



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DECRETO NÚMERO

DE 2014

()

Por la 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 de los artículos 245 y 89 de las Leyes 100 de 1993 y 1438 del 2011

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

Que los avances en biotecnología farmacéutica exigen una complementación de la 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 155 y 3697, sobre política farmacéutica y 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, este Ministerio ha venido adoptando diferentes lineamientos técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, de la cual hace parte Colombia.

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

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

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.

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.

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 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.
- 3.2. Ejercicio de comparabilidad:** Proceso escalonado y secuencial de comparación de los atributos de calidad, seguridad y eficacia entre un medicamento biológico en evaluación y un medicamento de referencia. La secuencialidad no se refiere a fases del trámite del registro sanitario, sino a las etapas propias del ejercicio de comparabilidad, es decir, desde la caracterización del ingrediente farmacéutico activo, hasta las fases pre clínica y clínica, según lo establecido en Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud -OMS.

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

- 3.3. 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 en el marco de un ejercicio de comparabilidad.

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 y advertencias
- 1.2. Farmacocinética
- 1.3. Dosificación
- 1.4. 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. La aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia, tanto del medicamento objeto de evaluación, como de aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo. Dicha aprobación podrá hacerse a solicitud del interesado o de oficio por la Sala Especializada. En las normas farmacológicas se incluirán todas las indicaciones aprobadas para cada ingrediente farmacéutico activo.

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 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

Continuación del decreto "Por la 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 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

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

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

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

Con respecto a las pruebas del numeral 6.8., y con el propósito de determinar sus efectos inmunogénicos, el solicitante deberá siempre presentar los resultados de pruebas realizadas con el medicamento objeto de evaluación, de acuerdo con la guía de inmunogenicidad de que trata el artículo 25 del presente decreto.

Artículo 7°. *Requisitos de información para la ruta del expediente completo.* El solicitante, además de la información descrita en el Artículo 6, 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.* El solicitante, además de la información descrita en el artículo 6, 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 decreto.

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.

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

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 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 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 artículo 21.1 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.* Con el fin de dar cuenta de los atributos mencionados en el artículo 4, el solicitante deberá presentar la información descrita en el artículo 6 que resulta de pruebas realizadas con el medicamento objeto de evaluación; adicionalmente deberá presentar la información pre-clínica y clínica en la que desea apoyarse para demostrar calidad, seguridad y eficacia, referida al ingrediente farmacéutico activo que contiene dicho medicamento.

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

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

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

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

En todo caso los solicitantes solo podrán optar por esta ruta si el ingrediente farmacéutico activo que contiene el medicamento objeto de la solicitud 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 debe provenir de los países y autoridades sanitarias de referencia establecidos en el artículo 8 del presente decreto.

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 de aquellos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo. Para efectos de la ruta abreviada, es posible que la evidencia global solo haga referencia a información sobre medicamentos que contengan el mismo ingrediente farmacéutico activo.

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

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

- 10.2. Complejidad de la molécula: Asociada al número 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. Asimismo, desarrollará los criterios para la evaluación por tipo de producto, considerando documentos internacionales estandarizados. Todo lo anterior con el propósito de que los solicitantes y la comunidad científica puedan prever los potenciales resultados de la evaluación.

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

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

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 trate de células, tejidos o fluidos ya sean de origen humano o animal, se deberá detallar el proceso de donación, selección, obtención y descripción de los protocolos y características particulares para garantizar la calidad y reducir riesgos.

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

Las especificaciones de calidad y resultados de los controles de calidad sobre las materias primas (ingredientes farmacéuticos activos y auxiliares de formulación) y demás insumos del proceso productivo señaladas en el **literal h)** se extenderán a 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 expida el Ministerio de Salud y Protección Social, para lo cual tendrá en cuenta los informes técnicos emitidos por la Organización Mundial de la Salud, en su versión más actualizada.

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

Parágrafo transitorio. Mientras el Ministerio de Salud y Protección Social expide la guía señalada en el artículo 21.2 del presente decreto, se aplicarán, siempre y cuando no sean contrarias al presente decreto y demás normas sanitarias

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

vigentes, las recomendaciones sobre buenas prácticas de manufactura emitidas por la Organización Mundial de la Salud, en su versión más actualizada, en especial las referidas a estándares de los bancos maestros celulares de trabajo y células de producción incluyendo condiciones, controles y fermentaciones, del ingrediente farmacéutico activo, del producto a granel y del terminado.

TITULO IV

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

Artículo 13. *Procedimiento para la evaluación farmacológica.* La Sala Especializada evaluará la información allegada por el solicitante, establecida en los artículos 6 y según el caso, en los artículos 7 a 9.

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 un plazo máximo de un año. El vencimiento del plazo se entenderá como desistimiento de la solicitud. Una vez recibida la información complementaria la Sala Especializada emitirá concepto sobre la evaluación farmacológica

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

Artículo 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.

Prevía solicitud del interesado, 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.* Una vez la Sala Especializada apruebe la evaluación farmacológica, el INVIMA evaluará la información farmacéutica y legal allegada por el solicitante, y resolverá si otorga o no el registro sanitario dentro del término de tres (3) meses, contados a partir de la radicación de la solicitud de la evaluación farmacéutica y legal.

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

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

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.* Los registros sanitarios de los medicamentos biológicos y sus renovaciones, tendrán una vigencia de cinco años y serán expedidos por el INVIMA a través de acto administrativo, contra el cual procederán los recursos de ley en los términos y condiciones 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 que impliquen modificación al registro sanitario, 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 aplicará el Decreto 677 de 1995 y las demás normas sanitarias vigentes.

TÍTULO V

Guías

Artículo 21. *Adaptación y adopción de guías.* El Ministerio de Salud y Protección Social, sin generar barreras innecesarias a la competencia y disponibilidad de medicamentos, adaptará y adoptará las últimas versiones de las 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.

Continuación del decreto "Por la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario"

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, sin generar barreras innecesarias a la competencia y disponibilidad de medicamentos, expedirá las siguientes guías, de acuerdo con los principios que se mencionan a continuación y observando estándares internacionales, si existen:

- 22.1. En un plazo no mayor a doce 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-sílco/in-vitro/in-vivo) y clínicas que sean necesarias en función de la caracterización y complejidad del ingrediente farmacéutico activo, su formulación y excipientes, envase, empaque y 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 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 seis meses a partir de la expedición del presente decreto, la guía de estabilidad donde se establezca el período de vida útil del producto, basado en su estabilidad natural y en condiciones similares y normales de almacenamiento a las que estaría sometido durante su período de comercialización y utilización.

TITULO VI

Investigación y Farmacovigilancia

Artículo 23. *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.

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.

Continuación del decreto “Por la 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 titular del registro sanitario presentará al INVIMA informes periódicos de seguridad y de seguimiento al uso de estos medicamentos, según lo establecido en la normatividad vigente y cumplir las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia adoptadas por el Ministerio de Salud y Protección Social.

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

TITULO VII
Disposiciones Finales

Artículo 25. Vigencia y derogatorias. El presente decreto rige a partir de la fecha de su publicación, y se aplicará a partir de la entrada en vigencia de la reglamentación que expida el Ministerio de Salud y Protección Social a que alude el artículo 22.1. y 22.3. Este acto deroga las disposiciones que le sean contrarias.

PUBLÍQUESE, NOTIFIQUESE Y CÚMPLASE,

Dado en Bogotá, D. C., a los

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social