

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

Denominación del proyecto normativo: "Por la cual se establece la guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y se dictan otras disposiciones"

Periodo de consulta: 27 de Noviembre - 07 de Diciembre de 2015

Fecha de elaboración: 2016-01-15

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
1	<p>Considerando</p> <p>Que la Sala Especializada mediante conceptos del acta 19 de 2002 numeral 2.3.13 y Acta 10 de 2015 numeral 3.11.1 recomendó las formas farmacéuticas, grupos terapéuticos y principios activos que deben presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.</p>	<p>Se recomienda incluir en los considerandos el Acta 05 de 2014 numeral 3.11.1., que dice:</p> <p>"Adicionalmente, la Sala aclara que las formas farmacéuticas y los grupos de fármacos mencionados en el Acta No. 19 de 2002, numeral 2.3.13. Deberán seguir presentando los correspondientes estudios farmacocinéticos."</p>	AFIDRO	Se acepta el comentario se incluye el acta 05 de 2014 en el considerando
2	<p>Artículo 1. Objeto. La presente Resolución tiene por objeto establecer la Guía de Presentación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) así como los requisitos que deben acoger las instituciones interesadas en desarrollar los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y, definir los medicamentos que serán objeto de presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).</p>	<p>El objeto define los medicamentos que serán objeto de presentación de estudios de BD y BE, sin embargo recomendamos establecer también las formas farmacéuticas, el sustento de esta sugerencia es que al final del anexo 2 se establecen las formas farmacéuticas que deben presentar estudios de BE.</p>	AFIDRO	La palabra medicamento incluye el término "forma farmacéutica", precisamente por eso no se usó "principio activo" y el anexo 2 específica para cuáles formas farmacéuticas se exigirán estudios de BE, por lo tanto no es necesario.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
3	<p>Artículo 2. Ámbito de aplicación. La presente resolución se aplica a las Instituciones que realicen estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE); a los productos de síntesis química que contengan al menos uno de los principios activos señalados en el anexo técnico 2 que hace parte integral de la presente resolución, y estén en trámite de renovación o presenten solicitudes de registro sanitario nuevo, renovaciones o modificaciones que puedan afectar el comportamiento farmacocinético.</p>	<p>Se recomienda incluir a los titulares de los registros sanitarios en el ámbito de aplicación, para dar claridad a quienes les aplica la norma.</p> <p>Finalmente, sugerimos que lo resaltado en amarillo quede de la siguiente forma: “renovaciones y/o modificaciones que puedan afectar el comportamiento farmacocinético”.</p> <p>En cuanto se puede interpretar que solo si afecta el comportamiento farmacocinética se deba anexar los estudios. ¿Qué pasa si no se he presentado previamente al momento del trámite de la renovación y posterior a la entrada en vigencia de la resolución?.</p>	AFIDRO	<p>Teniendo en cuenta el comentario se revisa el artículo 2 y se modifica con el fin de encerrar a todos las partes involucradas con el medicamento, incluyendo a los titulares de los registros:</p> <p>Artículo 2. Ámbito de aplicación. La presente resolución se aplica a las Instituciones que realicen estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y a los medicamentos de síntesis química que contengan al menos uno de los principios activos señalados en el anexo técnico 2 que hace parte integral de la presente resolución y estén en trámite de renovación o presenten solicitudes de registro sanitario nuevo, renovaciones y/o modificaciones que puedan afectar el comportamiento farmacocinético.</p>
4	<p>Parágrafo. El contenido de la presente resolución no aplica para medicamentos de origen biológico tales como vacunas, sueros de origen animal, productos derivados de la sangre humana y de plasma y productos fabricados por biotecnología, así como productos complejos no biológicos.</p>	<p>Recomendamos definir el concepto de “producto complejo no biológico”, por cuanto en la normatividad nacional no se define.</p>	AFIDRO	<p>Se acepta el comentario y para evitar confusiones y malas interpretaciones se elimina el texto “así como productos complejos no biológicos”.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
