

REGULACION DE PRODUCCION Y VIGILANCA DE BIOFARMACOS

JUNIO 25 DE 2008

**PRESENTACIONES DE
AFIDRO, AVANZAR, COLEGIO NAL. DE
QUIMICOS FARMACEUTICOS E INVIMA**

PRESENTACION AFIDRO

PROYECTO DE DECRETO BIOLOGICOS Y BIOTECNOLOGICOS

Asociación de Laboratorios
Farmacéuticos de Investigación
AFIDRO

REGULACION DE PRODUCCION Y VIGILANCA DE BIOFARMACOS

JUNIO 25 DE 2008

- **PRESENTACIONES DE AFIDRO, AVANZAR,
COLEQUIO DE QUIMICOS FARMACEUTICOS E
INVIMA.**

ANÁLISIS BORRADOR DECRETO PRODUCTOS BIOLÓGICOS

AFIDRO

Propuesta de Decreto Productos Biológicos

- **AFIDRO**

Con beneplácito recibimos la propuesta del gobierno para reglamentar parcialmente el régimen de Registros Sanitarios, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos Biológicos para uso en humanos y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

Es una propuesta alineada con las normativas de los países de referencia de alta vigilancia sanitaria para este tipo de productos: EMEA, FDA, y en Latinoamérica ANVISA.

EXPERTOS

- **Dra. SOL RUIZ, miembro del Comité CHMP de la EMEA.**

“En general, creo que es una muy buena propuesta que cubre todos los aspectos relevantes sobre productos biológicos y biotecnológicos. Es muy detallada, completa y equilibrada con lo cual no tengo otros comentarios que los editoriales que les adjunto.”

EXPERTOS

- **Dra. MERCEDES LASSUS, Asesora del Instituto Pasteur**
 - “En conclusión, y desde el punto de vista de farmacología clínica, esta reglamentación toca los puntos importantes.”
 - “Estudios de Comparabilidad. Este capítulo tiene dos puntos importantes. Uno, es que el ejercicio de comparabilidad son aplicables a las dos situaciones de 1) Cambio introducido por un mismo fabricante en su propio proceso de producción y 2) De productos que declaran ser similares a otros que ya se comercializan. Estos dos últimos puntos están de acuerdo con las Guías EMEA.”
 - “Farmacovigilancia: (..) Es correcto que el producto se identificado con su INN y su nombre comercial (...)”

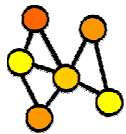
Comentarios más relevantes

CARACTERISTICAS

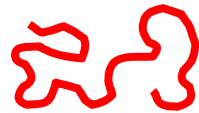
PRODUCTOS BIOTECNOLOGICOS

Structural Complexity of Therapeutics

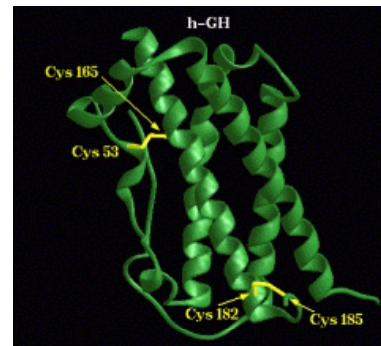
Small Molecule



Peptide

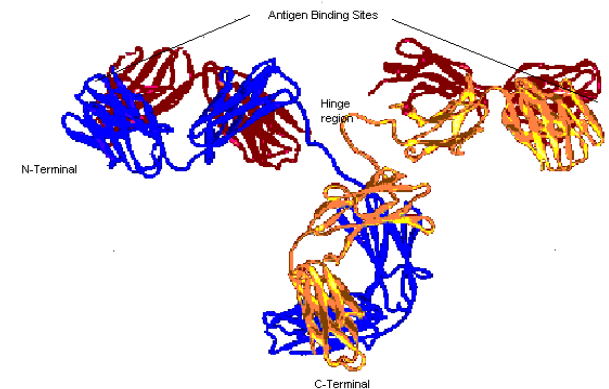


Small Protein



Growth hormone from Expasy

Monoclonal Antibody



More
simple



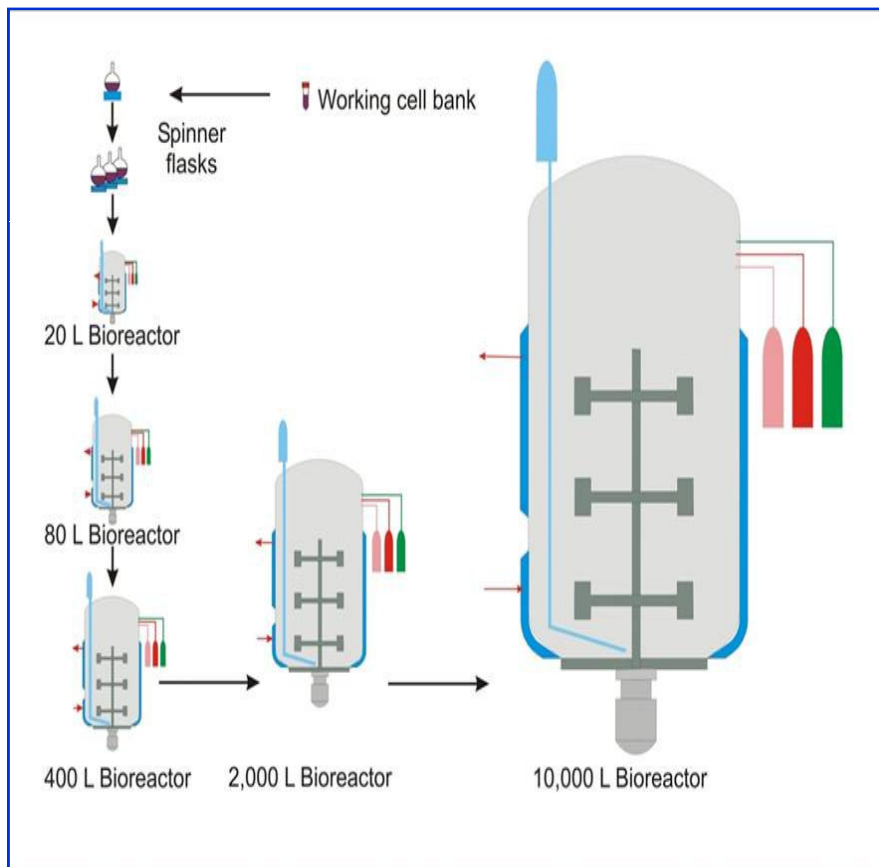
More
complex

Complex proteins may require glycosylation for protein activity or may be produced in mammalian cells, which glycosylate.

Glycosylation = sugar (carbohydrate) attachment

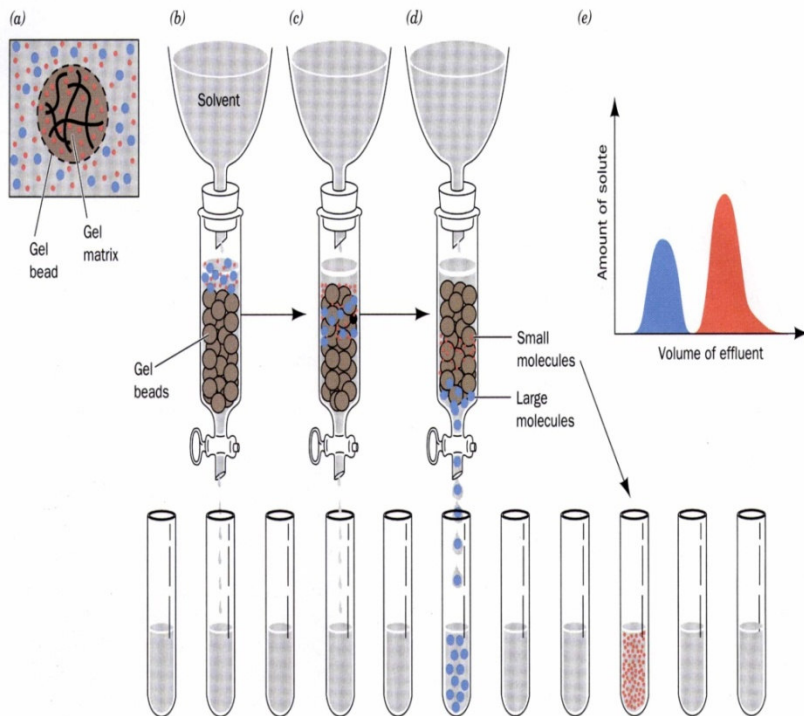
Biotech products manufacturing

- Fermentation
(Along a seed train the culture volume is expanded from ml's to thousands of liters and the cells are secreting the product into the medium)



Biotech products manufacturing

- Down stream processing (Purification)
(Includes cell removal-, removal of HCP and HCDNA, viruses, medium components, removal of related substances (oxidated-, aggregated-, deamidated- and other truncated forms), concentration-steps, buffer-exchange)



Buenas Prácticas de manufactura de productos biológicos.

