

## 1. OBJETIVO

Dar a conocer los lineamientos que debe tener en cuenta el usuario para solicitar el estudio de los documentos radicados como soporte de la evaluación farmacológica de moléculas nuevas para Medicamentos de Síntesis evaluados por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora.

## 2. ALCANCE

La presente guía es aplicable para la presentación de evaluación farmacológica de molécula nueva para Medicamentos de Síntesis evaluados por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

## 3. DEFINICIONES

**Actividad de minimización de riesgo** (usado como sinónimo de medidas de minimización de riesgos)<sup>1</sup>. Una intervención destinada a prevenir o reducir la probabilidad de la aparición de una reacción adversa asociada con la exposición a un medicamento o para reducir su gravedad en caso de producirse.

**Advertencia**<sup>2</sup>. Llamado de atención, generalmente incluido en la rotulación, sobre algún riesgo particular asociado al consumo de los medicamentos y productos biológicos.

**Adyuvante**<sup>3</sup>: Son sustancias inmunoestimuladoras que se utilizan para potenciar la respuesta inmunitaria y obtener una mayor cantidad de anticuerpos con menor cantidad de antígeno.

**Asignación Aleatoria**<sup>5</sup>: Es el proceso de asignar los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control, utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo.

**Anticuerpo**<sup>4</sup>: Molécula de inmunoglobulina específica de antígeno, producida por un clon de linfocitos B en respuesta a su estimulación por dicho antígeno concreto.

**Antígeno**<sup>4</sup>: Sustancia capaz de reaccionar con las moléculas específicas propias de una respuesta inmunitaria, es decir, anticuerpos y receptores de linfocitos T.

**Asignación Aleatoria**<sup>5</sup>: Es el proceso de asignar los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control, utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo.

**Bancos de células maestro**<sup>6</sup>: Cultivo de células caracterizadas, de origen conocido, que son distribuidos en contenedor o envases, en una misma operación.

**Banco de células de trabajo**<sup>6</sup>: Cultivo de células derivado de un banco de células maestro que son destinados a la preparación de los cultivos de producción. El banco maestro es usualmente almacenado a  $-70^{\circ}\text{C}$  o temperaturas inferiores. Algunos países lo conocen como banco primario.

<sup>1</sup> European Medicines Agency. [Web]. 15 April 2014. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 1) Disponible en Internet en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf) (link revisado el 18 de julio de 2016)

<sup>2</sup> Ministerio de Salud, Decreto 677 de 1995.

<sup>3</sup> Aspectos prácticos en la evaluación de ensayos clínicos con vacunas profilácticas frente a enfermedades infecciosas A. Lopez, E.Montane / MedClin(Barc).2010;135(15):707–712

<sup>4</sup> Sean C. Sweetman, ed. (2011). Martindale: The Complete Drug Reference (37th edition ed.). London: Pharmaceutical Press. ISBN 978-0-85369-933-0.

<sup>5</sup> Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Editores Johan PE Karlberg y Marjorie A Speers. Centro de ensayos clínicos, Universidad de Hong Kong, China, 2010. ISBN 978-988-19041-1-9

<sup>6</sup> Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario. Red PARF Documento Técnico No. 1 (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica), Noviembre de 2008.

**Biodisponibilidad<sup>2</sup>:** Es la velocidad y la cantidad a la que la fracción activa de un fármaco se absorbe a partir de la forma de dosificación y se hace disponible en el sitio(s) de acción. Por lo general no es posible efectuar medidas confiables de la concentración del fármaco en el sitio de acción. Sin embargo, se considera que el fármaco en la circulación general, está en equilibrio con el del sitio(s) de acción. Por consiguiente, la Biodisponibilidad puede ser definida como la velocidad y la cantidad a la que el ingrediente terapéuticamente activo o fracción activa se absorbe a partir de la forma de dosificación y se hace disponible en la circulación general. Con base en consideraciones farmacocinéticas y clínicas, se acepta por lo general, que en el mismo sujeto un perfil similar de concentración plasmática versus tiempo, resultará en un perfil similar en el sitio(s) de acción(OMS).

**Capacidad antigénica o inmunogenicidad<sup>3</sup>:** capacidad de inducir una respuesta inmune específica, humoral y/o celular. En este sentido, antígeno sería sinónimo de inmunógeno.

**Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC)<sup>7,8</sup>:** Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. Los fármacos se clasifican en cinco niveles diferentes. En un primer nivel, incluye 14 grandes grupos de sistemas/órganos, con subgrupo terapéutico (segundo nivel). Los niveles tercero y cuarto son subgrupo farmacológico y subgrupo químico, respectivamente, y el quinto designa cada fármaco.

**Condiciones de comercialización de un medicamento<sup>2</sup>:** Mecanismos de comercialización autorizados para un medicamento, que pueden ser bajo venta libre, bajo fórmula médica, bajo control especial o para uso hospitalario exclusivamente.

