

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 el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos y se establece el instrumento para su verificación"*

Periodo de consulta: 17 de Abril - 04 de Mayo de 2015

Fecha de elaboración: 2015-07-23

Solicitante	Numeral del Proyecto de Resolución	Comentario/Observación/Propuesta	Respuesta MSPS/INVIMA
ROCHE	-	Del articulado encontramos relevante poner a consideración del ministerio, que los productos biotecnológicos son medicamentos de alta complejidad por lo que su manejo y cuidado del proceso de producción no pueden asimilarse a productos de menor complejidad como los productos de síntesis química o de productos estériles. En ese sentido, y en aras de poder asimilar los procesos que han posicionado a la entidad regulatoria (INVIMA) como agencia de referencia para varios países a nivel internacional, recomendamos al equipo técnico tener en cuenta que las características del proceso de producción, la calidad de la materia prima, el proceso de mantenimiento de estabilidad del producto, entre otros; sean aspectos fundamentales que la reglamentación en cuestión garantice a través de procedimientos que estén alineados a los estándares internacionales, que en adición a las establecidas por la OMS, de igual forma la EMA y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) han evaluado y consolidado en sus lineamientos	Los productos biológicos y biotecnológicos por sus características requieren una regulación especial y diferente a los medicamentos de síntesis química, la cual tal como lo establece el Decreto 1782 de 2014, en su Artículo 12 para BPM tendrá en cuenta los informes de la Organización Mundial de la Salud – OMS.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

<p>ROCHE</p>	<p>–</p>	<p>Propuesta</p> <p>Considerando lo expuesto en el artículo 4 “Procedimiento para la obtención del certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura para medicamentos biológicos”, sugerimos al equipo técnico considerar tal como lo contempla el artículo 1 del Decreto 162 de 2004, que para “los laboratorios fabricantes ubicados en los siguientes países: Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Alemania, Suiza, Francia, Reino Unido, Dinamarca, Holanda, Suecia, Japón y Noruega, o por quienes hayan suscrito acuerdos de reconocimiento mutuo con estos países” se aceptara el certificado de cumplimiento BPM y no serán necesarias las correspondientes visitas de inspección, siempre y cuando la certificación provenga de las agencias regulatorias de alguno de estos países.</p>	<p>La propuesta incorpora algunos elementos ya establecidos en el Decreto 549 de 2001, modificado por el Decreto 162 de 2004, por lo tanto la modificación propuesta sería redundante. Adicionalmente la propuesta es más limitada a lo ya establecido en el Decreto 162 de 2004, lo cual es improcedente, pues se trata de una norma de menor jerarquía (Resolución) que pretende modificar lo establecido en una norma de mayor jerarquía (Decreto).</p> <p>Por estas razones no se acepta la modificación propuesta.</p>
<p>AFIDRO</p>	<p>Alcance (...)</p> <p>Los procedimientos de fabricación incluyen, pero no se limitan a:</p> <p>A. <u>El crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas;</u></p> <p>B. La extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos y animales;</p> <p>C. Las técnicas del ADN recombinante (ADNr);</p> <p>D. Las técnicas de híbridomas y;</p> <p>E. La propagación de microorganismos en embriones o animales</p> <p><u>Subrayado fuera de texto.</u></p>	<p>Se sugiere incluir dentro de los procedimientos de fabricación las células procarióticas.</p>	<p>Aunque es correcta la clasificación de los procesos de fabricación de proteínas terapéuticas dependiendo del sistema hospedero (sistemas procarióticos- microorganismos- y sistemas eucarióticos- células de mamíferos y levaduras-) también es correcta la forma como se describe en la propuesta de la guía en discusión:</p> <p>“...Los procedimientos de fabricación incluyen, pero no se limitan a:</p> <p>A. El crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas”</p> <p>Esta clasificación coincide con la descrita en los documentos vigentes de la Organización Mundial de la Salud e incluye por defecto los sistemas procarióticos,</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