- La guía propuesta no permite fáciles actualizaciones. Es mejor acoger las guías internacionales vigentes.
- En el caso de medicamentos, aún las visitas de BPM se hacen conforme con el informe OMS 32 pues así quedó establecido en la regulación, lo que no permite ir actualizando las visitas con los nuevos requerimientos
- Se propone **definir el mecanismo y el plazo para que el país pueda avanzar desde el Informe 32 al informe 42 (o el vigente)** que ya incluye anexos especiales para las BPM de los productos biológicos.

Biosimilares

Se sugiere en el Artículo 14° **adicionar los siguientes párrafos:**

- **Parágrafo 3°.** En el caso de biosimilares, las indicaciones, vía de administración, posología y la seguridad clínica e inmunogenicidad del producto biosimilar serán las que se demuestren en los estudios clínicos realizados con el producto propio, y no las del producto de referencia
- **Parágrafo 4°.** Todos los medicamentos biológicos deben presentar estudios clínicos con su propio producto, para demostrar la eficacia y seguridad incluyendo pruebas de inmunogenicidad. El tamaño de muestra y duración del estudio, debe determinarse por los principios de la epidemiología y las variables propias del estudio.
- **Parágrafo 5°.** En el caso de registros en la modalidad de Importar, semielaborar y Vender, e Importar, envasar y Vender, los estudios clínicos deben ser realizados con el producto envasado y/o semielaborado a nivel local, con el fin de superar los riesgos que se generan en los procesos de semielaboración o envase local, y que puedan afectar la eficacia y seguridad del producto.

Biosimilares

Se sugiere complementar el Artículo 61°:

La demostración de comparabilidad se realizara comparando los atributos frente al producto de referencia o al anteriormente aprobado, para lo cual es necesario presentar los soportes técnicos específicos para el nuevo producto como estudios preclínicos y clínicos, estudios de inmunogenicidad, información farmacológica, farmacéutica y legal, que demuestren su seguridad y eficacia, **conforme con las guías de comparabilidad oficiales vigentes en países de referencia.**

Evaluación farmacológica

Organizar los requerimientos conforme a los **lineamientos ICH del CTD**

Module 2 - CTD RESUMENES
2.4 – Resumen preclínico
2.5 – Resumen clínico
2.5.1 – Racional del Desarrollo del producto
2.5.2 – Resumen biofarmacéutico
2.5.3 – Resumen de Farmacología clínica
2.5.4 – Resumen de Eficacia clínica
2.5.5 – Resumen de Seguridad clínica
2.5.6 – Conclusiones de riesgos y beneficios
2.5.7 – Referencias
2.6 – Resumen preclínico escrito y tabulado
2.6.1 – Introducción
2.6.2 – Resumen farmacológico escrito
2.6.3 - Resumen farmacológico tabulado
2.6.4 – Resumen farmacocinética escrito
2.6.5 - Resumen farmacocinético tabulado
2.6.6 – Resumen toxicológico escrito
2.6.7 - Resumen toxicológico tabulado

2.7 – Resumen Clínico
2.7.1 – Resumen de estudios biofarmacéuticos
2.7.2 – Resumen de estudios de Farmacología clínica
2.7.3 – Resumen de eficacia clínica
2.7.4 – Resumen de seguridad clínica
2.7.5 – Referencias
2.7.6 – Sinopsis de estudios individuales
Módulo 4 – Reportes de estudios preclínicos
4.1 – Tabla de contenido del Módulo 4
4.2 – Reportes de Estudios
4.3 – Referencias de literatura
Módulo 5 – Reportes de estudios clínicos
5.1 - Tabla de contenido del Módulo 5
5.2 – Listado tabular de todos los Estudios clínicos
5.3 – Reportes de Estudios clínicos
5.4 – Referencias de literatura

Información para evaluación farmacéutica

- Incluir **resúmenes de información de fabricación del principio activo, producto terminado y relacionadas, con opción que información más detallada puedan ser revisada en las instalaciones del responsable sanitario del producto en Colombia.**
- Antecedente: Decreto 677/95 artículo 22 párrafo 3: Presentación de ciertos requisitos se pueda surtir mediante revisión del mismo, en visita que realizará el Invima o la entidad autorizada al laboratorio fabricante.

*“Párrafo 3º. Los requisitos enunciados en los literales e, f, g, h, i, j y k de este artículo, se surtirán con la presentación de la copia de los registros de producción (historia del lote), correspondientes a los lotes piloto industriales utilizados para los estudios de estabilidad. El interesado, mediante solicitud debidamente justificada, podrá solicitar, a su costa que el requisito de presentación de los registros de producción se surta mediante revisión del mismo, en visita que realizará el Invima o la entidad autorizada al laboratorio fabricante. No obstante, el solicitante deberá presentar un resumen de la información técnica para que sirva de soporte al expediente. **En todos los casos, el fabricante deberá guardar en sus archivos copia de los registros de producción de los lotes piloto, los cuales deberá tener a disposición de la autoridad sanitaria, cuando así lo requiera.”***

Países de referencia

- La aprobación por parte de la **FDA o la EMEA** incluye una rigurosidad científica con la cual se podría realizar el trámite de evaluación farmacológica en Colombia con los resúmenes de la información preclínica, clínica y la bibliografía correspondiente. Ampliar la opción del CLV a constancia de aprobación en el país de referencia (CLV, CPP, concepto de aprobación).
- Se propone adicionar como otros países de referencia los actualmente incluidos en el Decreto 677/95, en el artículo 27 Parágrafo 2º:
Alemania, Francia, Inglaterra, Dinamarca, Holanda, Suecia y Noruega.

Control de calidad

- Artículo 65: El Manual de Normas Técnicas de Calidad - Guía Técnica de Análisis - expedido por el INVIMA aplica actualmente para entidades químicas.
Es mejor remitir al documento oficial internacional: ICH Q6B
- Con relación al análisis de los productos biológicos y biotecnológicos, es importante tener en cuenta la experiencia internacional referente a la exigencia de liberación lote a lote (FDA, EMEA, ANVISA).

Liberación de lotes

- La liberación de lote a lote se exige sólo para vacunas y sueros.
- Las agencias regulatorias FDA y la EMEA no lo hacen para productos biotecnológicos.
- La EMEA delega en una persona calificada en cada laboratorio para liberar los lotes. La persona calificada debe cumplir los requisitos de la [Directiva de 2001/83/CE](#) y emitir un certificado de disposición, el cual es aceptado por todas las autoridades regulatorias del mundo.



Liberación de lotes

OMS 42

“In view of the complexity and cost of certain resources needed for control testing, it may be unavoidable in certain cases to share such resources with the manufacturer or an academic institution, or to rely on the resources of an NCL in another Member State.”

NCL (National Control Laboratory)

“Procedures for approval of imported products: The national authorities of countries wishing to import biological products could simplify the licensing formalities, and reduce the need for testing, by accepting certificates, issued by the responsible authorities in the country of manufacture, stating that the quality of the product meets a certain standard.”

Qué debe verificarse frente al producto liberado por el fabricante en el país de origen?