**Contraindicación<sup>2</sup>:** Situación clínica o régimen terapéutico en el cual la administración de un medicamento debe ser evitada.

**Eficacia<sup>2</sup>:** Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinada por métodos científicos.

**Error de medicación<sup>9</sup>.** Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor

**Estudio clínico<sup>5</sup>:** Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(os) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(os) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(o) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

**Estudios de Eficacia Post autorización<sup>1</sup>:** Debido a que la eficacia, en el momento de autorización de un medicamento, se basa en datos de ensayos clínicos que, por su naturaleza, son de duración relativamente limitada (por ejemplo, por lo general entre 6 meses a 3 años) y pese a que se supone que la eficacia permanece relativamente constante en el tiempo, esto no siempre puede ser válido, de manera que se necesita conocer datos de eficacia a largo plazo tras la autorización del medicamento. Adicionalmente, pueden existir dudas acerca de la eficacia que sólo pueden resolverse después de que el producto ha sido comercializado, o cuando el conocimiento sobre la enfermedad o la metodología clínica utilizada para investigar la eficacia indican que las evaluaciones anteriores de eficacia pueden necesitar revisión significativa. El requisito para los estudios de eficacia posterior autorización se refieren exclusivamente a la indicación(es) actual(es) y no a los estudios que investigan nuevas indicaciones.

**Estudio no Clínico<sup>5</sup>:** Estudios biomédicos no realizados en seres humanos

<sup>7</sup> Borrador PAHO – RED PARF. PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS para las Américas  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=23887](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23887).

<sup>8</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC, Structure and principles. Última actualización 2011/03/25. [Consultado el 25 de Julio de 2016] Disponible en: [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)

<sup>9</sup> Red PARF Documento Técnico No. 5 Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Washington, DC. Diciembre del 2010

**Estudios preclínicos<sup>10</sup>:** Conjunto de estudios para el desarrollo de un medicamento que se efectúan in vitro o en animales de experimentación y que se diseñan para obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados.

**Estudios de Toxicidad Aguda<sup>9</sup>:** Conjunto de estudios cuyo objetivo es la obtención de datos sobre los efectos producidos en el animal, después de una única exposición del material de ensayo. (Exposición a una sola dosis mínima y dosis letal DL50).

**Estudios de Toxicidad Subaguda<sup>9</sup>:** Estudios de exposición de dosis repetidas en un periodo de tiempo. El objetivo es obtener los efectos adversos que ocurren como resultado de una dosis diaria repetida de una sustancia química, o exposición a una sustancia química durante parte del ciclo de vida de un organismo (generalmente, no excede 10%). Con animales experimentales, el período de exposición puede variar de unos pocos días a seis meses.

**Estudios de Toxicidad Crónica<sup>9</sup>:** Estudios en donde se observan los efectos adversos que ocurren como resultado de dosis repetidas con una sustancia química sobre una base diaria, o exposición a la sustancia química durante la mayor parte de vida de un organismo (generalmente, más del 50%). Con animales experimentales, esto generalmente significa un período de exposición de más de tres meses.

**Evaluación Farmacológica<sup>2</sup>:** Comprende el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento.

**Evento adverso<sup>5</sup>:** Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o participante de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste.

**Farmacocinética<sup>2</sup>:** Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos.

**Farmacovigilancia<sup>11</sup>:** Es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos.

**Grupo farmacoterapéutico<sup>8</sup>.** Corresponde a los subniveles 2 y 3 del código ATC. Nivel 2 subgrupo terapéutico (ej: Agentes antineoplásicos) Nivel 3 Subgrupo farmacológico (Ej: Agentes alquilantes)

**Indicaciones<sup>2</sup>:** Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplican un medicamento.

**Información faltante<sup>7</sup>:** Información de seguridad que no está disponible en el momento de la presentación de un plan de gestión de riesgos, representando una limitación del dato de seguridad, que podría ser clínicamente significativo. Los ejemplos de la información faltante incluyen las poblaciones no estudiadas (por ejemplo, mujeres embarazadas o pacientes con insuficiencia renal grave) o donde hay una alta probabilidad de uso fuera de indicación

**Inmunogenicidad<sup>3</sup>:** Capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune al antígeno.

**Inocuidad<sup>2</sup>:** Es la ausencia de toxicidad o reacciones adversas de un medicamento.

<sup>10</sup> Ramirez R, Soto N. Estudios Preclínicos y clínicos. Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos. Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios. Cofepris. [Citado el 22 de julio de 2016] Disponible en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA%20DE%20EXPEDIENTES/11%20ESTUDIOS%20PRE%20Y%20CLINICOS.pdf>

<sup>11</sup> MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 2200 de 28 de junio de 2005. "Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones."Capítulo 1. Disposiciones generales. [en línea] <[https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto\\_2200\\_2005.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_2200_2005.pdf)> [citado el 11 de abril de 2016].