5	<p>Capítulo II</p> <p>Artículo 5. Aceptación Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Se aceptarán estudios de BD y BE desarrollados en centros certificados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – 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 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México (COFEPRIS).</p>	<p>¿Cómo se va a demostrar que el estudio realizado en el exterior, se realizó en un centro certificado o reconocido por las autoridades de referencia que se citan?. Teniendo que la gran mayoría de las autoridades de referencia citadas en este artículo emiten un certificado específico para BD y BE, sino que emiten un certificado de Buenas Prácticas Clínicas.</p> <p>Recomendamos ser específico en cuanto a qué documento deberá ser presentado para demostrar que el centro es certificado.</p> <p>Recomendamos tener en cuenta los países de referencia citados en el 677, por lo tanto faltaría incluir Japón, Suiza, MHRA y Australia como país con acuerdos de reconocimiento mutuo.</p> <p>¿Cómo se realizaría la certificación para países localizados en el exterior que no cuenten con certificación/ reconocimiento de alguna agencia de referencia?</p>		<p>No todos los países de referencia certifican centros de bioequivalencia, pero todos los países tienen mecanismos para verificar que los estudios sean realizados de acuerdo a los principios de buenas prácticas.</p> <p>Para garantizar que el estudio esté desarrollado en centros certificados y/o reconocidos, el Invima utilizará diferentes mecanismos (canales de comunicación directos, certificados expedidos por las agencias de referencia y publicaciones en sus sitios web de listado de instituciones reconocidas). No es posible especificar qué tipo de documento se aceptará porque cada agencia maneja el tema de una forma diferente.</p> <p>Se acepta la inclusión de los países de referencia sugeridos: Japón, Suiza, y Australia. La agencia británica (MHRA) hace parte de las agencias de la Unión Europea por lo cual ya está incluida. De esta manera, el texto del artículo quedaría así:</p> <p>Artículo 5. Aceptación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Se aceptarán 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).</p> <p>Parágrafo. Se aceptarán estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por aquellas Agencias Sanitarias que certifique la Organización Panamericana de la Salud –OPS– como Agencias de Referencia Nacional nivel IV.</p> <p>La certificación de instituciones localizadas en el exterior se realizará mediante un procedimiento similar al establecido para certificar en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), de acuerdo al procedimiento que establezca el INVIMA para tal efecto, dispuesto en el artículo 14 de la Resolución.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
6	<p>Artículo 9. Comunicación de resultados de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). 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. Esta comunicación deberá suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA.</p>	<p>¿Cuáles son los términos para comunicar el resultado sea positivo o negativo?</p> <p>Se sugiere especificar que sólo aplique para estudios in vivo.</p>	AFIDRO	<p>Se acepta la inclusión de un término para su presentación. El artículo quedaría de la siguiente manera:</p> <p><i>“Comunicación de resultados de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). 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 del mes calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono. Esta comunicación deberá suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA.</i></p> <p>No procede la sugerencia toda vez que no es conveniente. Es importante que se comuniquen resultados de los estudios in vivo e in vitro.</p>
7	<p>Artículo 10. Responsabilidad respecto a la participación de voluntarios en los estudios. El patrocinador es responsable de garantizar la seguridad del voluntario que se encuentre participando en el estudio, dentro de los términos establecidos por la Resolución 8430 de 1993 o la norma que la modifique o sustituya.</p>	<p>Verificar interpretación de la palabra “garantizar”. El patrocinador puede garantizar el cumplimiento de la legislación, y deberá tomar las medidas necesarias para velar por la seguridad del paciente</p>	AFIDRO	<p>Como lo propone la norma es una obligación, que no sería opcional para el patrocinador garantizar la seguridad de los voluntarios/pacientes involucrados en el estudio y cumplir con las normas que para tal fin se encuentren vigentes.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