- El transporte desde el país de origen hasta las instalaciones del importador.
- Con la **validación de la cadena de frío** desde el país de origen hasta las instalaciones del importador, se garantiza que se ha mantenido la integridad del producto desde el sitio de origen hasta el importador.

Caracterización de Productos

Caracterización y confirmación estructural

- Secuencia de aminoácidos
- Composición del aminoácido
- Secuencia terminal del aminoácido
- Mapa del péptido
- Puentes de los grupos sulfidrilo y disulfuro
- Estructura del carbohidrato

Propiedades fisicoquímicas

- Peso y tamaño molecular
- Patrón de la isoforma
- Coeficiente de extinción
- Patrones electroforéticos
- Patrones de cromatografía líquida
- Perfiles espectroscópicos
- Espectroscopía de dicroísmo circular
- Transformación IR Fourier
- Espectroscopía de fluorescencia
- Espectroscopía NMR
- Abordajes calorimétricos
- Ensayos inmunoquímicos
- Ultracentrifugación
- Dispersión de luz estática y dinámica
- Microscopía electrónica
- Espectrometría de Masas

GENERALIDADES

- Normativa internacional.
 - Establecer un mecanismo legal para que puedan ser acogidas las normativas internacionales sobre el tema y aquellas que las modifiquen, actualicen o sustituyan.

Artículo 2°

Definiciones que se sugiere corregir

- **Acondicionador de un producto biológico:** Es el responsable de las acciones de acondicionamiento requeridas para **entregar un producto biológico terminado** a partir del producto biológico en su envase primario o terminado, para el uso , almacenaje y envío del producto biológico terminado y de los controles de calidad relacionados.
- **Acondicionamiento:** **Todas las operaciones de etiquetado, estuchado, marcado, o similares** a las que tiene que ser sometido **un producto en su envase primario o secundario** para que se convierta en un producto acabado.

Artículo 2°

Definiciones que se sugiere corregir

- Banco de Células de trabajo (BCT): Suspensión homogénea de células derivadas del banco de células maestro (BCM) con un número definido de pases, dispensado en recipientes individuales para su almacenamiento, **generalmente se almacena a temperaturas inferiores de 0°C dependiendo de los estudios de estabilidad en cada caso.**

Artículo 2°

Definiciones que se sugiere adicionar

- **Producto Semielaborado:** Material o mezcla de materiales que aún se encuentra en proceso de fabricación. Sustancia o mezcla de sustancias que requiere posteriores procesos de producción a fin de convertirse en producto a granel. (Concepto [5092 15.11.2001. Oficina jurídica Min. de Salud.](#))
- **Fabricante del principio activo del producto Biológico:** responsable de la adquisición de los materiales requeridos y de las operaciones para la fabricación, controles y purificación de la sustancia activa, validación, liberación de los lotes para el uso, almacenaje, envío de los lotes de la sustancia activa y del control de calidad relacionado.
([Basada en Resolución ANVISA RDC No. 315 del 10/26/2005](#)).

Artículo 2°

Definiciones que se sugiere adicionar

- **Fabricante del producto biológico a granel:** responsable de todas las operaciones de adquisición de los materiales requeridos para producir el producto biológico a granel (formulación y envase en un solo recipiente), de la validación, de la liberación del lote para el uso, del almacenaje, del envío del producto biológico a granel y del control de calidad relacionado. [\(Basada en Resolución ANVISA RDC No. 315 del 10/26/2005\)](#).
- **País de origen de productos importados.** País en el cual se fabrica o exporta el producto a Colombia.
- **Medicamento innovador:** es el producto farmacéutico registrado por una casa farmacéutica reconocida internacionalmente como promotora de la investigación completa de su desarrollo desde su obtención hasta su utilización clínica. [\(Basada en la definición de guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia vigente en Colombia\)](#).
- **Producto de referencia:** Producto farmacéutico innovador que se emplea como patrón de comparación en los estudios de comparabilidad. [\(Basada en la definición de guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia vigente en Colombia\)](#).

Artículo 2°

Definiciones que se sugiere aclarar

- **Producto Biológico:** Es aquel que es producido por una fuente biológica o extraído de ella. Es necesario usar una combinación de pruebas físicas, químicas y biológicas junto con un control del proceso, para definir su calidad y características. (EU legal definition: Annex I, Directive 2001/83 as amended by Directive 2003/63)
- **Producto Biotecnológico:** Son productos derivados de
 - Tecnología ADN recombinante
 - Expresión controlada de genes que codifican proteínas activas biológicamente en procariontes y eucariotes incluyendo células de mamíferos transformadas
 - Técnicas de hibridoma y anticuerpos monoclonales

Gracias!

PRESENTACION AVANZAR



ASOCIACIÓN PARA EL AVANCE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA

PROYECTO DE LEGISLACION SOBRE BIOTECNOLOGIA

- Preocupa que se legisle lo mismo para productos tan complejos como aquellos obtenidos por biotecnología y aquellos como los probióticos. Si bien el objeto de una legislación es dar un marco de referencia, la cantidad de requisitos que se piden para todos los grupos de productos establecidos en la norma , llevan a hacer exigencias que no son propias a todos los grupos. Recomendamos separar los requisitos para determinados grupos de medicamentos
- Recomendamos revisar las exigencias desde la parte clínica, ya que se repiten y no queda claro, cuando es necesario un resumen de la información y cuándo se requiere toda la información.
- Recomendamos que el proyecto sea evaluado por autoridades sanitarias como la EMEA ya que dada la importancia del tema y la poca experiencia que tenemos como país en materia de investigación y desarrollo, podemos por medio de expertos en este campo, tener una legislación ajustada a los actuales estándares internacionales.



- En el mundo, el know how sobre el desarrollo de cada medicamento biotecnológico es información de vital importancia y constituye información demasiado valiosa para cada laboratorio y por lo tanto, recomendamos apoyar esta confidencialidad, permitiendo a la autoridad sanitaria competente, acceder a información relacionada en detalle, haciendo visita en las instalaciones del comercializador y verificarla. Incluso, en caso de ser necesario permitir el desplazamiento a los centros internacionales de fabricación.
- Las exigencias por cambios en la fabricación de un medicamento biológico y/o biotecnológico por parte de cada fabricante o la fabricación por un tercero requieren diferente abordaje, el cual ya está delineado por agencias internacionales como la EMEA. Por eso recomendamos adherirnos a estos lineamientos ya que nos permite aprovechar la experiencia de esta agencia.
- Las definiciones como las de estudios de comparabilidad, biosimilares, medicamento biológico, medicamento biotecnológico recomendamos sean ajustadas a las definiciones usadas por la EMEA o ICH o FDA.



ASOCIACIÓN PARA EL AVANCE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA

FDA

Agencia Norteamericana de Medicamentos y Alimentos

- La evaluación de medicamentos biotecnológicos por los métodos analíticos actuales no pueden predecir en su totalidad las propiedades biológicas de estos medicamentos
- El sistema inmune puede detectar alteraciones en los productos que son indetectables para los métodos analíticos. Por lo tanto, la valoración de la inmunogenicidad para todos y cada uno de los medicamentos es importantísima, ya que puede traer consecuencias serias para los pacientes
- Hoy contamos con legislación que sin duda también puede ser de utilidad para los propósitos de este proyecto.

Organización Mundial de la Salud (OMS)

- Los medicamentos biológicos y biotecnológicos hasta ahora comienza a ser evaluado para incluirlos en el manual para las autoridades regulatorias que trata sobre recomendaciones de esta organización a las autoridades sanitarias para el otorgamiento del registro a medicamentos.