**Interacción<sup>2</sup>:** Influencia que tiene un medicamento, alimento u otra sustancia sobre el comportamiento o la eficacia de otro medicamento.

**Interferencia Inmune<sup>3</sup>:** La interferencia entre la respuesta inmune producida por antígenos diferentes puede presentarse durante la administración concomitante de más de una vacuna.

**Mecanismo de acción<sup>12</sup>:** acción farmacológica en el receptor, membrana o a nivel tisular.

**Medicamento<sup>2</sup>:** Es aquél 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.

**Medicamento nuevo<sup>2</sup>:** Es aquel cuyo principio activo no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas o aquel que, estando incluido en él corresponda a nuevas asociaciones o dosis fijas, o a nuevas indicaciones, o nuevas formas farmacéuticas, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración o en las condiciones de comercialización. Incluye también las sales, ésteres, solvatos u otros derivados no contemplados en los textos reconocidos científicamente en el país.

**Nivel de anticuerpos seroprotector<sup>6</sup>:** Nivel de anticuerpos que se correlaciona con protección frente a la enfermedad.

**Nombre comercial o medicamento comercial<sup>13</sup>:** Es el medicamento en su descripción común con una marca o signo distintivo comercial definido. Incluye aquellos medicamentos comercializados con su Denominación Común Internacional (DCI), que en su empaque tienen un signo distintivo que los diferencia de otros medicamentos comercializados de la misma manera.

**Nueva entidad química<sup>2</sup>:** Es el principio activo que no ha sido incluido en Normas Farmacológicas en Colombia.

**Perfil de seguridad<sup>14</sup>:** Resultado de la evaluación del balance beneficio riesgo del medicamento.

**Plan de Farmacovigilancia<sup>7</sup>:** Actividades realizadas con el fin de identificar y/o caracterizar los riesgos identificados en las especificaciones de seguridad. Estas actividades están encaminadas a identificar los nuevos problemas de seguridad, caracterizar mejor de los problemas conocidos de seguridad, incluyendo la elucidación de los factores de riesgo, investigar si un problema potencial de seguridad es real o no y definir la importancia de la información faltante que se deberá solicitar o buscar.

**Plan de gestión de Riesgo<sup>7</sup>:** Plan de gestión de riesgos se define como una serie de actividades de farmacovigilancia actividades e intervenciones diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a un medicamento incluyendo la evaluación de efectividad de estas intervenciones.

**Principio activo<sup>15</sup>.** Compuesto o mezcla de compuestos que tiene una acción farmacológica.

**Protección de datos. Se refiere a la protección al uso de la información no divulgada contemplada en la norma vigente<sup>16</sup>**

**Reactogenicidad<sup>3</sup>:** Capacidad de una vacuna de producir reacciones adversas.

<sup>12</sup> FDA, 2009. Guidance for Industry and Review Staff. Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Determining Established Pharmacologic Class for Use in the Highlights of Prescribing Information. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm186607.pdf>

<sup>13</sup> Ministerio de Salud, 2014. Estándar de datos de medicamentos de uso humano en Colombia/ prueba piloto para el cargue inicial de la información. Estructura del estándar de datos, codificaciones comunes y atributos.

<sup>14</sup> Cofepris. Guía de Farmacovigilancia para la integración del informe de farmacovigilancia. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%20%20IFV%20FINAL%2014%2003%202014.pdf>

<sup>15</sup> Decreto 677/1995

<sup>16</sup> Ministerio de Salud. Decreto 2085 de 2002 "Por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos"

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLECULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS -SEMNNIMB</b>			
	Código: ASS-RSA-GU042	Versión: 04	Fecha de Emisión: 25/08/2017	Página 5 de 13

**Régimen de dosificación<sup>2</sup>:** Se refiere a la cantidad indicada para la administración de un medicamento, los intervalos entre las administraciones y la duración del tratamiento.

**Relación beneficio, riesgo<sup>2</sup>:** Proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia e inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso abusivo, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

**Riesgo<sup>17</sup>.** Probabilidad de que se produzca un resultado adverso, o factor que aumenta esa probabilidad.

**Riesgo identificado<sup>1</sup>:** Es un acontecimiento desfavorable para el que existe pruebas suficientes de una asociación con el medicamento de interés. Por ejemplo: una reacción adversa adecuadamente demostrada en estudios no clínicos y confirmada por datos clínicos; una reacción adversa observada en los ensayos clínicos bien diseñados o estudios epidemiológicos para la cual, la magnitud de la diferencia comparada con el grupo comparador (en un ensayo clínico, puede ser placebo, sustancia activa o no expuestos), en un parámetro de interés, sugiere una relación causal; una reacción adversa sugerido por una serie de informes espontáneos bien documentados, donde la causalidad es fuertemente apoyada por la relación temporal y la plausibilidad biológica, tales como reacciones anafilácticas o reacciones en el lugar de aplicación.

