global y complejidad de la molécula y todos aquellos usados en el proceso de evaluación farmacológica, con el fin de facilitar su aplicación objetiva y reproducible. 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.

TÍTULO III

Evaluación Farmacéutica y Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos

Artículo 11. *Requisitos de información para la evaluación farmacéutica.* El solicitante deberá aportar la documentación establecida en el artículo 22 del Decreto 677 de 1995, o la norma que lo modifique, adicione o sustituya, adicionando la información que se señala a continuación, en relación con algunos de los literales de dicho artículo. Las adiciones están orientadas a que el solicitante documente la calidad de las materias primas, excipientes,

af

Continuación del decreto "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"

productos intermedios e insumos del proceso productivo, incluidas las especificaciones adicionales para el producto terminado, así:

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

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

Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (ingredientes farmacéuticos activos y auxiliares de formulación) y demás insumos del proceso productivo señaladas en el **literal h)** se extenderán a los intermediarios de biosíntesis del ingrediente farmacéutico activo y al sistema de cierre, aportando los certificados analíticos emitidos por el fabricante y el proveedor del medicamento biológico.

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

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

Adicionalmente, si en la producción industrial de un medicamento biológico se utilizan 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.

Artículo 12. Buenas Prácticas de Manufactura de los medicamentos biológicos (BPM). Los laboratorios fabricantes de medicamentos biológicos que se comercialicen en el país, deben obtener la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura conforme a la reglamentación que para el efecto expida el Ministerio de Salud y Protección Social, la cual, tendrá en cuenta los informes técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud -OMS, en su versión más actualizada.

El solicitante deberá presentar los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura para la planta fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto a granel (si aplica), del envasador y del producto terminado.

Parágrafo transitorio. Mientras el Ministerio de Salud y Protección Social expide la guía señalada en el numeral 21.2 del artículo 21 del presente decreto, se aplicarán, siempre y cuando no sean contrarias a las disposiciones del presente decreto y demás normas sanitarias vigentes, las recomendaciones sobre buenas prácticas de manufactura emitidas por la Organización Mundial de la Salud -OMS, en su versión más actualizada, en especial las referidas a estándares de los bancos maestros celulares de trabajo y células de

Continuación del decreto "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"

producción incluyendo condiciones, controles y fermentaciones, del ingrediente farmacéutico activo, del producto a granel y del terminado.

TÍTULO IV

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

Artículo 13. *Procedimiento para la evaluación farmacológica de los medicamentos biológicos.* La Sala Especializada evaluará la información allegada por el solicitante, establecida en el artículo 6, y según el caso, la prevista en los artículos 7 a 9 del presente decreto.

En caso de considerar que la información aportada 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. El solicitante deberá allegarla en el plazo que determine la Sala. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud. Una vez recibida la información complementaria la Sala Especializada emitirá concepto sobre la evaluación farmacológica.

Esta solicitud de información adicional, en cualquier caso, deberá basarse en el principio de necesidad/razonabilidad, en especial de la experimentación con humanos y salvaguardar los principios éticos de la investigación clínica. Si la Sala Especializada estima que la información aportada sobre aspectos clínicos o el desenlace medido en las pruebas clínicas no son relevantes o apropiados, requerirá información clínica adicional y, cuando sea necesario, pruebas clínicas diferentes a las aportadas por el solicitante, indicando el desenlace y/o las características de la población de interés.

Artículo 14. *Del registro sanitario.* Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biológicos se debe contar con la aprobación de las evaluaciones, farmacológica, farmacéutica y legal. La evaluación farmacológica es función privativa de la Sala Especializada, conforme a lo dispuesto en el presente acto.

Para la aprobación de las evaluaciones farmacéutica y legal, el INVIMA tendrá en cuenta los requisitos establecidos en el presente decreto y en los artículos 24 y 31 del Decreto 677 de 1995, o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.

El INVIMA continuará con el trámite de registro sanitario, únicamente si la Sala Especializada emite concepto favorable sobre la evaluación farmacológica.

Artículo 15. *Procedimiento para la obtención del registro sanitario de medicamentos biológicos.* Una vez la Sala Especializada apruebe la evaluación farmacológica, el INVIMA evaluará la información farmacéutica y legal allegada por el solicitante, y resolverá si otorga o no el registro sanitario dentro del término de tres (3) meses, contados a partir de la aprobación de la evaluación farmacológica.

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

Artículo 16. *Vigencia de los Registros Sanitarios de los medicamentos biológicos.* Los registros sanitarios de los medicamentos biológicos y sus renovaciones, tendrán una vigencia de cinco (5) años y serán expedidos por el INVIMA a través de acto administrativo,

Continuación del decreto "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"

contra el cual procederán los recursos de ley en los términos y condiciones establecidos en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

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

Artículo 18. *Modificaciones al registro sanitario de medicamentos biológicos.* Las modificaciones relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos implican modificación al registro sanitario y estarán sujetas a las disposiciones del presente decreto.