8	<p>Artículo 11. Listado de principios activos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE). Los principios activos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) son los señalados en el anexo técnico 2, el cual se adopta en la presente resolución.</p>	<p>Consideramos importante incluir todos los principios activos de los grupos farmacológicos establecidos en el Acta 10 de 2002: Antiepilépticos y litio, inmunosupresores, digitálicos y otros inotrópicos, teofilina y sus sales, antiarrítmicos, anticoagulantes, antineoplásicos, anti parkinsonianos.</p> <p>En cuanto faltan algunos antiretrovirales, antineoplásicos y medicamentos para la diabetes estos últimos ya conceptuó la comisión revisora la necesidad de realizar estudios de BD y BE (Acta 20 de 1998, Numeral 2.5.1).</p>	AFIDRO	<p>De acuerdo. Se incluyeron todos los principios activos pertenecientes a los grupos terapéuticos establecidos en Acta 19 de 2002 que aparecen en normas farmacológicas.</p> <p>Esto ocasiono que el listado inicialmente propuesto de 85 PA pasara a 90</p> <p>Con respecto a los antirretrovirales por el momento se mantienen únicamente aquellos incluidos en acta 10 de 2015, ya que el grupo terapéutico no aparece dentro de los contemplados en Acta 19 de 2002.</p> <p>Se incluyeron todos los antineoplásicos en el Anexo 2 (productos con registro sanitario vigentes y al menos un principio activo)</p>
9	<p>Artículo 12. Productos comparadores de referencia. Los comparadores de referencia son los que se encuentran establecidos en el anexo técnico 2 que hace parte integral de la presente resolución.</p>	<p>Recomendamos incluir los medicamentos comparadores cuando los medicamentos tienen más un principio activo y uno de ellos está en el listado (sic) del Anexo 2.</p>	AFIDRO	<p>Cuando uno de los principios activos de un medicamento esté en el listado, se entiende que dicho producto debe presentar estudio de bioequivalencia. No se mencionan específicamente las asociaciones porque día a día aparecen nuevas combinaciones y el listado se desactualizaría casi que inmediatamente.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
10	<p>Artículo 13. Revisión y Actualización del principios activos que deben presentar es Bioequivalencia (BE) y comparadores de Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, actualizará de forma el listado de principios activos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) y comparadores referencias dispuestos en el anexo técnico parte integral de la presente resolución, de la evaluación del nivel del riesgo sanitario</p>	<p>Se sugiere establecer un mecanismo para proponer inclusiones, sugerir y argumentar porque un medicamento necesita ser incluido en el listado.</p> <p>Se sugiere que el listado de medicamentos también este alineado con el sistema de clasificación biofarmacéutica.</p> <p>Ante la constante evolución y avance científico, recomendamos tener en cuenta el listado de medicamentos esenciales a los que se les exige BE por parte de la OMS actualizado en el 2006 (anexo 8) y listado de países de referencia en la región.</p>	AFIDRO	<p>El listado se actualizará por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) de acuerdo con criterios de riesgo sanitario y teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF).</p> <p>En la evaluación de los estudios de BE, particularmente en el tema de las bioequivalencias, se tiene en cuenta el sistema de clasificación biofarmacéutica.</p> <p>En relación al listado de principios activos incluidos en el anexo 2, este recoge el trabajo de más de una década del Ministerio de Salud, del INVIMA y especialmente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora del INVIMA, en identificar los principios activos de alto riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF. Adicionalmente, en la construcción del listado se revisaron los criterios y los listados de las agencias de diferentes países que son referentes en el tema de BE.</p>
11		<p>El listado del anexo técnico 2 No incluye antibióticos (especialmente los Carbapenémicos), Anti fúngicos, medicamentos para el manejo de diabetes, antipsicóticos, medicamentos cardiovasculares, medicamentos oncológicos.</p> <p>El listado se actualizara de forma gradual, recomendamos mantener el lineamiento del artículo 9 de la Resolución 1400. Que establece "Que el INVIMA actualizará cada 2 años el listado de medicamentos que requieren estudios de BD y BE o estudios clínicos previo concepto de la comisión revisora.</p>	AFIDRO	<p>El listado se actualizará de forma gradual, tal y como lo recomendó Redparf por lo tanto no se incluyeron todos los grupos terapéuticos mencionados (antibióticos, antifúngicos, medicamentos para el manejo de diabetes, antipsicóticos, medicamentos cardiovasculares). Los medicamentos antineoplásicos sí están contemplados dentro de la exigencia.</p> <p>No es conveniente establecer un plazo puntual como el propuesto, ya que se crearía una camisa de fuerza que puede generar problemas innecesarios.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