**Riesgo potencial<sup>1</sup>:** Es un acontecimiento desfavorable para el cual existe alguna base para sospechar que existe una asociación con el medicamento de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada. Por ejemplo: Hallazgos toxicológicos observados en los estudios preclínicos los cuales no han sido observados o resueltos en los estudios clínicos; eventos adversos observados en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos, en los cuales la magnitud de la diferencia con el grupo comparador (placebo, principio activo o grupo no expuesto), en un parámetro de interés, produce una sospecha de una asociación, pero no es suficiente para sugerir una relación causal; una señal que nace del sistema de notificaciones espontáneos de reacciones adversas; un evento que se sabe está asociado con otro principio activo de la misma clase o el cual podría esperarse que ocurra basado en las propiedades del medicamento.

**Riesgo identificado importante y riesgo potencial importante<sup>7</sup>:** Riesgo identificado o potencial que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo de un medicamento y que puede tener implicaciones sobre la salud pública. Normalmente, es cualquier riesgo que puede ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en la información del producto.

**Seguridad<sup>2</sup>:** Es la característica de un medicamento según la cual puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es una característica relativa.

**Seroconversión<sup>18</sup>:** Demostración de la presencia de anticuerpos específicos para un antígeno concreto en el suero de un individuo, previamente negativo para dicha especificidad antigénica.

**Toxicidad<sup>2</sup>:** Es la capacidad del producto de generar directamente una lesión o daño a un órgano o sistema.

**Uso fuera de indicación<sup>1,19</sup>:** Uso intencional de un medicamento, para un propósito médico, que no está acorde con la indicación autorizada por el ente competente. Uso fuera de indicaciones aprobadas.

**Vacuna<sup>6</sup>:** Producto biológico complejo y heterogéneo que contiene sustancias antigénicas capaces de inducir inmunidad específica, activa y protectora contra el agente infeccioso, toxinas u otros tipos de antígenos.

**Vacunas biotecnológicas<sup>6</sup>:** Suspensión o solución farmacéutica que contiene antígenos obtenidos por técnicas de DNA recombinante u otros métodos relacionados. Dichos antígenos son similares a los encontrados naturalmente en los microorganismos patógenos.

<sup>17</sup> Informe sobre la salud en el mundo 2002. Capítulo 2: Definición y evaluación de los riesgos para la salud. World Health Organization 2002

<sup>18</sup> David Male, Jonathan Brostoff, David Roth and Ivan Roitt. Roitt's Essential Immunology. 12th edition. Wiley-Blackwell, 2011.

<sup>19</sup> CONPES 155

**Vacunas con antígenos purificados<sup>6</sup>:** Suspensión o solución farmacéutica que contienen antígenos extraídos y/o purificados de los microorganismos patógenos.

**Vacuna inactivada<sup>6</sup>:** Suspensión o solución farmacéutica que contiene cepas de microorganismos muertos por diferentes técnicas químicas y/o biológicas.

**Vacuna viva atenuada<sup>6</sup>:** Suspensión o solución farmacéutica que contiene cepas de microorganismos con una disminución en la capacidad patógena de los mismos pero con la retención de las mismas características inmunogénas de sus cepas salvajes.

**Vacunas toxoides<sup>6</sup>:** Preparaciones obtenidas a partir de toxinas bacterianas inactivadas. Generalmente se utiliza el formol (c.a. 38% de formaldehído en H<sub>2</sub>O). Los toxoides son muy efectivos en la prevención de la difteria (*Corynebacterium diphtheriae*) y el tétanos (*Clostridium tetani*).

#### 4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLECULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SINTESIS

##### 4.1. LINEAMIENTOS PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLECULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

El usuario tendrá la responsabilidad de descargar y diligenciar el Formato de la Evaluación Farmacológica de molécula Nuevo para Medicamentos de Síntesis - SEMNNIMB [ASS-RSA-FM081](#) el cual se encuentra en la página Web del INVIMA. Este deberá imprimirse en su totalidad, completamente diligenciado, firmado y en idioma español.

Estos formatos se encuentran en la página Web del **Invima** ingresando por la ruta: Ítems de interés / Salas Especializadas / Sala Especializada de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos / Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos / Documentos para la Presentación de la Evaluación Farmacológica de Molécula Nueva para Medicamentos de Síntesis / Guía para la evaluación farmacológica de molécula nueva para Medicamentos de Síntesis - SEMNNIMB

En caso de que no aplique el diligenciamiento de alguno de los espacios, por favor llene el espacio con la sigla NA.