			por lo tanto se considera conveniente mantener la redacción actual
AFIDRO	<p>Numeral 3.10</p> <p>Los laboratorios fabricantes deben registrar los nombres y títulos de las <u>personal principal</u> encargado de aprobar los registros de elaboración de los lotes (protocolos), ante las Autoridades Regulatorias. <u>Subrayado fuera de texto.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Este numeral aplica solo para las plantas de fabricación que visita el Invima? ▪ Quien es el personal principal para fines de la presente resolución? 	<p>Dado que la norma es para la obtención del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, el numeral aplica para los laboratorios que deben obtenerlo.</p> <p>En concordancia con la Resolución 1087 de 2001, el personal principal es el Director Técnico, el responsable de producción, el responsable de control de calidad.</p>
		<p>Oficio con radicado No 201542300733962</p>	<p>Tal como lo prevé el proyecto normativo las Buenas Prácticas de Manufactura – BPM de medicamentos biológicos además de cumplir con los requisitos fijados deben cumplir con las la Resolución 3183 de 1995 que adopta el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud, el cual tiene como principio la " << Garantía de Calidad >>, es un concepto muy amplio que abarca los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por lo tanto, la garantía de la calidad incorpora las BPM y otros factores, incluyendo aquéllos que van más allá del alcance de esta guía". Es decir que el marco general de las Buenas Prácticas de Manufactura continúa siendo el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud, como usted bien lo afirma.</p> <p>En cuanto a la forma en que los referentes en los que se basa el proyecto normativo interactúan entre sí y con otras etapas de la regulación de los productos farmacéuticos como el registro, la investigación</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

			<p>clínica y el control de bioterios, por técnica normativa el tema que se abarca hace referencia a buenas prácticas de manufactura, tal como es claro en el objeto y ámbito de aplicación del proyecto.</p> <p>Sin embargo, no se desconoce que los medicamentos empleados en investigación clínica, deben ser elaborados en una planta de producción que cuente con Buenas Prácticas de Manufactura y para el registro de los medicamentos biológicos, se requiere que sean fabricados en plantas farmacéuticas que cumplan con las Buenas Prácticas de Manufactura para medicamentos biológicos.</p> <p>Con respecto a la metodología empleada en la construcción de la propuesta normativa, le informo que se revisaron los documentos de la Organización Mundial de la Salud- OMS, anexo 3 del informe 33 titulado "Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos" y el anexo 6 del informe 45 "Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos estériles", con base en estos documentos y mediante reuniones de trabajo entre técnicos del Invima y del Ministerio de Salud y Protección Social se construyó la propuesta normativa que fue revisada por asesores del Viceministerio de Salud Pública y de Prestación de Servicios y del Ministro de Salud y Protección Social.</p>
ASINFAR	<p>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 para la planta fabricante del ingrediente farmacéutico activo, del producto a granel (si aplica), del envasador y del</p>	<p>Propuesta</p> <p>Parágrafo: La exigencia del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura se aplicará al fabricante del ingrediente activo, del producto a granel, del envasador y del producto terminado por separado. Ninguno de los involucrados en la</p>	<p>No se acepta la propuesta de acuerdo con lo establecido en el artículo 20 del Decreto 1782 de 2014.</p> <p><i>"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</i></p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	<p>producto terminado.</p>	<p>cadena del medicamento deberá responder por las BPM de otra organización.</p> <p>Dentro de las BPM cada productor deberá responder por los materiales de partida para su proceso productivo.</p>	<p><i>Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique, adicione o sustituya y las demás normas sanitarias vigentes”.</i></p> <p>Decreto 677 de 1995.</p> <p>Artículo 102. De la responsabilidad. (...)</p> <p>El fabricante y el titular del registro sanitario deberán cumplir en todo momento las normas técnico-sanitarias, así como las condiciones de fabricación y de control de calidad exigidas, y es bajo este supuesto que el Invima expide la correspondiente licencia o registro. En consecuencia, los efectos adversos que sobre la salud individual o colectiva pueda experimentar la población usuaria de los productos, por transgresión de las normas y/o condiciones establecidas, será responsabilidad de los fabricantes y titulares de los registros sanitarios.</p> <p>De otra parte, el concepto de Garantía de Calidad dentro de las Buenas Prácticas Manufactura establecida en el informe 32 de la OMS que también hace parte del presente proyecto involucra aspectos que influyen en la calidad del producto, dentro de los cuales se encuentran la evaluación al sistema en todas su etapas, lo que involucra que el fabricante es responsable de la materias primas y de los procesos que se lleven a cabo hasta el producto terminado.</p>
<p>ASINFAR</p>	<p>Artículo 5. Transición. Las certificaciones de cumplimiento de BPM de medicamentos vigentes al momento de entrada en vigencia de la presente resolución, expedidas o aceptadas por el INVIMA a fabricantes de medicamentos biológicos, continuarán vigentes hasta su expiración. Una vez vencidas, dichos fabricantes deberán renovar la certificación</p>	<p>Propuesta</p> <p>Artículo 5. Transición. Todos los laboratorios farmacéuticos que fabriquen productos biológicos deberán presentar dentro de los tres (3) meses siguientes a la expedición del presente Decreto un plan gradual de cumplimiento que permita la implementación, desarrollo y aplicación de las</p>	<p>No se acoge</p> <p>En lo que respecta a tomar para las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos, una transitoriedad similar a las BPM que se acogieron en el año 1995, no se considera pertinente toda vez que se tiene un camino recorrido de veinte años en</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	de cumplimiento de BMP de medicamentos biológicos, conforme a lo establecido en la presente resolución y las Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001.	buenas prácticas de manufactura y de las normas técnicas de fabricación según sea el caso. El cronograma deberá contener las fechas límites anuales de control de cumplimiento, el cual será sujeto de verificación por el Invima. El Invima podrá conceder a los establecimientos fabricantes, un plazo de hasta tres (3) años, previo estudio técnico del plan para el cumplimiento del mismo. El Ministerio de Salud y Protección Social, establecerá las prioridades de adecuación y determinará aquellas situaciones críticas para las cuales no se pueden conceder plazos.	materia de las Buenas Prácticas de Manufactura y toda vez que en el país no existen un universo considerable de laboratorios fabricantes de medicamentos biológicos, motivo por el cual el interesado en iniciar la fabricación de medicamentos biológicos debe hacerlo ajustándose a las Buenas Prácticas de Manufactura y con el énfasis y requerimientos para los medicamentos biológicos, garantizando que el producto que se elabore sea de calidad, seguro y efectivo.
ASINFAR	Parágrafo. Las certificaciones de cumplimiento de BPM de medicamentos vigentes al momento de entrada en vigencia de la presente resolución, expedidas o aceptadas por el INVIMA a fabricantes de medicamentos de síntesis química u otro tipo de medicamentos que deseen iniciar la fabricación medicamentos biológicos, no serán válidas para éste último proceso. Dichos fabricantes deberán tramitar la certificación de cumplimiento de BMP de medicamentos biológicos, conforme a lo establecido en la presente resolución y las Resoluciones 3183 de 1995 y 1087 de 2001.	Propuesta Parágrafo 1º. Vencido el plazo mencionado para la implementación, los establecimientos que no cumplan con las buenas prácticas de manufactura o con las normas técnicas de fabricación, serán objeto de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones previstas en el presente Decreto.	Artículo 7. <i>Vigilancia sanitaria, medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones.</i> El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución, dará lugar a la aplicación a las medidas sanitarias de seguridad y sanciones contenidas en el Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.
ASINFAR		Propuesta Parágrafo 2º. Durante el plazo señalado en este artículo, la autoridad sanitaria, en sustitución de la certificación de buenas prácticas de manufactura o de las normas técnicas de fabricación, expedirán certificación en la cual conste que el establecimiento fabricante cumple las condiciones técnicas, sanitarias, higiénicas y de dotación que garantizan el buen funcionamiento del mismo y la	No se acoge A la fecha quienes fabrican Productos Biológicos, pueden hacerlo con la certificación de BPM de síntesis química, de acuerdo con la Resolución 3028 de 2008, por lo tanto no es pertinente establecer estándares diferentes a las BPM.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