ASOCIACIÓN PARA EL AVANCE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA

EMEA

Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos

- Esta organización es la más avanzada y experta en materia de legislación para este grupo de medicamentos. Ya en el 2002 contaban con legislación que detallaba el procesos de comparabilidad que permitían a un tercero conocer los requisitos que debían cumplir para garantizar la eficacia y seguridad de su propia molécula con la realización de estudios clínicos y preclínicos.
- La comparabilidad va más allá de la demostración de una similitud esencial como ocurre con versiones competidoras de un medicamento convencional o de naturaleza química o menos compleja.
- Hoy tenemos importante legislación generada por esta autoridad sanitaria, que ya cuenta con guías específicas para algunos productos y esto refuerza nuestra propuesta de lograr la evaluación del proyecto de legislación por esta organización.



ASOCIACIÓN PARA EL AVANCE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA

Comité Internacional de Harmonización

- Desde 2003 existen documentos o legislación que ha venido desarrollándose en materia de medicamentos biotecnológicos y biosimilares.
- ICH al ser una organización que reúne a Regiones como Europa, Norteamérica y Japón, se convierte en otra importante organización que vale la pena considerar para evaluar nuestra propuesta colombiana.
- Finalmente, queremos insistir en la necesidad de ver este tema como un tema fundamentalmente científico y no como un tema político, pues es bien sabido que el interés principal debe estar enfocado en los pacientes. Por esta razón es muy importante considerar la participación de expertos internacionales en este campo ya que dentro de la propuesta hay exigencias que si bien aplican para vacunas, no aplican para todos los medicamentos que la legislación pretende incluir. Igualmente, **no tenemos duda la importancia que tiene la presencia de medicamentos biosimilares en nuestro país, pero lo más crítico es que tanto éstos como los innovadores cumplan con las exigencias establecidas por expertos en esta materia como EMEA y otras organizaciones**



ASOCIACIÓN PARA EL AVANCE DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN COLOMBIA

**PRESENTACION
COLEGIO NAL. DE
QUIMICOS
FARMACEUTICOS**

Propuesta de Decreto de Medicamentos Biológicos

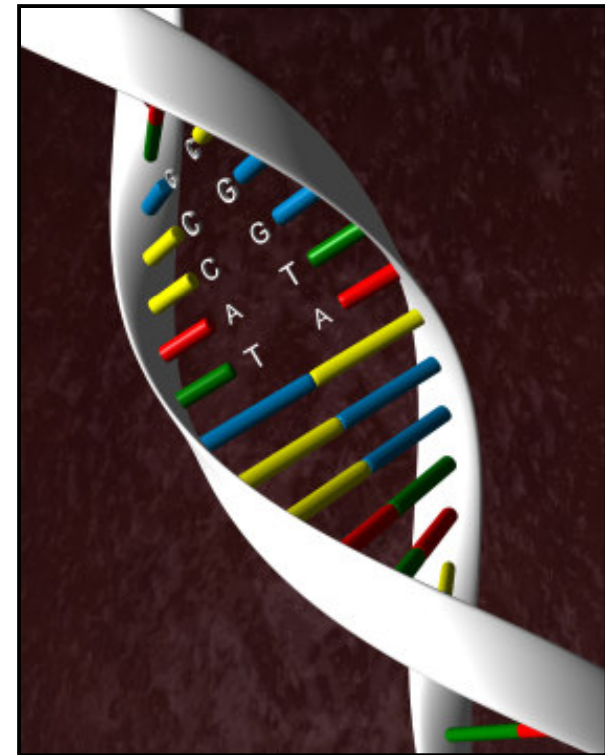
Comentarios del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos

Reunión Academia Nacional de Medicina

Junio 25 de 2008

Características de Biológicos y Biotecnológicos

- Hecho en sistemas vivos (ej. Levaduras o células de mamíferos) - Heterogéneos
- Moléculas grandes, estructuras complejas
- Lábiles
- Procesos de manufactura complejos
- Sensibles a cambios en su proceso de fabricación
- Difíciles de caracterizar
- Pueden atacar blancos únicos de la enfermedad no accesibles a los medicamentos convencionales



Características de Biológicos y Biotecnológicos

1. Mayor peso molecular (en Daltons): De **100 a más de 2000 veces de tamaño**
2. **Diferencias en la estructura**: Determinada por la secuencia de los aminoácidos, estructuras secundaria, terciaria, cuaternaria y de las conjugaciones o modificaciones postraduccion.
3. **Complejidad del proceso de manufactura**: Debe demostrarse la consistencia de producción, especificaciones del producto, impacto de cambios en el proceso de manufactura
4. Cada producto es único – **El producto es el proceso de manufactura**
5. Los métodos analíticos no dan la información suficiente
6. Los productos biológicos **por derecho propio requieren una minuciosa documentación de calidad**
7. El concepto de “Genérico” **no aplica para los productos de origen biológico**

Características de Biológicos y Biotecnológicos

8. Hay ejemplos prácticos para demostrar que puede haber **problemas reales, diversos y complejos** asociados con los productos de biotecnología y los biosimilares
9. Dichos problemas por lo general **no pueden ser identificados** o resueltos basándose **únicamente en consideraciones de pruebas químicas**.
10. **Se requieren estudios clínicos** para probar la eficacia y seguridad de todos los productos medicinales biológicos (innovadores y biosimilares)
11. Los estudios clínicos deben ser controlados bajo condiciones definidas, y **no se puede inferir de datos derivados del mercado**.
12. Inmunogenicidad: **aspecto clave a considerar**.
13. Debe **vigilarse de cerca y de modo permanente** la seguridad de estos productos durante la fase de post-comercialización.
14. En la Farmacovigilancia debe **identificarse el producto específico y el No. de lote**
15. La organización Mundial de la salud ha **excluido los productos biológicos para el concepto de intercambiabilidad**

Principales Comentarios al Proyecto de Decreto

- En términos generales es una propuesta oportuna que va a contribuir enormemente a que se aprueben Productos Biológicos con calidad pero sobre todo con seguridad y eficacia.
- Se sugiere que en todo el Decreto se reemplace:
 - El término Medicamento por el de Medicamento de origen biológico
 - El término “estudios no clínicos” por su denominación internacional correcta: “estudios preclínicos”
 - El término BPM por Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Biológicos (BPMPB)
- Debe analizarse la pertinencia de una reglamentación propia de farmacovigilancia para los Medicamentos de origen biológico o modificar la reglamentación actual de farmacovigilancia aplicable a los Medicamentos de origen químico

Principales Comentarios al Proyecto de Decreto

- **DEFINICIONES** (Artículo 2)

1. Acondicionamiento **no puede incluir operaciones de llenado**, ni las que se requieren para convertir un producto a granel en producto terminado. Son las operaciones luego de que el producto está en su envase primario
2. Estudio de estabilidad a corto plazo
Según la ICH Q5C:
 - a. Fecha de expiración de productos biológicos: Debe **basarse en datos de tiempo real en condiciones normales** de almacenamiento.
 - b. Con estudios acelerados en condiciones de estrés: **No se puede inferir la vida útil de los productos biológicos.** ^{*1}

^{*1} Se hacen para:

- *Determinar el efecto de exposición accidental a condiciones diferentes a las recomendadas*
- *Definir indicadores de estabilidad*
- *Revelar patrones de degradación*
- *Apoyar durante la validación de los métodos analíticos del programa de estabilidad*

Principales Comentarios al Proyecto de Decreto

- DEFINICIONES (*Artículo 2*)
 3. **Probiótico:** Internacionalmente (USP, FDA, EMEA) no responden a la definición de producto biológico
 4. Incluir la **definición de producto de referencia:** Producto farmacéutico innovador que se emplea como patrón de comparación en los estudios de comparabilidad.