Si el formato no se encuentra totalmente diligenciado no se recibirá en la ventanilla

El usuario deberá presentar a la ventanilla el formato de presentación impreso, el recibo de pago y un CD el cual debe contener 3 carpetas con las siguientes especificaciones:

- 1) Una carpeta marcada **FORMATO DE PRESENTACIÓN**: Esta carpeta debe contener el formato de presentación correspondiente en Microsoft Word versión 97-2003 completamente diligenciado por el usuario de acuerdo con lo establecido en la "Guía para la evaluación farmacológica de molécula nueva para Medicamentos de Síntesis - SEMNNIMB".

La información farmacológica del formato solicitado debe estar en idioma español, con una redacción y traducción técnica

- 2) Una carpeta marcada **DOSSIER COMPLETO**: Esta carpeta debe contener toda la información soporte completa en PDF que permita la búsqueda de la información.

El número de folios de cada archivo a adjuntar no debe superar 8000 folios. Si los documentos superan este tamaño

- 3) En caso que la carpeta "DOSSIER COMPLETO" supere los 1200 folios se debe anexar una carpeta marcada RESUMEN. En esta carpeta se debe anexar un resumen el cual no debe exceder los 1200 folios, en un PDF que permita la búsqueda de la información, el cual debe estar ordenado de la siguiente forma, con las secciones bien delimitadas:

- a. Documento denominado “Presentación del producto”, con el objetivo de entregar un resumen que contenga los aspectos relevantes de la evaluación del producto, con una extensión que en lo posible no supere las 80 páginas, el cual debe estar soportado con la información que se anexa al expediente y referenciado en la misma.
- b. Caracterización fisicoquímica, biológica y molecular (cuando aplique)
- c. Información Preclínica
- d. Información Clínica
- e. Inmunogenicidad (cuando aplique)
- f. Información pos comercialización (cuando aplique)

La primera página de este documento debe tener una TABLA DE CONTENIDO donde se indicara en que folio se encuentra cada una de las secciones antes mencionadas

Para el caso de las respuestas a **AUTOS** emitidos en actas, es necesario diligenciar nuevamente toda la información tal y como lo realizo en la solicitud inicial en el formato correspondiente, presentándose en la ventanilla el formato impreso y un (1) CD o DVD con la información de acuerdo a lo anteriormente descrito. Para los recursos de reposición y /o alcances también es necesario radicar el formato o la carta impresa y la información en medio magnético en un (1) CD o DVD.

De acuerdo con lo previsto por el Decreto 196 de 1971, es necesario allegar el poder que acredite la calidad en que actúa el solicitante, o el certificado de existencia y representación legal de la sociedad en el que se encuentra inscrito como representante legal.

En caso de que se actúe en desarrollo de un contrato de mandato, deberá atender lo previsto por el artículo 35 del Decreto 196 de 1971.

“ARTICULO 35. Salvo los casos expresamente determinados en la ley no se requiere ser abogado para actuar ante las autoridades administrativas; pero si se constituye mandatario, éste deberá ser abogado inscrito.”

#### **4.2. INSTRUCCIONES DE DILIGENCIAMIENTO PARA EL FORMATO DE PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLECULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS - SEMNNIMB [ASS-RSA-FM081](#)**

El formato debe ser diligenciado con letra arial 11 y relacionar la siguiente información:

##### **4.2.1. INFORMACIÓN GENERAL**

Diligencie la información solicitada en relación con la consignación y la responsabilidad del trámite.

##### **Información de la transacción bancaria**

- Nombre del solicitante
- Dirección
- Nit
- Correo electrónico
- Teléfono
- No de consignación
- Código de Tarifa
- Valor
- Folio (consignación).

##### **Información del solicitante del trámite**

- Nombre del solicitante
- Tipo de solicitante
- Tarjeta profesional No.
- C.C. ó C.E No.
- Dirección de Notificación
- Teléfono
- Correo electrónico
- ¿Cuenta con poder para gestionar el trámite? Si\_\_ No\_\_,
- Folio (poder)
- Firma del solicitante \_\_\_\_\_.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLECULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS -SEMNNIMB</b>			
	Código: ASS-RSA-GU042	Versión: 04	Fecha de Emisión: 25/08/2017	Página 8 de 13

A continuación en el formulario aparece la siguiente leyenda con la cual el interesado una vez firme estará declarando su aceptación:

*“El solicitante autoriza expresamente al **Invima**, para tomar los datos personales aportados en este formulario - incluido el correo electrónico -, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y 67 y s.s. del C.P.A.C.A*

#### Información del Producto

- Nombre del producto
- Principio activo
- Modalidad
- Fabricante con sus datos de identificación y contacto
- Importador con sus datos de identificación y contacto
- Titular con sus datos de identificación y contacto

#### 4.2.2. CLASIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Marque con una X el origen del producto

- SÍNTESIS QUÍMICA
- GAS MEDICINAL
- RADIOFARMACO

#### 4.2.3. SOLICITUD

Marque con una X en la casilla correspondiente al tipo de solicitud presentada.

