



EL MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

INVITACIÓN PARA PRESENTAR PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN QUE PROMUEVAN E INTEGREN LAS CAPACIDADES NACIONALES DE CTEI PARA EL DESARROLLO DE UN PROTOTIPO BIOLÓGICO O BIOTECNOLÓGICO PARA LA PREVENCIÓN DEL COVID-19.

ANEXO 2. NIVELES DE MADUREZ TECNOLÓGICA Y REQUISITOS INVIMA

TRL 1. Se han observado y reportado los principios básicos de la tecnología.

1. Se dispone de estudios de literatura científica sobre los principios básicos de la tecnología a desarrollar;
2. Se ha iniciado y evaluado el estudio de mercado inicial;
3. Se ha descrito la aplicación científica potencial para la resolución de problemas.

TRL 2. Formulación de conceptos y / o aplicación de la formulación.

(Intelectualmente intensivo con enfoque en problemas, resultando en estudios de literatura que revisan y generan ideas de investigación, hipótesis y diseños experimentales relacionados con temas científicos.

1. Se han establecido hipótesis;
2. Se ha desarrollado un diseño de investigación;
3. Se dispone de un protocolo de investigación para verificar los principios; y
4. El protocolo ha sido revisado por grupos de expertos y ha sido aprobado.

TRL 3. Prueba de concepto analítica y experimental de las funciones y / o características esenciales.

El inicio de la prueba de concepto para el desarrollo de productos de vacuna se describe a través de investigaciones limitadas, ya sea in vitro o in vivo en modelos animales.

1. Se dispone de estudios analíticos que respaldan el rendimiento previsto de los elementos de la tecnología;
2. Se han identificado y pronosticado las características / naturaleza y capacidad de desempeño del sistema básico;
3. Se han realizado experimentos de laboratorio in vitro; y
4. Se han realizado experimentos de laboratorio in vivo en modelos animales.

TRL 4. Validación de componente / subsistema en entorno de laboratorio.

Los componentes básicos de la tecnología están integrados, lo que demuestra que la tecnología funcionará en conjunto. Actualmente es de baja fidelidad (todavía es posible que se produzcan errores) en comparación con la tecnología original. Ejemplo de incorporación de equipamiento ad hoc en el Laboratorio.

La investigación de laboratorio con Buenas Prácticas de laboratorio (BPL) se lleva a cabo para definir las hipótesis e identificar los datos relevantes necesarios para la evaluación de la tecnología en diseños experimentales precisos. Estudios exploratorios y críticos de la tecnología para la integración efectiva en candidatos biológicos / vacunales (pH, adyuvante, estabilizador, conservante, tampón, método de administración, método de purificación propuesto, caracterización química y física, producción de metabolitos y



su excreción / eliminación, rango de dosis, prueba de provocación (para protección). La vacuna / candidato biológico se ha probado en animales modelo para observar los potenciales, los efectos biológicos, la seguridad, los efectos secundarios y la toxicidad. Se ha identificado un marcador para determinar el punto final de las pruebas clínicas y preclínicas.

1. Se ha creado un prototipo a escala de laboratorio;
2. Se ha creado un prototipo a escala de laboratorio de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) para material de prueba preclínico;
3. Se han identificado y revisado procesos "clave" para la producción en el laboratorio;
4. Se han completado la integración y el diseño e ingeniería de componentes de tecnología a escala de laboratorio (baja fidelidad);
5. Se ha determinado el perfil del producto objetivo (TPP), que comprende la administración de la sustancia, el contenido de la sustancia, la indicación, la dosis, el rango de dosis, el método de administración, los beneficios, los posibles efectos secundarios, el tipo de sustancia; y
6. Se ha descrito y definido la prueba preclínica inicial en forma de prueba de seguridad y eficacia de un candidato biológico / vacuna en modelos animales.

TRL 5. Validación de componente / subsistema en un entorno relevante.

Se lleva a cabo un período intensivo de estudios preclínicos y no clínicos mediante la participación de datos paramétricos y el análisis de un sistema validado y la producción a escala piloto de un candidato biológico o de vacuna. El resultado de la investigación muestra una prueba potencial apropiada, la producción propuesta cumplirá con la convención GMP a escala piloto, la identificación y prueba de concepto en los animales de prueba puede predecir las pruebas en humanos, a través de marcadores apropiados. Realice la prueba de toxicidad GLP en el animal de prueba, determine los marcadores para la predicción de la prueba clínica en humanos y la prueba de inmunogenicidad y potencial, así como PK y PD e inicio del estudio sobre la estabilidad de la sustancia.

1. Preparación para producción e instalaciones de GMP;
2. Se ha diseñado y llevado a cabo la producción de vacunas / biológicas a escala piloto;
3. La fórmula maestra de sustancias biológicas / de vacunas ha sido revisada por la garantía de calidad y ha cumplido con la convención de BPF;
4. Se han realizado pruebas preclínicas sobre la seguridad, inmunología biológica / actividades y eficacia de la sustancia GLP;
5. Se ha preparado y se ha elaborado un diseño para pruebas clínicas en humanos. registrado en la Agencia Nacional de Control de Alimentos y Medicamentos (Badan POM) según la prueba preclínica;
6. Se ha completado el diseño para la prueba de estabilidad y la prueba de estabilidad restrictiva.

