

# Respuestas Mesa de Trabajo Bioequivalencia 2018

**Pregunta: Evaluar la exigencia de estudios de Bioequivalencia en la renovación para productos que llevan 20 años en el mercado, sin llamados a revisión de oficio. Considerando la importancia de la farmacovigilancia en la decisión.**

Rta: En la Resolución 1124 de 2016 Anexo técnico 1 Artículo 2 la norma es clara en indicar el ámbito de aplicación:

- Registros nuevos
- Tramites en renovación
- Modificaciones que afecten el comportamiento farmacocinético.

**Pregunta: Cuando se realiza una atención al usuario no se da respuesta concreta y puntual sobre la consulta y se solicita que el interesado haga su consulta por oficio al grupo.**

Rta: Existen situaciones o casos puntuales dentro de cada trámite que requiere realizar una revisión bibliográfica adicional o tomar una decisión en grupo, por lo que no se puede dar un concepto en una atención telefónica o en una atención al usuario, motivo por el cual se les solicita de la manera más formal la realización por escrito de su consulta, cuya respuesta siempre se ha realizado en los términos legales.

## **Pregunta: Se plantea la necesidad de realizar una reunión donde participen la agencia reguladora-laboratorios-centros certificados.**

Rta: La Dirección de Medicamentos y productos Biológicos realizará capacitaciones este año en las ciudades de Medellín, Cali, Cartagena y/o Barranquilla y Bogotá, donde participarán los Laboratorios y centros certificados. En dichas capacitaciones se tratarán algunos temas de interés para la presentación de estudios y para los centros que los realizan, como son: Estadística, Metrología, Validaciones, entre otros.

## **Pregunta: ¿Podríamos aprobar estudios realizados en centros que al momento de desarrollar el estudio no se encontraban aprobadas por las agencias descritas en la norma**

Respuesta: No se pueden tener como válidos los estudios presentados, por cuanto la exigencia de la Resolución 1124 de 2016 resulta de la solicitud de renovación o nuevo registro sanitario y no frente al momento de realización de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Por lo tanto, uno de los requisitos establecidos en la norma es que los estudios sean desarrollados en centros certificados por el Invima o en centros certificados y/o reconocidos por la EMA y sus países miembros, la FDA, Health Canada, la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), Swiss Medic y la TGA, así las cosas, si no se aportan los estudios bajo los términos establecidos, no podrán aceptarse dado que no se estaría dando cumplimiento a uno de los aspectos técnicos que señala la norma y en esos términos la valoración del estudio no puede ir más allá.

## Pregunta: ¿Los certificados de los centros deben ser apostillados y traducidos?

Rta: La evidencia de la certificación no se va a exigir apostillada, si con traducción oficial (idioma diferente a español o inglés), este puede ser en físico o el enlace oficial de consulta, donde sea posible verificar la fecha de la certificación.

Se recuerda que la prueba de este certificado es responsabilidad del interesado

# Pregunta: Un laboratorio titular de registro con certificación en Bioequivalencia en la fase analítica, podrá realizar bioanálisis o solamente ensayos de equivalencia in vitro.

Rta:

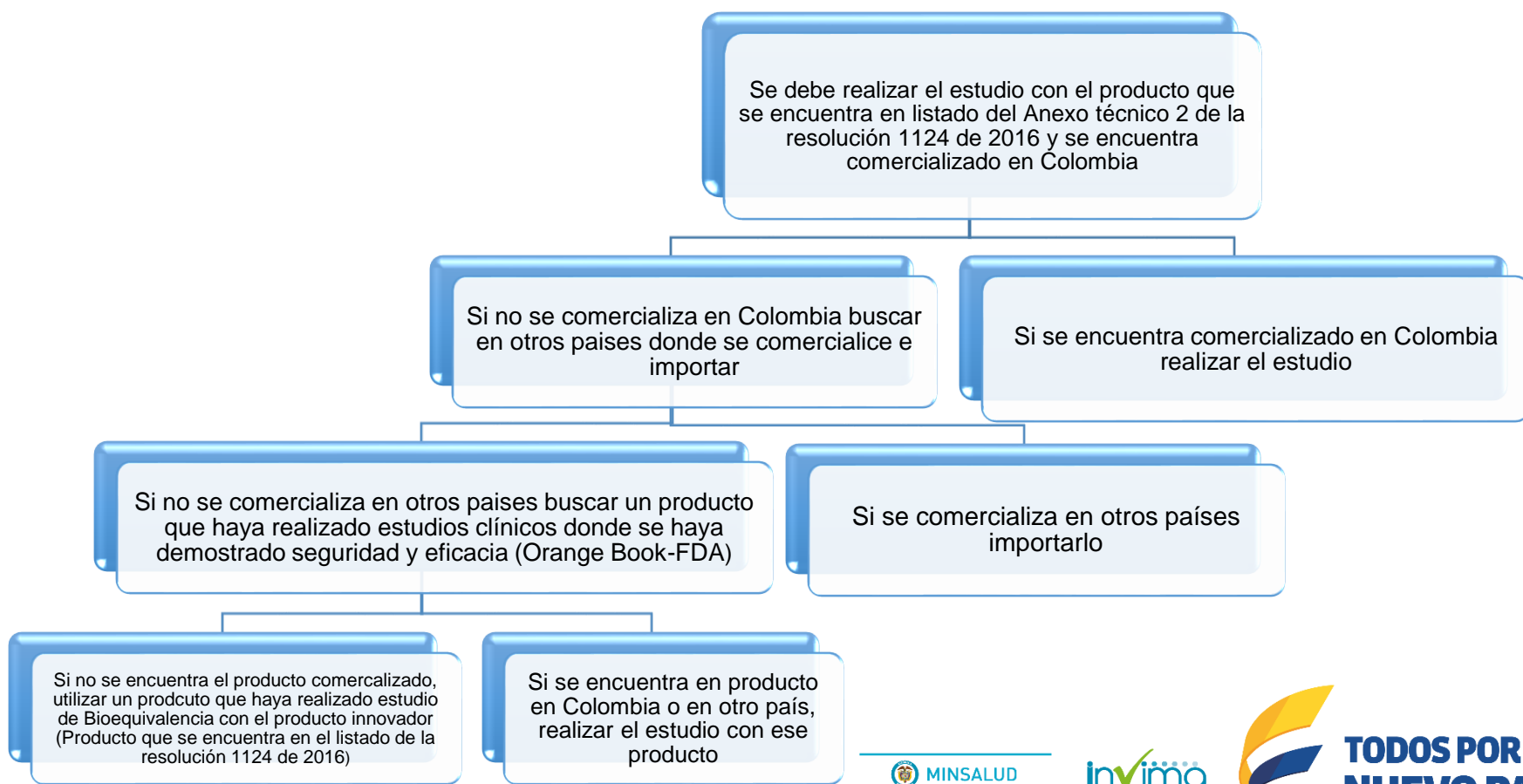
- La certificación será emitida conforme a la fase a realizar y que cumpla con los requerimientos.
- Fase clínica- estadística
- Fase analítica.
  - a) Bioexenciones
  - b) Bioanalítica

# Pregunta: Aclarar el requerimiento sobre el conflicto de interés en los estudios de Bioequivalencia.

Rta: Este requerimiento se va a verificar en las visitas de certificación .



# Pregunta: ¿Como proceder cuando el producto de referencia ya no se comercializa en el país?



## Pregunta: ¿Por qué se están solicitando los datos primarios en Excel?

Rta: Temporalmente, la presentación de estos datos va a ser opcional con la radicación inicial, sin embargo, de ser necesario para algunos casos estos podrán ser requeridos.

A futuro esto va a ser un exigencia para todos.