- Medicamento nuevo: Solicitud Inicial
- Respuesta a requerimiento a / auto

Indique si tiene conceptos previos de la SEMPB con numeral, acta y año del mismo.

Marque con una X si está presentando una evaluación farmacológica para inclusión en el listado de vitales no disponibles

#### 4.2.4 PROTECCIÓN DE DATOS NO DIVULGADOS

El interesado deberá marcar X en SI en caso de solicitar protección de la información no divulgada de acuerdo con lo establecido en el parágrafo del artículo 2° del Decreto 2085 de 2002: “La generación de la información no divulgada cuyo uso se protege, debe haber significado un esfuerzo considerable para quien la entrega a la autoridad sanitaria competente” y considerarse una nueva entidad química.

Si el producto cumple con estos criterios el interesado debe listar los estudios que contengan información que a la fecha de solicitud de Evaluación Farmacológica no se encuentre divulgada e indicar el folio en el que se encuentra el estudio.

Tenga en cuenta que en el adelante no deberá diligenciar el Formato único de solicitud de protección a la Información no divulgada establecida por el Decreto 2085 de 2002, [ASS-RSA-FM004](#) en la solicitud de Registro Sanitario.

#### 4.2.5 INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Diligencie completamente la información de acuerdo a lo solicitado para la aprobación en la evaluación farmacológica, con lo siguiente:

**Nombre comercial:** Especifique el nombre con el cual se va a comercializar el producto en el país, si a la fecha se cuenta con el dato.

**Composición (Fórmula cuali-cuantitativa):** Especifique el nombre del(los) principio(s) activo(s) en denominación común internacional (D.C.I) con su respectiva concentración. Por unidad en caso de formas de presentación dosificada como tabletas, grageas, cápsulas, óvulos, supositorios, inyectables y similares.

- Por cada 100 mililitros, en composiciones líquidas no inyectables.
- Por cada mililitro, en líquidos para administración por gotas e inyectables en multidosis.
- Por cada 100 gramos, en polvos, ungüentos, cremas y similares.
- Por gramos de polvo para reconstituir a 100 mililitros.  
En porcentaje de peso o volumen, cuando se trate de aerosoles.

**Forma Farmacéutica:** Reporte la forma farmacéutica del producto. **Presentación Comercial:** Indique la presentación comercial. Para inyectables especifique:

- Unidosis
- Multidosis
- Volumen final
- Concentración final
- Solventes para reconstituir / diluir

**Indicaciones:** Señale las indicaciones solicitadas para el producto.

**Contraindicaciones:** Reporte las contraindicaciones.

**Precauciones y Advertencias:** Reporte las precauciones y advertencias.

**Reacciones adversas:** Reporte las reacciones adversas que pueden ser presentadas con la administración del medicamento.

**Interacciones:** Reporte interacciones con otros medicamentos o con alimentos, y el tipo de interacción (sinérgica o antagónica)

**Vía de administración:** Especifique la vía utilizada para la administración del medicamento.

**Dosificación y grupo etario:** Escriba el régimen de dosificación propuesto y el grupo etario al cual va dirigido.

**Condición de venta:** Seleccione la condición de venta propuesta para el producto: Venta libre, venta con fórmula médica, control especial, uso institucional.

**Información de Seguridad o Alertas:** Mencione las alertas y la Información de seguridad emitida por parte de alguna agencia sanitaria a nivel internacional.

**Historial comercial:** Indique en qué países se comercializa el producto y las indicaciones con las cuales fue autorizado.

**Publicaciones:** Indique si se encuentran publicaciones del producto en revistas indexadas. Especifique cuáles.

Para el caso de las respuestas a AUTO o requerimientos emitidos por acta, diligenciar toda la información nuevamente.

#### 4.2.6 PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO

Consiste en un documento que se adjuntará al expediente, el cual se relacionará en este punto dentro del **FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE MOLECULA NUEVA PARA MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS - SEMNNIMB ASS-RSA-FM081**, anotando el folio en el que se encuentra.

El objetivo de este resumen es señalar los aspectos más relevantes de la información farmacológica del producto. Se debe procurar no exceder la extensión del texto de 80 páginas y tener en cuenta que como mínimo debe contener los siguientes ítems:

- Resumen de estudios pre clínicos.
- Resumen de Farmacocinética y farmacodinamia
- Estudios clínicos

- Análisis de riesgo beneficio.

Este documento deberá estar soportado con la información que se anexa al expediente y referenciado con la misma.

#### 4.3. ESTUDIOS SOPORTE.

##### 4.3.1 INFORMACIÓN DE ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS:

Deberá diligenciar los espacios con la información disponible del producto, registrando el folio en que se encuentra dentro del expediente, nombre y breve resumen del estudio donde se reportan los resultados relacionados con cada ítem: Farmacodinamia, Farmacocinética, Toxicidad, seguridad viral, etc. De no tener disponible esta información diligenciar el formato con la sigla NA, y anexar en el expediente la justificación de la no disponibilidad de estos referenciando el folio en el Formato frente a cada parámetro según corresponda.

