



G/TBT/N/COL/196/Add.7

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

**RESOLUCIÓN NÚMERO 000553 DE 2017**

**( - 1 MAR 2017 )**

Por la cual se modifica la Resolución 4490 de 2016 que expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos

**EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

En ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en el numeral 9 del artículo 2 del Decreto Ley 4107 de 2011 y en desarrollo del artículo 22 del Decreto 1782 de 2014 y,

**CONSIDERANDO**

Que el Gobierno Nacional en ejercicio de las funciones previstas en el numeral 9 del artículo 2 del Decreto – Ley 4107 de 2011 y en el artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, expidió el Decreto 1782 de 2014 *“Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario”*.

Que en cumplimiento de los artículos 22 y 23 del Decreto 1782 de 2014, este Ministerio expidió las Resoluciones 3690 de 2016 *“Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos”* y 4490 de 2016 *“Por la cual se expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones”* y dado que la operativización del precitado decreto está sujeta a la aplicación de las guías en mención, se hace necesario que ambas entren a regir en la misma fecha.

Que de acuerdo con la Resolución 4490 de 2016, existen factores relacionados con el producto, con el paciente y con la enfermedad que pueden afectar la inmunogenicidad de los medicamentos biológicos, elementos éstos que son críticos para la evaluación de riesgo de la inmunogenicidad, y por lo tanto, la evaluación, gestión y mitigación de la inmunogenicidad, está determinada por el análisis del caso concreto.

Que a través de la Resolución WHA 67.21 de la Organización Mundial de la Salud- OMS, sobre *“acceso a los productos bioterapéuticos, incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia”*, se insta a los Estados miembros, entre otras cosas, a establecer o reforzar los marcos normativos nacionales de evaluación y autorización de medicamentos biológicos y a que los mismos no constituyan un obstáculo al acceso a productos bioterapéuticos de calidad, seguros y eficaces.

Que una vez expedida la Resolución 4490 de 2016, este Ministerio recibió observaciones por parte de los gremios de la industria farmacéutica y de la sociedad civil, relacionados con el articulado y su anexo, atinentes a los procesos de renovación de registro sanitario, farmacovigilancia, exenciones para los ensayos clínicos de inmunogenicidad confirmatorios y la entrada en vigencia de la misma.

Que con el fin de facilitar los procesos de registro de los medicamentos biológicos y así asegurar el cumplimiento de las estrategias: 5 *“Fortalecimiento de la rectoría y del sistema*

*R*  
*D. J. P. 2017*

Continuación de la resolución "Por la cual se modifica la Resolución 4490 de 2016 que expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos"

de vigilancia con enfoque de gestión de riesgos" y 7 "Adecuación de la oferta de medicamentos a las necesidades de salud nacional y regional" del documento CONPES 155 sobre Política Farmacéutica Nacional, se hace necesario modificar la Resolución 4490 de 2016.

Que la Directora de Regulación del Ministerio de Comercio Industria y Turismo, mediante correo electrónico del día 24 de febrero de 2017, consideró que el proyecto de resolución no requiere trámite de notificación internacional ante la Organización Mundial del Comercio, por lo tanto: "puede continuar con su trámite de expedición".

En mérito de lo expuesto,

### RESUELVE

Artículo 1. Modificar el artículo 2 de la Resolución 4490 de 2016, el cual quedará así:

**Artículo 2.** *Ámbito de aplicación. Las disposiciones previstas en la presente resolución, aplican a:*

- 2.1. *Las personas naturales y jurídicas que soliciten registros sanitarios de medicamentos biológicos que se pretendan producir en el territorio nacional o importar al país.*
- 2.2. *La autoridad sanitaria del orden nacional, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA.*
- 2.3. *Los titulares de registro sanitario de medicamentos biológicos cuando se presenten cambios en el proceso de manufactura que generen modificaciones relevantes de las características del producto. En este caso se aplicará lo establecido en el artículo 4 de la presente resolución.*
- 2.4. *Los titulares de registro sanitario de medicamentos biológicos que soliciten la renovación del registro.*

**Parágrafo 1.** *Para las renovaciones de registro sanitario, la información requerida, corresponderá a los datos de inmunogenicidad del producto objeto de la renovación de acuerdo a la vigilancia post-comercialización. No obstante, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos – SEMPB podrá, según el análisis del caso particular, requerir información adicional de inmunogenicidad relativa al producto objeto de la renovación, diferente a la surgida de la vigilancia post-comercialización.*

**Parágrafo 2.** *Se exceptúa del cumplimiento de lo previsto en la presente resolución a las vacunas que se regulan por lo dispuesto en la Resolución 1606 de 2014 o la norma que la modifique o sustituya."*

Artículo 2. Modificar el artículo 5 de la Resolución 4490 de 2016, el cual quedará así:

**Artículo 5.** *Vigilancia post-comercialización. El titular de registro sanitario de medicamentos biológicos deberá entregar al INVIMA toda la información derivada de la vigilancia de los eventos adversos asociados a la inmunogenicidad en la población expuesta, incluyendo pacientes tratados con el medicamento en Colombia. Estos datos se recolectarán en el marco de las actividades de vigilancia post-comercialización y en concordancia con lo*

*RC*  
*[Handwritten signature]*

Continuación de la resolución "Por la cual se modifica la Resolución 4490 de 2016 que expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos"

establecido en el plan de gestión de riesgo, de los informes periódicos de seguridad y de las buenas prácticas de farmacovigilancia. Cuando aplique, deberá realizarse farmacovigilancia activa. Igualmente, según el caso, se deberá aportar un análisis de los resultados de la evaluación y caracterización de la inmunogenicidad, como la valoración de Anticuerpos Anti-Fármaco (ADA).