		calidad de los productos que allí se elaboran.	
ASINFAR	<p>Alcance</p> <p>El propósito de este Manual es complementar las directrices establecidas en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), documento WHO. Serie de Informes Técnicos No. 823, adoptados mediante Resolución 3183 de 1995 y la guía de Inspección de Laboratorios o establecimientos de producción farmacéutica, para la obtención del certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, expedida mediante Resolución 1087 de 2001. <u>Asimismo, define los procedimientos necesarios para el control de los medicamentos biológicos, los cuales son determinados en gran parte por el origen de los productos y los métodos de fabricación.</u> Dado que se trata de una normatividad especial para BPM de medicamentos biológicos, en caso de conflicto con la normatividad de BPM contenida en las resoluciones señaladas anteriormente, primará siempre lo dispuesto en el presente reglamento.</p> <p>(subrayado fuera de texto)</p>	<p>Propuesta</p> <p>El propósito de este Manual es complementar las directrices establecidas en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), documento WHO. Serie de Informes Técnicos No. 823, adoptados mediante Resolución 3183 de 1995 y la guía de Inspección de Laboratorios o establecimientos de producción farmacéutica, para la obtención del certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, expedida mediante Resolución 1087 de 2001, <u>cuando se trate de la fabricación de medicamentos biológicos, de acuerdo con lo establecido en el decreto 1782 de 2014.</u> Dado que se trata de una normatividad especial para BPM de medicamentos biológicos, en caso de conflicto con la normatividad de BPM contenida en las resoluciones señaladas anteriormente, primará siempre lo dispuesto en el presente reglamento.</p> <p>(subrayado fuera de texto)</p>	<p>No se acoge</p> <p>La normatividad es específica para medicamentos biológicos</p>
ASINFAR	<p>3. Organización y personal</p> <p>3.4. El personal debe ser suficiente y con formación específica y demostrada en la fabricación de los productos.</p>	<p>Propuesta</p> <p>3.4. El personal debe ser suficiente y con formación o experticia específica y demostrada en la fabricación de los productos.</p>	<p>Se acoge</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