##### 4.3.2. INFORMACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS:

Diligencie los espacios con la información de los estudios clínicos realizados con el producto, registrando el folio en que se encuentra dentro del expediente, la fase, el título y un breve resumen de cada uno, lo anterior ubicándolo frente al aspecto que está soportando: seguridad, eficacia, farmacocinética.

Respecto al estudio fase III principal, diligencie frente a cada ítem la información correspondiente:

- Diseño del estudio clínico (método de asignación al tratamiento, nivel y método de enmascaramiento, tipo de control)
- Tamaño de muestra (parámetros o variables para el cálculo del tamaño de muestra)
- Duración del estudio (Fecha de inicio y terminación)
- Población estudiada (criterios de inclusión y de exclusión)
- Número de pacientes
- Diseño estadístico de análisis de resultados
- Resultados
- Información complementaria: Consigne la información extra que considere relevante para la presentación del estudio, como características de la población (adulta, pediátrica, especiales), evaluación de las pérdidas, análisis de sensibilidad.

De no tener disponible alguno de estos estudios diligenciar el formato con la sigla NA, y anexar en el expediente la justificación de la no disponibilidad de estos, referenciando el folio en el Formato frente a cada parámetro según corresponda.

##### 4.3.3. ESTUDIOS POSCOMERCIALIZACIÓN

Teniendo en cuenta la información consignada en el numeral 6.14. Historial comercial, es necesario que se allegue la información acerca del comportamiento pos comercialización del producto en los países relacionados. Esta información se puede tratar de estudios fase VI, resúmenes o análisis de informes de seguridad (PBRER, PSUR, otros)

En la primera columna Parámetro a estudiar, Registrar qué parámetro se busca evidenciar en estos estudios (resultados relacionados con la eficacia y/o seguridad del medicamento).

En caso de ser una renovación se debe presentar la información pos comercialización en Colombia, consolidada y con el respectivo análisis.

#### 4.3.4. OTROS ESTUDIOS

Si es el caso, mencione otros estudios que soporten la solicitud presentada registrando el folio y un breve resumen estos. De no tenerlos diligenciar el espacio con la sigla NA.

#### 4.4. PLANES DE GESTION DE RIESGO

Deberá diligenciar los espacios solicitados, con el resumen de la información consignada en el Plan de Gestión de Riesgos allegado.

##### Parte I. Generalidades del medicamento:

**Grupo farmaco-terapéutico (código ATC):** Corresponde a los subniveles 2 y 3 del código ATC.

**Mecanismo de acción:** Registrar en un párrafo el mecanismo de acción del principio activo (o de cada principio activo con la descripción del mecanismo de acción en caso de una combinación)

**Fecha y país de la primera autorización en el mundo (si aplica):** Registrar la fecha (DD/MM/AAAA) y el país donde recibió la primera autorización de comercialización en todo el mundo.

**Fecha y país del inicio de la comercialización en el mundo (si aplica):** Registrar la fecha (DD/MM/AAAA) y el país donde realizó el primer lanzamiento en el mundo.

**Nombres comerciales del producto a los cuáles les aplica este PGR:** Indicar para cuántos y cuáles medicamentos se les aplica éste PGR.

**Fecha de corte del PGR:** Registrar la fecha (DD/MM/AAAA) de corte hasta la cual se tomaron los datos del actual PGR.

**PGR inicial o actualización:** Describir si se trata del primer PGR para el producto, o una actualización del documento presentado a otras agencias. Se debe allegar el documento completo especificando las partes actualizadas

**Número de la versión del PGR:** Registrar el número de la versión o actualización.

##### Parte II Especificaciones de seguridad:

Epidemiología de la(s) patología(s) incluidas en la(s) indicación(es) y población diana.

Redactar un párrafo en el cual se describa la incidencia, prevalencia y mortalidad del objetivo terapéutico de la indicación del medicamento (enfermedad que previene, resultado particular debido a una condición o enfermedad crónica en la que se espera reducir su progresión). Siempre que sea posible, se debe estratificar por edad, sexo, origen racial y étnico. Colocar si son factibles las diferencias epidemiológicas por región. También registrar las comorbilidades importantes de la población objeto.

**Población no estudiada o poco estudiada:** Realizar un resumen de la información sobre las poblaciones no estudiadas o que fueron poco estudiadas en los ensayos clínicos, describiendo la relevancia de los criterios de inclusión y exclusión en relación con la población objeto del estudio. Señalar cuando los criterios de inclusión son, o no, propuestos como contraindicación.