Principales Comentarios al Proyecto de Decreto

- AREAS COMUNES (*Artículo 6*)
 1. No aplica la fabricación de productos biológicos en áreas comunes. Los productos biológicos deben ser fabricados en áreas especiales. (Eliminar párrafo 5, Artículo 6)
- DEL REGISTRO SANITARIO
 1. Evaluación farmacéutica y legal en un solo paso (eficiencia, celeridad, estudio de documentos comunes) – *Artículo 12*
 2. Presentación de información de evaluación farmacológica según el orden internacionalmente aceptado de CTDs – *Artículo 14*
 3. Para los productos biosimilares: Las indicaciones, vía de administración, seguridad clínica y posología deben demostrarse con estudios clínicos realizados con el producto propio – *Artículo 14 (adicionar párrafo)*
 4. En registros modalidad Importar, Semielaborar y Vender e Importar, Envasar y Vender: Los estudios clínicos y los ensayos de estabilidad deben ser con el producto Semilaborado o Envasado a nivel local – *Artículo 14 y 16*

Principales Comentarios al Proyecto de Decreto

RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO

- Someter con 1 año 9 meses de anticipación es inconveniente e innecesario. De otro lado en dicho plazo puede haber modificaciones que deben ser autorizadas antes del vencimiento. Se propone: Dentro del año anterior, no menos de 3 meses antes – *Artículo 57*
- La renovación debe incluir una relación de eventos adversos reportados al INVIMA durante la vigencia anterior del Registro sanitario con la evaluación de causalidad – *Artículo 57 (Adicionar párrafo)*

COMPARABILIDAD

- Los estudios de comparabilidad deben estar referidos a una norma internacional de países de referencia. – *Artículo 62 y 63 (Adicionar párrafo)*

ETIQUETAS (Artículo 16 y Título IV)

1. Eliminar requisitos que no aportaron al proceso o no tienen impacto sanitario o que afectan la armonización
 - a. Nombre del profesional responsable
 - b. Nivel de distribución
 - c. Distintivos de identificación
 - d. Dirección del fabricante
2. Definir requisitos para etiquetas de pequeño tamaño

Principales Comentarios al Proyecto de Decreto

CONTROL DE CALIDAD

- El Manual de Normas Técnicas de Calidad - Guía Técnica de Análisis - expedido por el INVIMA: Aplica solo para entidades químicas. Se debe remitir al documento oficial internacional: ICH Q6B (Especificaciones, procedimientos de análisis y criterios de aceptación para productos biotecnológicos / biológicos) - *Artículo 65*

FARMACOVIGILANCIA

- Debido a los riesgos de este tipo de productos, el solicitante debe presentar su programa de farmacovigilancia - *Artículo 70 (adicionar parágrafo)*

BPM DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- Al igual que para el caso de los medicamentos lo apropiado y expedito es mejor acoger las guías internacionales vigentes: Manual de BPM internacional de informe 42 de la OMS y el ICH Q7A para principios activos o el vigente - *Anexo Técnico BPM*

Gracias

Back up

Safety – not just a theoretical risk

Tryptophan-eosinophila myalgia syndrome

Production strain changed-Purification modified
Unrecognised impurity caused EMS
(>1300 cases, 38 deaths)

Immunogenicity of GM-CSF

Non-immunogenic: immunosuppressed patients
ABs in non-immunosuppressed patients

Safety: critical considerations



Thrombopoietin immunogenicity

Pegylated rHuMGDF: highly immunogenic
persistent thrombocytopenia
=> development programme stopped

1998: Increased incidence of PRCA with EPREX SC

Related to formulation change (change HSA to Tween 80)
Appearance of neutralising ABs to EPO
Leachates from uncoated stoppers reacting with Tween 80
SC route was withdrawn in most countries

Source: Dr Chris Holloway, PRA

EPO-induced PRCA

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

FEBRUARY 14, 2002

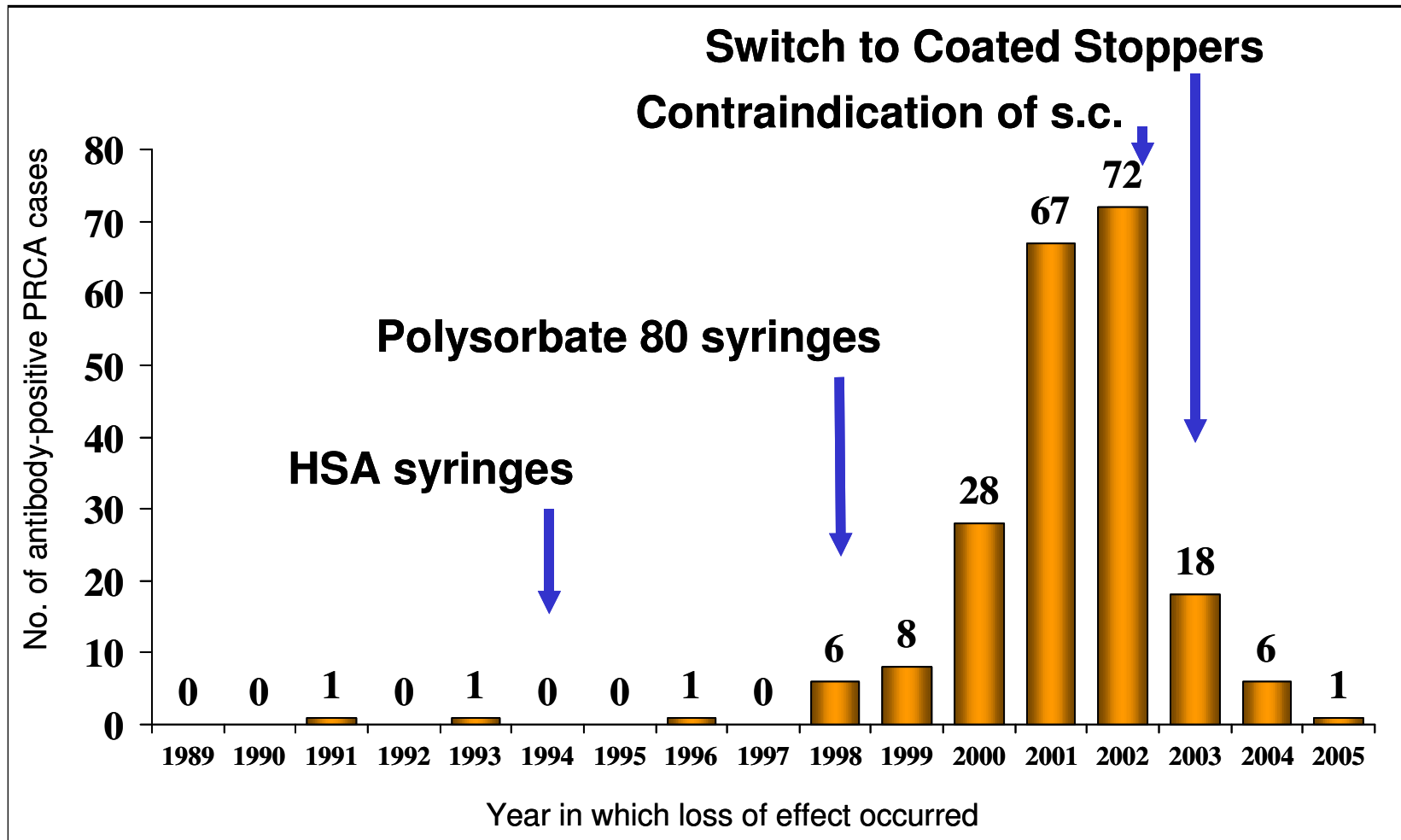
NUMBER 7



PURE RED-CELL APLASIA AND ANTIERYTHROPOIETIN ANTIBODIES IN PATIENTS TREATED WITH RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

NICOLE CASADEVALL, M.D., JOELLE NATAF, M.D., BÉATRICE VIRON, M.D., AMIR KOLTA, M.D.,
JEAN-JACQUES KILADJIAN, M.D., PHILIPPE MARTIN-DUPONT, M.D., PATRICK MICHAUD, M.D., THOMAS PAPO, M.D.,
VALÉRIE UGO, M.D., IRÈNE TEYSSANDIER, B.S., BRUNO VARET, M.D., AND PATRICK MAYEUX, Ph.D.

Reporting of PRCA correlates with the 1998 formulation change in EPREX



From Dr. A. Thomas (2006)

PRESENTACION INVIMA 1.