**Parágrafo.** Para las solicitudes de los registros sanitarios de medicamentos biológicos nuevos y que hayan sido objeto de comercialización en otros países, el interesado debe aportar los análisis de la información post-comercialización de la población allí expuesta. En caso de renovación, se deben adjuntar, además de los informes periódicos aquí señalados, los reportes de eventos adversos que se hubieran presentado y una evaluación de la inmunogenicidad que responda a la gestión y minimización de dichos eventos".

**Artículo 3.** Modificar el numeral 4.5 del anexo técnico de la Resolución 4490 de 2016, el cual quedará así:

- 4.5. Alcance de los estudios clínicos de inmunogenicidad cuando se realizan comparaciones.
- En los casos en los que se realicen estudios de inmunogenicidad comparativos (por ejemplo aquellos que comparan los eventos adversos inmunológicamente relacionados, incidencia de anticuerpos, título o actividad neutralizante al producto antes y después de los cambios en el proceso de manufactura), se deben proporcionar los argumentos y criterios con el fin de justificar las diferencias en la incidencia o severidad de la respuesta inmune que pueden constituir diferencias inaceptables en la seguridad del producto.
  - La necesidad, extensión y tiempo de los estudios clínicos de inmunogenicidad en el contexto de la evaluación de los efectos de un cambio en la manufactura, dependerá de factores como el grado de comparabilidad analítica entre el proceso antes y después del cambio de manufactura, hallazgos de estudios informativos comparativos en animales y la incidencia y consecuencias clínicas de respuestas inmunes al producto antes del cambio de manufactura. Por ejemplo, si la consecuencia clínica de una respuesta inmune es severa (como cuando el producto es una contraparte terapéutica de una proteína endógena con una función biológica crítica no redundante o se sabe que provoca anafilaxis) probablemente se requerirá mayor evaluación de la inmunogenicidad.
  - En relación con proteínas competidoras, lo anterior aplicará para determinar la extensión y tiempo de los estudios de inmunogenicidad.
  - En el caso de las proteínas terapéuticas competidoras se requiere que la similaridad de la eficacia y seguridad sean claramente deducidas desde las características fisicoquímicas, actividad biológica/potencia y los perfiles PK y/o PD del competidor y el producto de referencia o estándar farmacopéico de referencia (en lo que se refiere a la fase de caracterización físico-química).
  - Sin embargo, en circunstancias específicas, los ensayos clínicos confirmatorios que incluyan la inmunogenicidad y seguridad clínica podrían llegar a no ser necesarios cuando la alta similaridad del competidor sea claramente deducida de las comparaciones fisicoquímicas, funcionales y de la

FC  
2017

Continuación de la resolución "Por la cual se modifica la Resolución 4490 de 2016 que expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos"

*actividad biológica/potencia entre el competidor y el producto o estándar de referencia. Esta última consideración aplicaría siempre y cuando el estado del arte y el avance tecnológico proporcionen respaldo científico suficiente.*

- *En la actualidad, los estudios en animales pueden proveer información útil sobre las posibles consecuencias de la inhibición de una proteína endógena, particularmente en relación con proteínas altamente conservadas evolutivamente, dichos estudios no son considerados predictivos de la probabilidad de una respuesta inmune en humanos a una proteína terapéutica. Inclusive, diferencias en la medida de la duración y extensión de la transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta puede limitar la utilidad de los estudios en animales para evaluar los efectos intrauterinos de anticuerpos que reaccionan cruzadamente con contrapartes endógenas de la proteína terapéutica."*

**Artículo 4.** Modificar el artículo 8 de la Resolución 4490 de 2016, el cual quedará así:

*"Artículo 8. Vigencia. En desarrollo de lo previsto en el numeral 5 del artículo 9 de la Decisión Andina 562 de la Comunidad Andina de Naciones - CAN, la presente resolución empezará a regir el día 19 de agosto de 2017, sin perjuicio de que los interesados se acojan previamente a las disposiciones contenidas en el presente acto"*

**Artículo 5.** Vigencia. La presente resolución rige a partir de su publicación y modifica los artículos 2, 5, 8 y el numeral 4.5 del anexo técnico de la Resolución 4490 de 2016.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE,

Dada en Bogotá, D. C., a los - 1 MAR 2017

  
ALEJANDRO GAVIRIA URIBE  
Ministro de Salud y Protección Social

*R*  
*2017/03/25*