

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.

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 la Administración 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 bioexención?

El término bioexención 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 bioexención?

Un medicamento puede optar a bioexención 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 cuenten 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>