Artículo 19. *Nomenclatura de los registros sanitarios.* Para el registro sanitario de medicamentos biológicos, se utilizará la nomenclatura vigente establecida por el INVIMA, incluyendo las letras MB antes del número consecutivo del registro. En el caso de medicamentos biotecnológicos, se utilizarán las letras MBT.

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

Artículo 20. *Integración normativa.* En lo no dispuesto en el presente decreto y en cuanto no se oponga a lo aquí previsto, se aplicarán las disposiciones del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique, adicione o sustituya y las demás normas sanitarias vigentes.

TÍTULO V Guías

Artículo 21. *Adaptación y adopción de guías.* El Ministerio de Salud y Protección Social adaptará y adoptará las últimas versiones de las guías que en adelante se relacionan.

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

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

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

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

Artículo 22. *Guías de inmunogenicidad, plan de gestión de riesgo y estabilidad.* El Ministerio de Salud y Protección Social expedirá las siguientes guías, de acuerdo con los principios que se mencionan a continuación y tomando en consideración estándares internacionales, si existen:

22.1. En un plazo no mayor a doce (12) meses a partir de la expedición del presente decreto, el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá la Guía de evaluación de la inmunogenicidad. La guía definirá las pruebas preclínicas (in-silico/in-vitro/in-vivo) y clínicas que sean necesarias en función de la caracterización y complejidad del ingrediente farmacéutico activo, la formulación y excipientes, envase, empaque, vía de administración del medicamento y su uso clínico. La guía deberá establecer los principios generales, métodos y técnicas requeridas, y fuentes de información asociadas al seguimiento clínico o a los procesos de farmacovigilancia que permitan

M

Continuación del decreto "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"

establecer las potenciales reacciones inmunotóxicas (hipersensibilidad, autoinmunidad y/o inmunosupresión) y la potencial aparición de anticuerpos neutralizantes.

22.2. 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.

22.3. En un plazo no mayor a doce (12) meses a partir de la expedición del presente decreto, el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá la Guía de estabilidad donde se establezca el período de vida útil del producto, basado en su estabilidad natural y en condiciones similares y normales de almacenamiento a las que estaría sometido durante su período de comercialización y utilización.

Artículo 23. *Criterio general para adopción y elaboración de las guías.* En la adopción y elaboración de las guías mencionadas en los dos artículos anteriores y de otras que estime necesarias, el Ministerio de Salud y Protección Social observará el principio de garantía de calidad seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, sin generar barreras innecesarias a la competencia y a su disponibilidad.

TÍTULO VI

Farmacovigilancia y vigilancia sanitaria

Artículo 24. *Farmacovigilancia.* El titular del registro sanitario de un medicamento biológico deberá implementar un plan de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa.

El titular del registro sanitario presentará al INVIMA informes periódicos de seguridad y de seguimiento al uso de éstos medicamentos, incorporando información de diferentes fuentes de notificación, según lo establecido en la normatividad vigente y cumplir las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia adoptadas por el Ministerio de Salud y Protección Social. Dicha periodicidad será establecida por el INVIMA.

El titular del registro de un medicamento biológico deberá incorporar la tecnología de señalización que permita su identificación en cualquier parte de la cadena de distribución, de acuerdo con lo que establezca el Ministerio de Salud y Protección Social, en coordinación con el INVIMA.

Artículo 25. *Liberación de lotes.* Los fabricantes de 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 por ese Instituto. El Ministerio de Salud y Protección Social podrá ampliar la liberación de lotes a otro tipo de productos biológicos de acuerdo con la evaluación de riesgo.

TÍTULO VII

Disposiciones Finales

Artículo 26. *Vigencia.* La entrada en vigencia del presente decreto estará sujeta a la expedición de la regulación de que tratan los numerales 22.1 y 22.3 del artículo 22, con excepción de lo dispuesto en el artículo 25 que entrará en vigencia a partir de la publicación de este decreto.

Continuación del decreto "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"

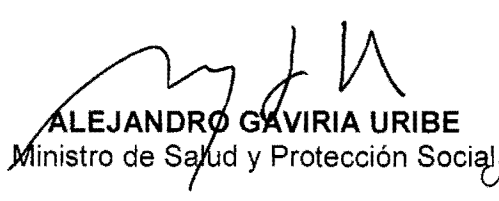
Artículo 27. Derogatorias. El presente decreto deroga las disposiciones que le sean contrarias.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

Dado en Bogotá, D. C., a los

18 SEP 2014




ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social