



La salud
es de todos

Minsalud

Mesa de trabajo – Bioequivalencia 2019

Elaborado por: Grupo de apoyo a las Salas Especializadas
Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos



Circulares mesas de trabajo 2017-2018

- [Circular DG 100-0175-17](#) - Para los interesados que adelanten trámites de renovaciones para los medicamentos que requieran pruebas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y las instituciones que realicen estudios de BD y BE
- [Circular No. 1000-133-18](#) - Conclusiones mesa de trabajo Implementación de la resolución 1124 de 2016
- [Circular 100-0418-17](#) Indicaciones sobre la resolución 1124 de 2016

Sistema de clasificación Biofarmaceutica para los principios activos que deben presentar estudios de Bioequivalencia

- Sistema de clasificación biofarmacéutica para los principios activos que deben presentar estudios de bioequivalencia de acuerdo con el anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016
- Respuesta comentarios clasificación BCS

Centros visitados INVIMA

No.	Nombre del centro	Pais	Ciudad	NIT	Etapa	Resolución de Certificación
1	Clínica de la Costa Ltda.	Colombia	Barranquilla	800129856-5	Clínica/estadística	2017006690 del 20/02/2017
2	Centro DominguezLab SRL	Argentina	Paraná	30-71362010-2	Clínica/estadística y analítica	2017024998 del 16/06/2017
3	Centro de Reumatología y Ortopedia S.A.S.	Colombia	Barranquilla	800219886-2	Clínica/estadística	2017042619 del 10/10/2017
4	Universidad de Antioquia/Clínica CES	Colombia	Medellín	890980040-8 890982608-1	Clínica/estadística	2018015107 del 12/04/2018
5	CECIF/Clínica CES	Colombia	Sabaneta/Medellín	811011515-0 890982608-1	Clínica/estadística	2018024262 del 08/05/2018
6	CECIF	Colombia	Sabaneta	811011515-0	Analítica (bioanalítica y bioexención)	2018024262 del 08/05/2018
7	Corporación Hospitalaria Juan Ciudad Sede Hospital Universitario Barrios Unidos	Colombia	Bogotá	900210981-6	Clínica/estadística	2018024263 del 08/05/2018
8	Clínica Universidad de La Sabana/ Universidad de La Sabana	Colombia	Chía	832003167-3/ 860075558-1	Clínica/estadística	2018027981 del 05/07/2018
9	Absorption Systems Panamá Inc.	Panamá	Ciudad de Panamá	998418-535688	Analítica (bioexención)	Resolución de Negación: 2018030808 del 19/07/2018
10	Quasfar M&F S.A.	Colombia	Bogotá	830026911-9	Analítica (bioanalítica y bioexención)	20181164904 del 16/08/2018
11	E.S.E Hospital Regional de Duitama	Colombia	Duitama	891855438-4	Clínica/estadística	2018045048 del 18/10/2018

Requerimientos frecuentes estudios de BE

Perfiles de disolución

Tema	Descripción
PRUEBA DE SOLUBILIDAD	Presentar los resultados, en los términos establecidos en el numeral 10.1.1.1. de la Resolución 1124 de 2016 con la dosis mas alta del producto.
BIOEXENCIÓN CLASE III	Para optar a bioexención por el BCS, todos los excipientes en la formulación del producto propuesto debe ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación.
CONDICIONES DE REALIZACIÓN DE PERFILES	Allegar los perfiles de disolución con los datos completos a los tres pHs (1,2; 4,5; 6,8). Incluir la metodología y preparación de los medios de disolución respectivos
VALIDACIÓN	Allegar la validación de los perfiles de disolución completa para cada uno de los tres pHs (1,2; 4,5; 6,8), allegando los datos primarios y respuestas instrumentales (20%).
CALCULO DE F2	Allegar como se realiza el cálculo de similitud de los perfiles de disolución comparativos indicando el punto de tiempo utilizado. Un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de disolución se ha alcanzado en el producto de referencia (resolución 1124 de 2016 numeral 10.6).

