ABECÉ
de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

1. ¿Qué es la bioequivalencia?

La bioequivalencia es una medida comparativa de biodisponibilidad que sirve para establecer de forma indirecta si un medicamento genérico es seguro y eficaz, tomando como referencia un medicamento que desarrolló los estudios clínicos, que muchas veces coincide con el innovador mundial.

2. ¿Qué es la biodisponibilidad?

La biodisponibilidad es una medida de la concentración de fármaco que alcanza la circulación general en un período determinado. Es una medida indirecta de la concentración del fármaco en el sitio de acción.

3. ¿Por qué se requiere evaluar bioequivalencia?

La bioequivalencia es una herramienta que permite evaluar dos productos farmacéuticos (generalmente el producto innovador versus un competidor o genérico), con el fin de establecer que son comparables al punto que sus efectos sean esencialmente los mismos.

4. ¿Cómo se determina cuál es el producto de la referencia?

El producto de referencia es un medicamento que desarrolló la investigación clínica y por lo tanto que demostró seguridad y eficacia, y en muchas ocasiones corresponde al innovador mundial.

5. ¿Qué pasa si el producto de referencia no se comercializa en el país?

Si se trata de un estudio in vivo y el producto de referencia no se encuentra disponible en el país, el interesado deberá importarlo de acuerdo al procedimiento que el Invima establezca.

6. ¿Cómo se construyó el Anexo técnico 1 "Guía de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) de productos farmacéuticos?

La guía de biodisponibilidad y bioequivalencia incluida en el anexo 1 es una traducción del documento oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability" Annex 7, WHO Technical Report Series 992, 2015, publicado en 2015.

7. ¿Cómo se establecieron los principios activos del anexo 2?

Los principios activos incluidos en el anexo 2, fueron determinados de acuerdo a conceptos previos de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos que aparecen en el acta 19 de 2012 y en el acta 10 de 2015). Para esta selección se tuvo en cuenta el riesgo sanitario de los productos como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF).

Vale la pena aclarar que el listado no es nuevo, simplemente se están desglosando los principios activos incluidos dentro de los grupos terapéuticos establecidos en acta 19 de 2002 y en acta 10 de 2015, para mayor claridad y transparencia.

¿Cuándo se espera que todos los productos del listado del anexo 2 cumplan con el requisito?

Los estudios se deben presentar de acuerdo a la fecha de renovación del producto, lo cual permitirá que la exigencia tenga gradualidad. Se estima que 20% de los productos actualmente en el mercado cumplirán el requisito cada año durante los próximos cinco años. Así, se espera que para el 2020 todos los productos del listado que ya estén en el mercado hayan presentado los estudios requeridos.

Proyección la presentación de los Estudios de Bioequivalencia al 2020

Año	Competidores	Innovadores	No. de registros totales	% total
2016	166	54	220	21,9
2017	151	56	207	20,6
2018	138	55	193	19,2
2019	161	42	203	20,2
2020	125	56	180	17,9
Total	**741**	**263**	**1003**	-

Fuente: Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

8. ¿Tiene Colombia suficientes centros para realizar estudios de bioequivalencia?

Si, considerando que además de los centros nacionales que alcancen la certificación, el INVIMA aceptará estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por el INVIMA, o en centros certificados y/o reconocidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y sus países miembros, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Departamento Federal de Canadá (Health Canada), la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), la Agencia Médica Suiza (Swiss Medic) y laAdministración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA) y los desarrollados en centros certificados por aquellas Agencias Sanitarias que certifique la Organización Panamericana de la Salud —OPS- como Agencias de Referencia Nacional nivel IV.

9. ¿Todos los productos genéricos deberán presentar estudios de bioequivalencia?

No, la resolución incluye un listado inicial para la realización de estudios de bioequivalencia, que el Invima actualizará periódicamente de acuerdo con criterios de riesgo sanitario.

10. ¿En qué momento del trámite de registro se deben presentar los estudios de bioequivalencia?

Los estudios de bioequivalencia deben ser presentados antes de la solicitud de registro nuevo o renovación de registro sanitario.

11. ¿Hay algún tipo de transitoriedad para la aplicación de la norma?

No. La norma es aplicable desde su entrada en vigencia. Sin embargo la Resolución 1124 de abril 6 de 2016 contempla un plazo de 18 meses para la presentación de estudios de bioequivalencia para productos nuevos y renovaciones que se presenten en los siguientes 6 meses a la expedición de la norma, es decir hasta octubre 6 de 2016. Si al final de ese período el interesado no radica el estudio correspondiente, el registro sanitario será cancelado.