TRL 6. Demostración de modelo o prototipo de sistema / subsistema en un entorno relevante.

La discusión previa al IND con Badan POM ha comenzado y los documentos se han preparado y enviado, la Fase 1 CT se ha realizado en un pequeño número de participantes y los sujetos son intensamente controlados y evaluados para detectar cualquier síntoma clínico.



Los datos sobre inmunogenicidad y / o farmacocinética y farmacodinámica están disponibles para la predicción de la fase 2 CT en humanos.

1. Se ha realizado una prueba clínica de fase 1 en un número limitado de seres humanos y se ha cumplido con los requisitos de seguridad y se ha demostrado el resultado esperado de inmunogenicidad y farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD); y

2. Datos sobre el resultado de la prueba clínica de la fase 1 que respalda la preparación del protocolo para la fase de la prueba clínica. El uso de medicamentos para estudios clínicos en seres humanos requiere del cumplimiento de los requisitos establecidos en la Resolución 8430 de 1993 "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud" y la Resolución 2378 de 2008 "Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos".

REQUERIMIENTOS INVIMA

Si la investigación que se encuentran proyectando corresponde a un estudio clínico, como lo define la Resolución 2378 de 2008: "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(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) 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" y teniendo en cuenta la definición establecida en la mencionada Resolución de Producto en Investigación/Medicamento: "Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado", deben presentar ante el Grupo de Investigación Clínica de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de este instituto el protocolo e investigación para ser evaluado previo a su inicio, según lo establecido en la resolución número 3823 de 1997 que determina:

"Artículo 6o. Los proyectos de investigación en medicamentos serán evaluados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA (...)"

Y la Resolución 2378 de 2008:

Artículo 4°. Registro de proyectos de investigación con medicamentos en seres humanos. Todo proyecto de investigación con medicamentos en seres humanos deberá registrarse ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima.

(..)



Artículo 5°. Aprobación de proyectos. No se podrán iniciar proyectos de investigación clínica con medicamentos en seres humanos, que no estén aprobados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima, o que no hayan obtenido visto bueno previo por parte de dicho Instituto.”

Por lo anterior, la evaluación de protocolos de investigación con medicamentos se realiza bajo las disposiciones específicas de la GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN Código: ASS-RSA-GU039 Versión: 05 del 18/02/2020 donde se indica:

“3. LINEAMIENTOS PARA LA EVALUACIÓN INICIAL DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN/MEDICAMENTOS: 3.1 Consideraciones para estudios fase I, II, III y IV Intervencionales: De acuerdo a las Resoluciones 2378 de 2008 y 3823 de 1997, los patrocinadores tienen la obligación de someter a aprobación por parte del Invima (Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos) los protocolos de investigación con medicamentos que se lleven cabo en Colombia Fase I, II, III y IV intervencionales los cuales son evaluados por el Grupo de Investigación Clínica...”

Así mismo, en la GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN código ASS-RSA-GU030 se encuentran disponibles los lineamientos puntuales para la presentación de protocolos de investigación con medicamentos. Cabe resaltar que la documentación regulatoria anteriormente mencionada relacionada con el proceso de investigación clínica en Colombia se encuentra disponible en la siguiente ruta: [www.invima.gov.co/ Medicamentos y productos biológicos / Biológicos y de Síntesis Química /Investigación](http://www.invima.gov.co/Medicamentos_y_productos_biológicos/Biológicos_y_de_Síntesis_Química/Investigación).

Todos los protocolos de investigación clínica deben ser presentados para su evaluación a través de la plataforma Protocolos en Línea. Adjunto enlace del video tutorial de cómo se pueden cargar los protocolos de investigación de estudios clínicos con medicamentos en seres humanos a través de nuestra plataforma Protocolos en Línea: <https://youtu.be/ERnKP9VSEms>

Además de lo estipulado en las guías citadas previamente, se debe presentar ante este instituto, el recibo de pago respectivo, correspondiente al código tarifario 4070 el cual podrá verificar en Manual Tarifario vigente en la página Web del Invima /Trámites y servicios/ Trámites Vigentes/Manual Tarifario vigente 2021.

Posteriormente se debe solicitar el radicado del trámite en la oficina virtual situada en la página web en el botón dispuesto para el Grupo de Investigación Clínica en donde se debe adjuntar el pantallazo con el número de intención generada por Protocolos en Línea, carta con los datos del representante legal de la institución solicitante que contenga Razón social, Nit, Número de cédula, correo electrónico, datos del investigador para notificación de información del trámite (Nombre, correo electrónico y teléfono). Una vez cuenten con el ID generado por la Oficina de atención al Ciudadano enviarlo al correo invimabpc@invima.gov.co indicando además la intención del protocolo.