Describa de las poblaciones no incluidas en los estudios que soportan la seguridad y eficacia del producto, cuáles requieren especial vigilancia por los riesgos frente al uso del(os) medicamento(s)

**Acciones tomadas por razones de seguridad por las autoridades regulatorias y/o titulares de autorizaciones:** Describir cuales y por parte de quien se han recibido acciones regulatorias significativas como las que generan restricción a la indicación aprobada, una nueva contraindicación, una nueva precaución o suspender o revocar la autorización de comercialización. Especificar el país, con la acción tomada y la fecha.

**Exposición post autorización:** Registrar el dato acumulado de los pacientes expuestos post-autorización, con la descripción de la forma en la que fue usado el medicamento.

**Uso post autorización en población no estudiada en ensayos clínicos:** Describir el uso del medicamento en población que no fue estudiada en ensayos clínicos (incluye población con comorbilidad diferente a la estudiada) o el

método de estimación para calcular esta población expuesta. Señalar si hubo aumento o disminución del beneficio en estas poblaciones.

**Errores de medicación:** Describir la probabilidad de errores de medicación, por ejemplo los relacionados con el nombre de la medicación, sus presentaciones (tamaño, forma y color de la forma farmacéutica y envase, forma de reconstitución, cálculo de dosis). Registrar si el medicamento tiene un riesgo potencial de causar daño grave al administrarse por una vía incorrecta.

**Uso fuera de indicación:** Registrar los datos de uso fuera de indicación, teniendo en cuenta no solo uso diferente al aprobado, sino también el uso en edades no autorizadas.

**Riesgos identificados importantes:** Listar los riesgos identificados importantes.

**Riesgos potenciales importantes:** Listar los riesgos potenciales importantes.

**Información faltante:** Listar la información faltante (condiciones en las cuales no se ha estudiado el medicamento, por ejemplo poblaciones no estudiadas, problemas de seguridad específicos, entre otros).

Nota. En el caso de no disponer de información pos autorización, especificar que “a la fecha no se dispone de dicha información” e incluir en el PGR el mecanismo (programa de farmacovigilancia específico para el producto) para acopiar la información pos comercialización. (Parte III)

### Parte III Plan de Farmacovigilancia

Registrar la información solicitada, según cada riesgo identificado o la información faltante. Resumir en un párrafo las actividades de farmacovigilancia de rutina y las Actividades de farmacovigilancia adicionales, necesarias para el seguimiento del perfil beneficio/riesgo.

### Parte IV Planes para estudios de eficacia pos-autorización

Realizar un resumen del (los) estudio(s) de eficacia post comercialización ya realizados o que se planean realizar, para la indicación aprobada.

### Parte V Medidas de minimización de riesgos (MMR)

Registrar la información solicitada, según cada riesgo identificado o potencial. Resumir en un párrafo las actividades de minimización de riesgo de rutina, como inclusión de información en el etiquetado, actividades de monitorización entre otros; y las actividades de minimización de riesgo adicionales, como inclusión de cierta población característica en estudios (describir la justificación de estas inclusiones).

## 4.5. INSERTO, INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR O SIMILARES

En caso de que la solicitud de evaluación farmacológica para molécula nueva, incluya además la solicitud de evaluación del correspondiente Inserto, Información para Prescribir, Declaraciones Sucintas, Información del producto, Información para pacientes, Core Data Sheet, resumen de las características del producto, Información de las características del producto, etc, debe especificarlo y señalar el folio en el espacio asignado para esto, puede añadir más filas al cuadro de ser necesario.

Al finalizar la consignación de la información debe registrar los datos del Solicitante, y firmar la Solicitud

## 5. SOPORTE BIBLIOGRÁFICO

Guía ICH Q5A (R1) *Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*  
Guía ICH Q5B *Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cells used for Production of r-DNA Derived Protein Products*

Guía ICH Q5C *Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products*

Guía ICH Q6B *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*

ICH Topic S6 Document “Safety Studies for Biotechnological Products”

ICH Topic S5 (R2) Document “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility”

ICH Topic S1A Document “Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals”

ICH Topic M3 (R2) Document “Guideline on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals”

ICH Topic S9 Document “Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals”

Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 19 to 23 october 2009. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (sbps)

ICH Topic E3. Structure and content of clinical study Reports.

ICH Topic S3A. Note for Guidance on Toxicokinetics: The assessment of Systemic Exposure in toxicity Studies.

ICH Topic S6 (R1). Preclinical safety Evaluation of Biotechnology – Derived

Pharmaceuticals.

EMA - Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use

European Medicines Agency. [Web]. 15 April 2014. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 1) Disponible en Internet en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf) (link revisado el 18 de julio de 2016)

Borrador PAHO – RED PARF. PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS para las Américas

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=23887](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23887).

## 5. ANEXOS:

Formato Único de Medicamentos [ASS-RSA-FM004](#)

Formato de la Evaluación Farmacológica de Molécula Nueva para Medicamentos de Síntesis - SEMNNIMB [ASS-RSA-FM081](#)