12. ¿Qué tipos de estudios de bioequivalencia existen?

Existen diferentes formas de demostrar equivalencia terapéutica. La forma más usual es la realización de un estudio de bioequivalencia in vivo (es decir un estudio en humanos) en el cual se administra el producto de referencia y el de prueba a un grupo de voluntarios y se realiza una comparación de la concentración en sangre del fármaco de prueba frente al de la referencia.

Sin embargo, en ocasiones la bioequivalencia se puede demostrar por un método alternativo a la realización de estudios in vivo. Es decir, algunos medicamentos que cumplen unas condiciones particulares pueden demostrar bioequivalencia a través de estudios in-vitro.

13.. ¿Todos los estudios de bioequivalencia se deben realizar en humanos?

No. Por consideraciones éticas sólo se deben realizar estudios en humanos cuando no existan métodos alternativos. En este caso algunos medicamentos por las características del principio activo pueden demostrar equivalencia terapéutica a través de métodos in vitro, es decir a través de una bioexención.

14. ¿Qué es una bioxención?

El término boexención hace referencia a la demostración de bioequivalencia por un método alternativo a la realización de estudios in vivo. Es decir, que si cumple unas condiciones particulares un medicamento podría demostrar bioequivalencia a través de un perfil de disolución comparativo.

15. ¿Cuándo se puede optar a una bioxención?

Un medicamento puede optar a bioxención si:

- ✓ el principio activo demuestra que pertenece a los grupos I ó III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica(BCS).
- ✓ el principio activo no pertenece al listado de estrecho margen terapéutico.
- ✓ no contiene excipientes que puedan alterar el proceso de absorción del fármaco.

Hay que tener en cuenta las consideraciones establecidas en el anexo 1 de la resolución 1124 de abril 6 de 2016.

16. ¿Son suficientes las pruebas de disolución farmacopeicas para demostrar bioequivalencia?

Aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional (Ph.Int.) para control de calidad han sido diseñados para ser compatibles con los ensayos de disolución para bioexención, no cumplen todos los requisitos para la evaluación de la equivalencia de los productos de fuentes múltiples frente a los productos de referencia. Los ensayos de disolución para fines de control de calidad, incluyendo los descritos en otras farmacopeas, no se refieren a todas las condiciones de prueba necesarias para la evaluación de la equivalencia de productos de fuentes múltiples y no debe ser aplicado para este propósito.

Así mismo, con fines de demostrar bioequivalencia la validación de las metodologías analíticas usadas debe allegarse completa independientemente de si son o no farmacopeicas.

17. ¿Qué tipos de estudios deben presentar los productos de liberación modificada?

Los productos de liberación modificada deben presentar estudios de bioequivalencia in vivo frente al producto de la referencia, realizados en ayuno y en condiciones postprandiales. Los productos de liberación modificada no pueden optar a bioexención.

18. ¿Qué tipo de autorización debe tener una institución para realizar estudios de bioequivalencia?

Los centros que realicen estudios de bioequivalencia deben estar certificados para tal fin, por el Invima o por una de las agencia de referencia establecidas en la resolución 1124 de 2016, independientemente de que cuentes con certificación en Buenas Prácticas Clínicas o Buenas Prácticas de Laboratorio.

La resolución establece un período de transitoriedad para la certificación, por lo cual los centros que a la fecha se encuentren llevando a cabo estos estudios tienen un lapso de 18 meses para obtener la certificación.

19. ¿Los protocolos de investigación para realización de estudios de bioequivalencia necesitan aprobación por parte del Invima?

Si se trata de un estudio in vivo debe ser sometido a estudio por parte de la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora, previa aprobación por parte del comité de ética de una institución certificada. Los formatos, instructivos y tarifas están en el sitio web del Invima en la pestaña "Bioequivalencia".

Para los estudios de bioequivalencia in vitro no se requiere la presentación del protocolo.

20. ¿cuáles son los lineamientos para diseñar y desarrollar estudios de bioequivalencia?

Los lineamientos técnico-científicos se encuentran en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: "Guía de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos".

Documentos de interés

Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf

Bioanalytical Method Validation http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf

Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18848&Itemid=

Bioequivalence Recommendations for Specific Products: Active Ingredients Starting with 'A' http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075214.htm

Guideline on bioanalytical method validation http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf

Guideline on the investigation of bioequivalence http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation 5 of modified release dosage forms 6 (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140482.pdf

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm

Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf

Waiver of in vivo bio-equivalence studies for immediate release solid oral dosage forms containing certain active moieties/active ingredients based on a Biopharmaceutics Classification System http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/990121gd.pdf