Específicamente en cuanto los Estudios clínicos relacionados con la Covid-19, el Invima viene trabajando de la mano con el Ministerio de Salud y la Protección Social para buscar alternativas que permitan a través de la investigación clínica contar con datos que nos permitan evidenciar la seguridad y eficacia de posibles tratamientos para Covid-19, para lo cual se publicó la Resolución 730 del 07 de mayo del 2020 mediante la cual

se dictan disposiciones especiales para la participación en estudios clínicos de aquellas instituciones del país que no se encuentran certificadas en Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

Adicionalmente los centros de Investigación que no cuenten con certificación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) deben presentar los siguientes documentos:

Documento que acredite el respaldo o colaboración con una institución certificada con BPC.

Documento en el cual se detallen las actividades del protocolo de investigación clínica con medicamentos/productos a realizar por cada una de las Instituciones y su compromiso de reportar al INVIMA los eventos adversos y desviaciones asociadas a la terapia objeto de estudio, de acuerdo con la normativa vigente.

Documento que contenga la conformación del equipo de investigación, el cual deberá contar como mínimo con un investigador principal, profesional de la salud con especialidad en el área de estudio, con mínimo dos (2) años de experiencia soportada en investigación básica o ensayos clínicos. Cuando el investigador principal no cumpla con la formación o experiencia establecida, se podrá presentar un subinvestigador/investigador secundario como soporte del investigador principal para complementar los requisitos establecidos.

Constancia de capacitación en BPC, no mayor a tres (3) años, para los investigadores.

Documento que contenga la aprobación del Comité de Ética de la IPS certificada en BPC, de acuerdo con el formato que defina el INVIMA, incluyendo consentimiento y/o asentimiento informado, póliza de cobertura a los participantes y registro del estudio en base pública internacional.

Documento que dé cuenta del plan de gestión de riesgo para los pacientes, el personal médico y demás integrantes del equipo investigador; indicando los insumos a utilizar para la protección personal tanto para los pacientes como para los investigadores, suministro de medicamentos, y la atención prioritaria dentro de las IPS.

Manifestación de que cumple con la normativa expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social, aplicable en materia de investigación y relacionados con la emergencia sanitaria.

Los bacteriólogos que conformen el equipo investigador estarán exceptuados de contar con el entrenamiento de acuerdo con lineamientos establecidos por la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA). No obstante, deben cumplir con la normativa nacional para el transporte de muestras, cuando ésta aplique.

Los sujetos aleatorizados a estos estudios deben contar una prueba positiva (PCR) realizada por uno de los laboratorios aprobados para el diagnóstico por parte del Instituto Nacional de Salud.

Pago de tarifas.

El artículo 28 del Decreto Legislativo 538 de 2020, “Por el cual se adoptan medidas en el sector salud, para contener y mitigar la pandemia del COVID-19 y garantizar la prestación de los servicios de salud, en el marco del Estado de Emergencia Económica, Social y Ecológica”, estableció:

“...Artículo 28. Exenciones al cobro de tarifas para protocolos de investigación. Durante el término de la emergencia sanitaria declarada por el Ministerio de Salud y Protección Social, con ocasión de la pandemia derivada del Coronavirus COVID-19, se exonerará del pago de la tarifa los estudios para los protocolos de investigación que tengan por objeto apoyar estrategias de mitigación de la emergencia sanitaria presentada por el Coronavirus COVID-19, que involucren medicamentos, dispositivos médicos prototipo y reactivos para uso en investigación, así como sus enmiendas, siempre que la solicitud corresponda a iniciativas adelantadas por asociaciones científicas, universidades e instituciones prestadoras de servicios de salud del territorio nacional...”.

Se aclara que las solicitudes de aprobación de protocolos de investigación con medicamentos, que no provengan de las Instituciones incluidas en la citada norma, deberán realizar el pago normal, de acuerdo con la tarifa legal vigente, Código 4070 por valor de TRECE MILLONES TRECIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL NOVECIENTOS VEINTIOCHO PESOS M/CTE \$ 13.346.928.

Ensayos clínicos multinacionales.

En caso de que se presenten protocolos de investigación clínica de medicamentos respaldados o promovidos por la Organización Mundial de la Salud – OMS- u otras autoridades sanitarias, estos requieren ser aprobados por el INVIMA. Para el efecto, deben cumplir con lo señalado en la normativa vigente y aportar, además, la siguiente información:

Datos del protocolo de investigación: Título y Patrocinador.

Documento que acredite el respaldo o colaboración con una institución certificada con BPC.

Formato de importación de suministros en caso de que el medicamento en investigación/comparadores no esté disponible en el país o en la IPS en donde se realizará el estudio, y este sea suministrado por la OMS u otras autoridades sanitarias.

Carta de aprobación del Comité de ética para la Institución, consentimientos informados e Investigador.

Carta firmada por el representante legal donde se manifieste la intención de participación en el estudio y el número de sujetos a reclutar.

Carta firmada por el investigador principal en donde se comprometa a reportar eventos adversos y desviaciones siguiendo la normatividad vigente.

Solicitar la autorización de participación en el protocolo a través de la oficina de correspondencia del Invima.