Estudio in vivo:

Tema	Descripción
CERTIFICADOS DE CENTROS	Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
DECLARACIÓN FIRMADA	Allegar una declaración firmada que confirme que el producto test es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro. Considerando que el estudio fue realizado en 200x, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
CVL	Allegar los CVL de los países referidos donde se comercializa el producto test. Allegar los CVL de los país donde según su información se comercializa, porque al ser consultada la base de datos de dicha agencia no se evidencia aprobación
CERTIFICADO DE CALIDAD + PRUEBA DE POTENCIA	Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia utilizados en los perfiles de disolución. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
LOTE	Aclarar el tamaño del lote utilizado teniendo en cuenta el numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016, por cuanto al ser aprobado el estudio de bioequivalencia debe tener en cuenta que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.

Estudio in vivo:

Tema	Descripción
VALIDACIÓN	<p>Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).</p> <p>Aclarar las fecha de realización de la etapa analítica y la fecha de realización de la validación, tenga en cuenta que la validación debió ser realizada previo al análisis de las muestras.</p> <p>Allegar las secuencias cromatográficas de la validación de la metodología bioanalítica y las secuencias cromatográficas del análisis de las muestras del estudio de Bioequivalencia.</p> <p>Allegar los certificados de todos los estándares primarios utilizados para la realización de la validación de la metodología analítica y estudio.</p>
FORMATO DE PRESENTACIÓN	<p>Allegar el formulario ASS-RSA-FM079 Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, completamente diligenciado porque la información está incompleta.</p>

Estudio in vivo:

Tema	Descripción
RELACION COMERCIAL Y LEGAL	Explicar que relación existente entre los diferentes actores que participan en el desarrollo del estudio.
RESULTADOS	<ul style="list-style-type: none">- Allegar los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.- Allegar los resultados del análisis de varianza ANOVA que incluya la formulación, período, secuencia y factores dependientes de los sujetos de acuerdo con numeral 7.6 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016.

Requerimientos frecuentes protocolos de BE

Tema	Descripción
TAMAÑO DE MUESTRA	<ul style="list-style-type: none">- No allegan la fuente bibliográfica de donde se extrae el CV.- Utilizando la fórmula y el coeficiente de variación, el cálculo de determinación de tamaño de muestra no coincide.- Para moléculas de estrecho margen terapéutico en las fórmulas empleadas no se evidencia que se ajusten los rangos de aceptación.- No se contemplan los abandonos en la determinación del tamaño de muestra.

Tema	Descripción
<p>TAMAÑO DEL LOTE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Recuerde que lo establecido en la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.3.1. Producto farmacéutico multifuente, especifica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
<p>DISEÑO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Allegar información si van a contemplar re análisis, reinyecciones, reintegración de las muestras de los sujetos. En los estudios de bioequivalencia (BE), el reanálisis, la reinyección o la reintegración de las muestras por razones relacionadas con ajuste farmacocinético normalmente no son aceptables ya que esto puede afectar y sesgar los resultados de dicho estudio de acuerdo al numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016. - Incluir en el protocolo lo relacionado con la exclusión de datos, dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.2.3. - Contemplar un muestreo previo a la administración del medicamento (tiempo 0) Resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.4.5.

Tema	Descripción
FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA	<ul style="list-style-type: none"> - Allegar la formula cuali-cuantitativa del producto. Producto con el cual se realice el estudio debe ser idéntico al producto farmacéutico que se presente para el registro.
COMPENSACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe contemplar una remuneración para los participantes, teniendo en cuenta que se trata de un estudio en sujetos sanos que no presenta beneficios clínicos para los mismos. - El comité es quien determina la compensación dada a los participantes del estudio.
PÓLIZA	<ul style="list-style-type: none"> - Allegar la póliza de seguro vigente para el periodo de la realización del estudio. - La póliza debe ser exclusiva para el estudio de Bioequivalencia del protocolo presentado.
CONSENTIMIENTO INFORMADO	<p>Incluir en el consentimiento informado, no solo la responsabilidad del patrocinador sobre los eventos adversos durante la hospitalización sino también las posibles consecuencias o secuelas derivadas de la investigación.</p>
COMUNICACIÓN AL INVIMA	<p>Incluir en el protocolo del estudio que los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al Invima cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono y que esta comunicación debe suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el Invima.</p> <p>Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el párrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.</p>