Libertad y Orden

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

INVIMA



Establecimiento público del orden nacional, adscrito al Ministerio de la Protección Social, con personería jurídica, patrimonio independiente y autonomía administrativa, cuyo objeto es la ejecución de las políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de medicamentos, productos biológicos, alimentos, bebidas, cosméticos, dispositivos y elementos médico-quirúrgicos, odontológicos, productos naturales homeopáticos y los generados por biotecnología, reactivos de diagnóstico, y otros que puedan tener impacto en la salud individual y colectiva.

Ley 100 de 1993 (Artículo 245)

MISIÓN

Garantizar la Salud Pública en Colombia, ejerciendo inspección, vigilancia y control sanitario de carácter técnico científico sobre los asuntos de su competencia.

VISIÓN

En el 2010 el INVIMA será reconocido a nivel nacional por su liderazgo en la gestión del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria y a nivel internacional por ser un referente técnico-científico en los asuntos de su competencia.

PRODUCTOS BIOLOGICOS

Ley 100/1993



Decreto
1290/1994



- Expedición de Registros Sanitarios
- Actividades de Vigilancia
- Procesos Sancionatorios

Decreto 677/95; Res 3183/1995
Decreto 549/01; Res 1267/ 2001
Decreto 2085/02; Decreto 481/04;
Decreto 162/04; Decreto 1672/04
Res 4320/04; Decreto 2200/05
Res 1403/07 y 444/08



#ADAM

HOY



- Expedición de Registros Sanitarios
- Actividades de Vigilancia y control
- Procesos Sancionatorios
- Buenas prácticas de manufactura para establecimientos fabricantes de productos de competencia
- Protección de datos de prueba
- Vitales no disponibles
- Farmacovigilancia
- Publicidad de Medicamentos
- Gases Medicinales

Artículo 2 – Definiciones:

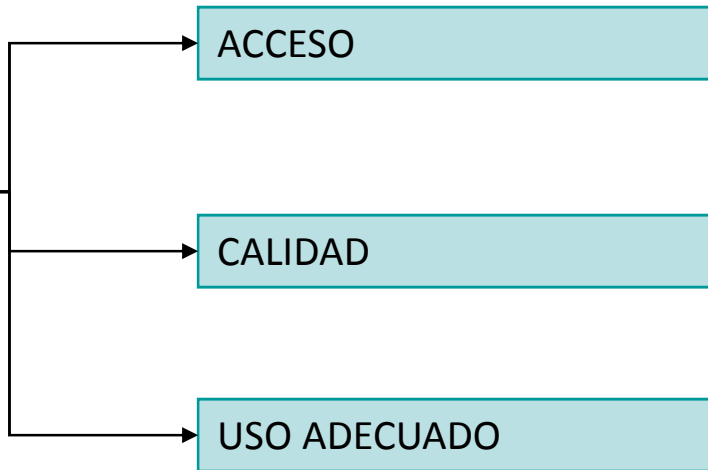
“ ... **Medicamento.** Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado...”



PROPOSITO:

Optimizar la utilización de los medicamentos, reducir las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismo en el marco SGSSS

POLÍTICA FARMACÉUTICA NACIONAL



PRODUCTO BIOLÓGICO

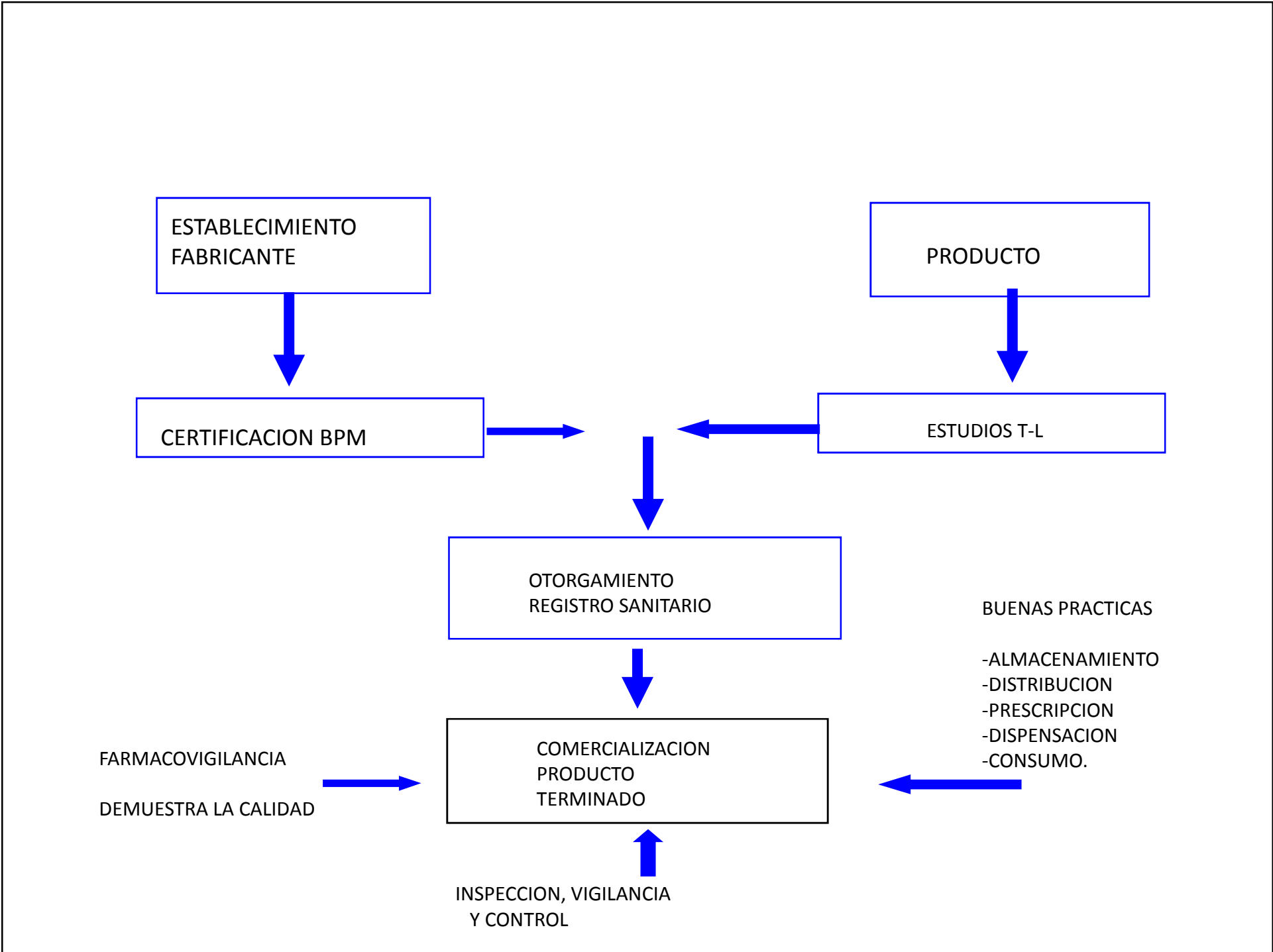
Aquel medicamento que contiene uno o más componentes de origen biológico, que ha sido técnicamente obtenido y que ha pasado por todas las etapas de fabricación.

CLASIFICACION DE LOS PRODUCTO BIOLÓGICO:

- Vacunas vivas atenuadas
- Vacunas inactivadas
- Sueros Hiperinmunes (homólogos o heterólogos)
- Hemoderivados (Albúmina, inmunoglobulinas y factores de coagulación)
- Medicamentos obtenidos a partir de fluidos biológicos o de tejidos de origen animal (por ejemplo: insulina y heparina de origen animal, entre otros)
- Medicamentos obtenidos por procedimientos Biotecnológicos (interferones, eritropoyetina, factores de crecimiento epidermal, hormonas de crecimiento, interleukinas, insulina, heparina, entre otros)
- Anticuerpos monoclonales
- Probióticos
- Alérgenos

Producto Biosimilar

Es aquel producto que ha demostrado mediante estudios de comparabilidad que respalda la naturaleza similar frente al producto de referencia en términos de calidad (física, fisicoquímica, biológica y microbiológica), seguridad y eficacia.