ASINFAR	3.11 Para garantizar la calidad de los productos fabricados, el personal responsable de la producción y el control de calidad, debe ser capacitado en el empleo de prácticas de laboratorio y fabricación adecuadas para los campos apropiados, como microbiología, biología, farmacia, farmacología, biotecnología, bacteriología, virología, biometría, química, medicina, inmunología y veterinaria	3.11 Para garantizar la calidad de los productos fabricados, el personal responsable de la producción y el control de calidad, debe ser capacitado en el empleo de prácticas de laboratorio y fabricación adecuadas para los campos apropiados, como microbiología, biología, farmacia, farmacología, biotecnología, bacteriología, virología, biometría, química, medicina, inmunología, veterinaria y otros de acuerdo con los avances y requerimientos de la ciencia y la tecnología.	Se acepta
ASINFAR	4. Saneamiento e higiene 4.7. Los detergentes y desinfectantes utilizados en áreas grado A o B deben esterilizarse antes de su uso.	Propuesta 4.7. Debe garantizarse la esterilidad de los detergentes y desinfectantes utilizados en áreas grado A o B antes de su uso.	Se acoge
ASINFAR	7. Instalaciones para los animales y cuidados de éstos	El abordaje de este tema parece ser insuficiente dentro del proyecto.	Este punto fue tomado del anexo 3 del informe 33 de la OMS.
ASINFAR	7.1. En la fabricación e inspección de numerosos productos biológicos se utilizan animales. Estos se alojarán en instalaciones independientes con sistemas autónomos de ventilación. El diseño de las instalaciones y los materiales de construcción deberán facilitar el mantenimiento de las áreas en condiciones higiénicas y exentas de insectos, plagas y roedores. Las instalaciones para el cuidado de los animales incluirán unidades de aislamiento para la cuarentena de los animales que ingresan y lugares para almacenar los alimentos a salvo de insectos, plagas y roedores. También se dispondrá de áreas para inocular a los animales, distintos de los	La Resolución 8430 de 1993 de investigación en salud en su título V, artículos 87 a 93 establece los requisitos para investigación biomédica con animales, pero esto es diferente de los procesos productivos.	El anexo 3 del informe 33 de la OMS titulado "Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos" contempla en su numeral 5 las instalaciones para animales y cuidados de éstos.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	destinados a las autopsias. Deberá haber instalaciones para desinfectar las jaulas, si es posible con vapor y un incinerador para eliminar los desechos y los cadáveres de los animales.		
ASINFAR	8. Insumos y materiales de partida	Propuesta 8. Insumos y materiales de partida para productos biotecnológicos	No se acoge Es redundante puesto que la guía como su nombre lo indica es específica para productos biológicos, incluyendo dentro del término a los biotecnológicos.
ASINFAR	11. Esterilización	No todos los productos biológicos o biotecnológicos tienen esterilización	Se entenderá que este numeral aplica si hay esterilización, aplicaría para aquellos productos donde se pueda realizar esta actividad.
ASINFAR	12. Esterilización terminal	No todos los productos biológicos o biotecnológicos tienen esterilización terminal	Se entenderá que este numeral aplica si hay esterilización terminal en aquellos productos donde se pueda realizar esta actividad.
ASINFAR	1. Organización y personal 1.1. ¿El establecimiento dispone de un organigrama vigente que establece los niveles jerárquicos y los responsables de las áreas de: adquisición y cuidado de los animales, materiales biológicos, producción, control de la calidad, servicio técnico/mantenimiento, Garantía de la calidad, almacenamiento, entre otros?	Especificar que se requieren cuando aplique de acuerdo al proceso. Por ejemplo, no siempre se usan animales.	Se acoge 1.1. ¿El establecimiento dispone de un organigrama vigente que establece los niveles jerárquicos y los responsables de las áreas de: adquisición y cuidado de los animales, materiales biológicos, producción, control de la calidad, servicio técnico/mantenimiento, Garantía de la calidad, almacenamiento, entre otros? (Aplica de acuerdo con el proceso)
ASINFAR	1.2. ¿Están claramente definidas las funciones del personal de acuerdo con el área donde labora y se tienen definidas las suplencias del personal principal incluyendo al jefe de producción, control de calidad, manejo y cuidado de animales?	Especificar que se requieren cuando aplique de acuerdo al proceso. Por ejemplo, no siempre se usan animales.	Se acoge 1.2. ¿Están claramente definidas las funciones del personal de acuerdo con el área donde labora y se tienen definidas las suplencias del personal principal incluyendo al jefe de producción, control de calidad, manejo y cuidado de animales? (De acuerdo con el