## Pregunta: ¿Por qué se hace la exigencia de la presentación de los cromatogramas en los estudios?

Rta: Se aclara que se debe allegar únicamente el 20% de los cromatogramas (validación-estudio), estos son el soporte de la respuesta instrumental del estudio y/o validación, el dato obtenido de estos nos permite realizar una trazabilidad de los resultados presentados en las tablas resumen y así corroborar la validez de los datos. La información allegada a través de ellos debe ser clara (legible) y completa (debe contener fecha y hora de inyección, identificación de la muestra, nombre del analito analizado, si es por HPLC-MS/MS el valor del ion precursor y ion producto, tipo de muestra, los parámetros de integración completos, tiempo retención, área, altura, entre otros).

## Pregunta: ¿Por qué se exigen las validaciones completas aun siendo Farmacopéica la técnica?

Rta: Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 10:

“Cabe señalar que aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional 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”.

## **Pregunta: Porque se cuestionan los tamaños de muestra en estudios diseñados bajo directrices de otras agencias como la FDA ?**

Rta: Dentro de la evaluación que se realiza al estudio, se contempla un ítem de la evaluación del tamaño muestral y la metodología utilizada para la determinación de la misma, por lo que la agencia debe cumplir con este parámetro evaluativo solicitando la explicación de la determinación si no es clara dentro de la información suministrada. Para los protocolos se evalúa que el tamaño de muestra sea suficientemente significativa para el tipo de estudio y para el tipo de molécula a evaluar, protegiendo la seguridad de los voluntarios que participarán en estos estudios.

Lo anterior de acuerdo a las normatividad vigente en Colombia

## Pregunta: Están requiriendo estudios in vivo para prueba de permeabilidad.

Rta: No se están exigiendo estudios in vivo, numeral 10.1.1.2

Los datos de biodisponibilidad (BD) absoluta o del estudio de balance de masa obtenidos de la literatura publicada pueden ser aceptados como prueba si se puede establecer claramente que los datos se obtuvieron de estudios diseñados adecuadamente. La perfusión intestinal in vivo en humanos es un método alternativo aceptable.

Y como datos de apoyo pueden ser proporcionados por los siguientes métodos de ensayo adicionales:

- a. perfusión intestinal in vivo o in situ utilizando modelos animales;
- b. permeación in vitro a través de una monocapa de células epiteliales cultivadas (por ejemplo, Caco-2) utilizando un método validado e IFAs con permeabilidades conocidas, aunque los datos de ninguno de los métodos (a) ni (b) se considerarían aceptables sobre una base independiente.

# Pregunta: Por qué exigen certificados de calidad del producto de referencia. Teniendo en cuenta que el certificado del producto referencia es casi imposible obtenerlo.

Rta: Se da claridad que el certificado del producto de referencia es el realizado por el centro para el desarrollo del estudio y no, el del fabricante de la referencia.

Resolución 1124 de 2016.

## - “Numeral 7.3.2 Elección del producto comparador:

Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del producto test y comparador antes de la realización de un estudio equivalencia .

- *El contenido del IFA (s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta.*
- *La diferencia entre dos productos comparados no debe ser mas de +/- 5%.”*

# **Pregunta: Cuales son los requisitos para las formas farmacéuticas de liberación prolongada que no tienen producto de referencia, ni evidencia propia de seguridad y eficacia.**

Rta: Estos productos deben demostrar seguridad y eficacia ya sea mediante estudios clínicos o siguiendo lineamientos internacionales para desarrollo de productos con nuevas liberaciones. Por ej:

EMA: Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms



**Pregunta: ¿Jurídicamente es posible que Invima ofrezca una alternativa de radicar respuesta a requerimientos de Bioequivalencia que han sido publicados en actas, aun cuando no se hayan emitido el auto?.**

Respuesta: Se establecerá la posibilidad de radicar respuesta al requerimiento del acta, si no se ha generado el auto desde registros sanitarios, solo por una vez, si se evidencia radicados adicionales solo se evaluarán una vez se haya tomado la decisión final sobre el registro sanitario. Estos lineamientos se generaran en una circular.

# GRACIAS