SITUACION ACTUAL

Subdirección de medicamentos y Productos Biológicos

Funciones orientadas a:

Garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos (Productos Biológicos y los obtenidos por biotecnología) en el territorio Nacional

Desarrollar y aplicar estrategias orientadas a toda la población que propicie la cultura del uso adecuado de los medicamentos

PRECOMERCIALIZACIÓN:

Vigilancia y control sobre establecimientos fabricantes – BPM.

POSTCOMERCIALIZACIÓN:

Programas DeMuestra la Calidad y Farmacovigilancia

Grupos Internos de Trabajo

- **Vigilancia y control**
- **Laboratorio productos biológicos**
- **Laboratorio de medicamentos**
- **Farmacovigilancia**
- **Banco de sangre**

ACUERDO 003/2006

Sala conformada por:

- a) Médico con experiencia en investigación clínica
- b) Médico o Químico Farmacéutico con especialización en toxicología
- c) Químico Farmacéutico especializado en farmacología o en farmacia clínica o en biotecnología.
- d) Médico o químico farmacéutico especializado en farmacología
- e) Médico o químico farmacéutico especializado epidemiología o farmacología

ACUERDO 003/2006

Funciones:

- Llevar a cabo evaluaciones farmacológicas de los medicamentos nuevos, biológicos, medicamentos desarrollados por biotecnología y de las nuevas entidades químicas en el país, de acuerdo con las disposiciones sanitarias vigentes.
- Actualizar el listado de medicamentos vitales no disponibles.
- Incluir actualizar normas farmacológicas.
- Llevar a cabo las evaluaciones que resulten científicamente pertinentes de los medicamentos, productos biológicos y productos desarrollados por biotecnología
- Proponer a la luz de los avances técnicos – científicos, actualización de los requisitos exigidos por las normas sanitarias vigentes, en el proceso de obtención de los registros sanitarios de los medicamentos, productos biológicos y los medicamentos desarrollados por biotecnología y sobre las modificaciones a los procedimientos de vigilancia y control de calidad de los estos productos

ACUERDO 003/2006

Funciones:

- Conceptuar sobre los protocolos de investigación farmacológica que por su naturaleza requiera aprobación previa del INVIMA
- Conceptuar sobre las nuevas indicaciones, contraindicaciones, nuevas asociaciones, nuevas concentraciones, nuevas formas farmacéuticas no incluidas en normas farmacológicas y cambios en la condición de venta
- Emitir concepto respecto a los medicamentos nuevos o biológicos o medicamentos desarrollados por biotecnología que sean llamados a revisión de oficio, de acuerdo con las disposiciones vigentes.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

- Exige desde hace años estudios particulares para cada uno de los productos biológicos que presentan solicitud de Registro Sanitario por lo que no aplica el concepto de genérico o productos de origen multifuente.
- Los productos que pretenden ser similares “Biosimilares”, deben en consecuencia presentar sus propios estudios completos desde la forma de obtención del principio activo y procesos de fabricación, al igual que estudios preclínicos y clínicos.
- Para cada uno de estos productos se exigen los soportes correspondientes de estudios seguridad, eficacia y ausencia de contaminantes, entre otros.

Los productos biológicos son en gran parte determinados por el origen de los productos y los métodos de fabricación. Los procedimientos de obtención del principio activo pueden incluir:

- Crecimiento de cepas de microorganismos y células eucarióticas.
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos
- Técnicas de ADN recombinante
- Técnicas de Hibridomas
- Propagación de microorganismos en embriones o animales

LABORATORIOS NACIONALES FABRICANTES

2 Laboratorios

Productos:

Suero hiperinmunes (antiofídicos) .

LABORATORIOS INTERNACIONALES CERTIFICADOS

21 LABORATORIOS

Productos: Antitoxinas faboterapicos, hemoderivados, proteínas recombinantes toxina de clostridium botulinum, insulina humana recombinante, eritropoyetina humana recombinante, interferón alfa - 2a humano recombinante, anticuerpos monoclonales, y vacunas (Antimeningococcica BC, Antileptospiriosa Trivalente, Antitifoídica de polisacárido VI y Antitetánica), hormona del crecimiento humano

REGISTROS SANITARIOS OTORGADOS: 156

ANTECEDENTES

Julio 26 de 2007: INVIMA presenta al Ministerio:

- Propuesta de modificación de Resolución 1267 de 2001 que incluye biológicos y biotecnológicos.
- Propuesta específica sobre registro sanitarios, control de calidad de Biológicos y Biotecnológicos. Toma como insumo proyecto presentado por UN, informe 42 OMS, literatura internacional.

Octubre 9 de 2007:

- Invima envía propuesta ajustadas de acuerdo a la reunión del 26 de julio de 2007.

REUNIONES REALIZADAS

Noviembre 22 de 2007

Diciembre 19 de 2007

Febrero 27 de 2008

Abril 22 de 2008.

- Ministerio de la Protección Social
- INVIMA
- Academia Colombiana de Medicina
- Sala especializada de medicamentos de la comisión revisora
- OPS/OMS

Propuesta de normatividad sobre Productos Biológicos y obtenidos por biotecnología

EN QUE ESTAMOS?

Ajustando proyecto de Decreto y Buenas Prácticas

Publicación en página web MINPROTECCION

Reunión de socialización

Subdirección de Medicamentos y
Productos Biológicos INVIMA

e-mail sm@invima.gov.co

Tel. 57(1) 2948700 Ext. 3915 – 3918

<http://www.invima.gov.co>

GRACIAS



PRESENTACION INVIMA 2



Libertad y Orden

Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

JUNIO 25 DE 2008

ORDEN DEL DIA

- Presentación Antecedentes del proyecto de reglamentación de medicamentos biológicos para uso en humanos. **Dra. Martha Cecilia Rodríguez. Subdirección Medicamentos y productos biológicos. INVIMA**
- Presentación Contenido general del proyecto. **Dra. Ma. Cristina Baracaldo. Grupo de Medicamentos e Insumos. MPS**
- Comentarios al proyecto por parte de un vocero de c/u de los gremios
- Cierre del evento. **Dr. Carlos Ignacio Cuervo Valencia. Viceministro de Salud y Bienestar. MPS**

CONTENIDO DOCUMENTO PROPUESTA DECRETO

Por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros sanitarios, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos biológicos para uso en humanos y se dictan otras disposiciones sobre la materia

- **TITULO I. Disposiciones generales y definiciones: Ambito y Definiciones**
- **TITULO II. De la autorización para los establecimientos fabricantes de productos biológicos (se establece clasificación de productos biológicos, areas especiales de manufactura, equipos independientes, BPM materia prima y formulación producto terminado)**
- **TITULO III. Disposiciones generales del régimen del registro sanitario (modalidades)**
 - **CAPITULO I. Del registro sanitario de los productos biológicos (aprobación de Sala Especializada Comisión Revisora Invima, excepciones, requisitos: evaluación farmacológica, farmacéutica y legal)**
 - **Revisión de aspectos no clínicos**
 - **Revisión de aspectos clínicos**
 - **CAPITULO II. De las modificaciones de los registros sanitarios (indicaciones, posología, vía, contraindicaciones, cepas en vacunas, inserto, cesión registro, importador, nombre, razón social, fabricante ppio activo y a granel, envasador, empacador, vida útil, condiciones almacenamiento, excipientes, material envase, aprobación de empaques, presentación comercial, tamaño lote, proceso de fabricación, modalidad)**

CONTENIDO DOCUMENTO PROPUESTA DECRETO

Por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros sanitarios, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos biológicos para uso en humanos y se dictan otras disposiciones sobre la materia