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

			proceso)
ASINFAR	<p>1.3. ¿La planta de fabricación cuenta con personal con conocimientos en la fabricación de sustancias biológicas y qué tengan los fundamentos y/o principios científicos para llevar a cabo las actividades de producción y control?</p> <p>¿Cuenta con las calificaciones adecuadas?</p> <p>y ¿demuestra experiencia suficiente?.</p>	<p>Definir qué significa "calificación adecuada"</p> <p>Definir qué significa "experiencia suficiente"</p>	<p>De acuerdo a los numerales 10.11 a 10.15 del informe 32 de la OMS.</p>
ASINFAR	<p>1.14. ¿El personal clave (Servicio técnico, de producción, llenado, control de la calidad, Garantía de la calidad y atención de los animales) tiene capacitación en biología, microbiología, química, veterinaria, química farmacéutica, virología, biometría, química, medicina, inmunología y medicina veterinaria?</p>	<p>Definir si esta capacitación es formal o informal. Además considerar otras disciplinas.</p>	<p>Se refiere a capacitación formal</p> <p>1.14. ¿El personal clave (Servicio técnico, de producción, llenado, control de la calidad, Garantía de la calidad y atención de los animales) tiene capacitación en biología, microbiología, química, farmacia, farmacología, biotecnología, veterinaria, química farmacéutica, virología, bacteriología, biometría, química, medicina, inmunología y medicina veterinaria?</p>
ASINFAR	<p>1.19. ¿El personal que trabaja en la fabricación de vacuna de BACILO CALMETTE GUERIN-BCG es periódicamente monitoreado por exámenes médicos?</p>	<p>Eliminar. Es un aspecto puntual para un producto particular</p>	<p>No se elimina, es fundamental para ese caso particular de fabricación de este producto y se entendería que si se fabrica esta vacuna aplica, de lo contrario no.</p>
ASINFAR	<p>1.20. ¿Se encuentra restringido el acceso a las áreas de producción de BACILO CALMETTE GUERIN-BCG a personal diferente al involucrado en la manufactura?</p>	<p>Eliminar. Es un aspecto puntual para un producto particular</p>	<p>Idem al anterior</p>
ASINFAR	<p>1.21. ¿El personal que trabaja en la fabricación de productos derivados de la sangre o plasma humano</p>	<p>Eliminar. Es un aspecto puntual para un producto particular</p>	<p>No se elimina, es fundamental para ese caso particular de fabricación de este producto</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

	se encuentra vacunado contra Hepatitis B?		
ASINFAR	5. Instalaciones Para Animales Y Cuidado De Éstos 5.3. ¿Cuenta con áreas suficientes e independientes para: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alojamiento de animales en cuarentena. ▪ Almacenamiento de alimentos para animales. ▪ Inoculación de animales. ▪ Autopsia de animales. ▪ Desinfección de jaulas. ▪ Incinerador para los desechos y de los cadáveres de los animales. ▪ Entre otros? 	Cuáles otros?	Se elimina entre otros
ASINFAR	6. Insumos Y Materiales De Partida	Tiene un enfoque dirigido específicamente a productos biotecnológicos. Revisar su compatibilidad con los demás productos biológicos	Los productos biotecnológicos se encuentran dentro de los biológicos
ASINFAR	6.13. ¿Se cuenta con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de criopreservación?	Debería referirse en general a la cadena de frío	Se acoge 6.13. ¿Se cuenta con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de cadena de frío y/o criopreservación dependiendo del producto?