- **CAPITULO III. De la vigencia, nomenclatura y renovación de los registros sanitarios (10 años - INVIMA MB #)**
- **CAPITULO IV. Estudios de comparabilidad (estudios clínicos, preclínicos, inmunogenicidad, información farmacológica, farmacéutica y legal que demuestren seguridad y eficacia)**
 - **BIOSIMILARES: NO SE CONSIDERAN GENERICOS.**
 - **NO SE RECONOCERA INTERCAMBIABILIDAD.**
- **Se aplica a: 1. Cambio por un mismo fabricante en su propio proceso de producción. 2. Producto que declara ser similar a otro que ya se comercializa**
- **TITULO V. De los envases, etiquetas, rótulos, empaques, nombres y publicidad (Título IV Decreto 677 de 1995)**
- **TITULO VI. Del control de calidad (Requisitos de calidad mencionados en Informes Técnicos OMS vigente para cada producto y farmacopeas vigentes acogidas por Invima y especificaciones de calidad aprobadas en el registro sanitario). Liberación de Lotes (Invima o Lab. Delegados)**
- **TITULO VI. De la farmacovigilancia (Titulares o importadores informes periodicos según reglamentación vigente, además reporte de productos sospechosos)**

CONTENIDO DOCUMENTO PROPUESTA DECRETO

Por el cual se reglamenta parcialmente el régimen de registros sanitarios, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos biológicos para uso en humanos y se dictan otras disposiciones sobre la materia

- TITULO VII. Disposiciones comunes a los registros sanitarios (Título VI Decreto 677 de 1995 - muestras, comercialización, retiro de productos, importación materia prima)
- TITULO VIII. De la revisión oficiosa de los registros sanitarios (Título VII Decreto 677 de 1995)
- TITULO IX. Del régimen de control y vigilancia sanitaria, las medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones (Título VIII Decreto 677 de 1995 - responsabilidad, control y vigilancia, aplicación medidas sanitarias)
- TITULO X. Disposiciones finales (Régimen transitorio)
Solicitudes anteriores a la expedición del Decreto se aplica Decreto 677 de 1995 o en su defecto la presente reglamentación siempre y cuando solicitud del interesado)
Los actuales registros sanitarios tienen 12 meses para ajustarse a las disposiciones de evaluación farmacéutica y legal.
Para evaluación farmacológica revisión de oficio.

**CONTENIDO DOCUMENTO PROPUESTA
RESOLUCION**

**Por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica de
Productos Biológicos
ANEXO TECNICO**

MANUAL DE BPM FARMACEUTICAS DE PRODUCTOS BIOLOGICOS

- **INTRODUCCION**
- **DEFINICIONES**
- **CONTENIDO**
- **1. Garantía de Calidad: Quejas y reclamos, retiro de un producto, Auto-inspección y auditoria de calidad, Puntos de la auto-inspección, Auditoria de calidad**
- **2. Control de Calidad**
- **3. Saneamiento e Higiene**
- **4. Validaciones**
- **5. Producción: Fabricación de productos estériles (principio activo y producto terminado), Operaciones de obtención y purificación de principios activos, Operaciones de formulación: productos intermedios y a granel, Operaciones de acondicionamiento primario y secundario**

CONTENIDO DOCUMENTO PROPUESTA RESOLUCION

Por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura
Farmacéutica de Productos Biológicos

- 6. Personal
- 7. Instalaciones
- 8. Mantenimiento, equipos y sistemas de apoyo crítico
- 9. Almacenamiento
- 10. Documentación
- 11. Asuntos regulatorios (existencia de Registro Sanitario, información etiquetas y/o empaques - Decreto 677 de 1995)

LISTADO DE ENTIDADES A LAS QUE SE ENVIO EL PROYECTO DE REGLAMENTACION

1. UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA. Facultad de Química Farmacéutica.
Dra Luz Marina Carvajal. Decana
2. UNIVERSIDAD DEL ATLANTICA. Facultad de Química y Farmacia.
Dra. Clara Vargas. Decana
3. UNIVERSIDAD DE LA SABANA. Facultad de Medicina. Dr. Camilo
Osorio Barkes. Decano.
4. UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA. Instituto Nacional de
Biotecnología. Dra. Dolly Montoya Castaño. Directora
5. UNIVERSIDAD DEL BOSQUE. Facultad de Medicina. Dr. Miguel
Ruíz. Decano.
6. UNIVERSIDAD DEL VALLE. Facultad de Medicina. Dra. Liliana
Arias. Decana
7. OPS / OMS. Dr. Pier Paolo Balladelli. Representante en Colombia



LISTADO DE ENTIDADES A LAS QUE SE ENVIO EL PROYECTO DE REGLAMENTACION

8. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. Dr. Luis Eduardo Mejía Mejía.
Director.
9. ASOCIACION COLOMBIANA PARA EL DESARROLLO DE LA
INVESTIGACION CLINICA – AVANZAR. Dr. Carlos Maldonado.
Presidente
10. ASOCIACION DE INDUSTRIAS FARMACEUTICAS
COLOMBIANAS – ASINFAR. Dr. Alberto Bravo Borda. Presidente
Ejecutivo.
11. ASOCIACION NACIONAL DE EMPRESARIOS DE COLOMBIA.
CAMARA DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA – ANDI. Dr. Rodrigo
Arcila Gómez. Director Ejecutivo.
12. ASOCIACION DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS DE
INVESTIGACION – AFIDRO. Dr. Francisco de Paula Gómez V.
Presidente Ejecutivo



LISTADO DE ENTIDADES A LAS QUE SE ENVIO EL PROYECTO DE REGLAMENTACION

13. EMEA. COMITÉ DE EXPERTOS. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS. Dra. Sol Ruíz.
14. CENTRO INTERNACIONAL DE ENTRENAMIENTO E INVESTIGACIONES MEDICAS – CIDEIM. Dra. Luz Elena Peña. Coordinadora Administrativa.
15. CORPOGEN. INVESTIGACION Y BIOTECNOLOGIA. Dra. Patricia del Portillo. Directora Ejecutiva. Dra. María Mercedes Zambrano. Directora Científica
16. ASOCIACION COLOMBIANA DE HOSPITALES Y CLINICAS. Dr. Juan Carlos Giraldo. Director General.
17. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION and PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME - PICs. Dr. Daniel Brunner. Secretaría.



LISTADO DE ENTIDADES QUE ENVIARON A LA FECHA COMENTARIOS AL PROYECTO DE REGLAMENTACION

1. **SALUD TOTAL EPS.**

Dra. Nancy Rocio Huertas Vega. Coordinadora Nal. Farmacoepidemiología. Radicado Vía Mail. Fecha 22/05/2008.

2. **COOPERATIVA NACIONAL DE ALERGOLOGIA CLINICA "INTERVENIR".**

Dr. Edison Morales Cárdenas. Radicado Vía Mail. Fecha 10/06/2008.

3. **ASOCIACIÓN DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DE INVESTIGACIÓN - AFIDRO.**

Dr. Juan Carlos López. Director Médico. Radicado 162901. Fecha 13/06/2008 y Radicado 162896. Fecha 13/06/2008.

4. **COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS DE COLOMBIA.**

Dr. Carlos Eduardo Jerez. Presidente Colegio. Radicado 163547. Fecha 13/06/2008.

LISTADO DE ENTIDADES QUE ENVIARON A LA FECHA COMENTARIOS AL PROYECTO DE REGLAMENTACION

5. **COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS DE COLOMBIA.**
Dr. Luis Fernando Ospina. Director Dpto. Farmacia UN. Radicado 163553. Fecha 13/06/2008.
6. **SERVICIOS Y ASESORIAS EN TELECOMUNICACIONES - SAJICOM LTDA**
Dr. Luis Enrique Patarroyo Amaya. Director Técnico. Radicado Vía Mail. Fecha 13/06/2008
7. **ALLERGAN DE COLOMBIA S.A.**
Dra Lida Fals. Asuntos Regulatorios. Radicado Vía Mail. Fecha 13/06/2008.
8. **ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD - OPS.**
Dra. María Cristina Latorre. Anexó comentarios Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia. Radicado Vía Mail. Fecha 17/06/2008. Comentarios Universidad Nacional de Colombia. Fecha 17/06/2008
9. **EMEA - COMITE DE EXPERTOS - AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS.** Dra. Sol Ruíz. Radicado Vía Mail. Fecha 18/06/2008