12	<p>Artículo 14. Certificación de instituciones en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Las instituciones donde se realicen estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán contar con el certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), previo cumplimiento de los requisitos exigidos en la presente resolución, especialmente los señalados en el anexo técnico 3, el cual se adopta en la presente resolución. Dicha certificación deberá ser solicitada ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, de acuerdo al procedimiento que para el efecto establezca el mencionado Instituto.</p>	<p>Se sugiere especificar que aplica solo para centros o instituciones locales o aquellos localizados en el exterior que no cuenten con certificación/reconocimiento emitida por una agencia de referencia.</p>	AFIDRO	<p>No es necesario. El artículo 5 del capítulo II establece una serie de agencias de referencia cuyos centros certificados o reconocidos serán aceptados por Invima sin una visita adicional e indica que para los demás se deberá solicitar certificación de Invima.</p>
13	<p>Capítulo V Disposiciones finales</p> <p>Artículo 18. Transitorio. Las instituciones en Colombia que a la entrada en vigencia de la presente resolución se encuentren realizando estudios de Biodisponibilidad (BD) y</p>	<p>Teniendo en cuenta que el objeto y ámbito de aplicación de esta resolución, sugerimos incluir un artículo que expresamente establezca que el concepto de BD o BE emitido por el INVIMA no podrá ser usado con fines promocionales o incluido en las etiquetas, rótulos, y empaque del producto.</p>	AFIDRO	<p>Las disposiciones relacionadas con artes de material de envase y empaque continuarán siendo las establecidas en artículos 72 y 74 del Decreto 677/95, los cuales no contemplan dentro de sus textos frases o alusiones publicitarias; por lo tanto tampoco por parte de la agencia sanitaria se contempla la posibilidad de autorizar que el concepto de BD o BE sea usado con fines promocionales en las etiquetas, lo anterior implicaría modificar el Decreto 677 de 1995.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
14	<p>Bioequivalencia (BE) tienen un plazo hasta de un (1) año contados a partir de la fecha de entrada en vigencia de la presente resolución, para obtener la certificación en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).</p>	<p>Mientras los centros obtienen esta certificación, podrían continuar la realización de estos estudios, siempre y cuando su certificación de BPC se mantenga vigente.</p> <p>Igualmente se sugiere incluir transitoriedad respecto a renovaciones o modificaciones con cambios farmacocinéticos que se encuentren en trámite en el momento de emisión de la norma, puesto que podría impactar el suministro de productos actualmente en el mercado.</p>	AFIDRO	<p>No aplica. Las certificaciones de BPC y de BE son independientes. Sin embargo se contempla un período de 1 año para que los centros que realizan BE en el país soliciten la visita de verificación. Durante ese año, los centros pueden continuar realizando los estudios en las condiciones en que lo han venido haciendo hasta ahora</p> <p>Se ha incluido transitoriedad de un año para la presentación de los estudios, para aquellos titulares de registro sanitarios cuya renovación sea tramitada dentro de los seis meses siguientes a la entrada en vigencia de la presente resolución y para aquellas solicitudes de registro sanitario nuevo que se tramiten dentro de los seis meses siguientes a la entrada en vigencia de la presente resolución</p>
15	<p>Anexo 1.</p> <p style="padding-left: 20px;">1. Introducción</p> <p>(...)</p> <p>La OMS recomienda que las autoridades reguladoras exijan la documentación de un producto farmacéutico multifuente para cumplir con lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Buenas Prácticas de Manufactura -Especificaciones de control de calidad -Intercambiabilidad del producto farmacéutico. 	<p>Sigue figurando el termino intercambiabilidad (sic) en la guía, término que al ser usado podrá generar una tercera de categoría de medicamentos. Por lo tanto sugerimos que sea eliminado.</p>	AFIDRO	<p>Si bien es cierto la guía no va a hacer alusión directa a la palabra intercambiabilidad para evitar que se genere la idea de que existen medicamentos de calidad y otros no, en este caso no se puede eliminar el término porque se están citando las recomendaciones establecidas por la OMS para agencias reguladoras sobre productos multifuente.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
16	Los productos farmacéuticos multifuentes tienen que cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad requeridos para el producto innovador (de referencia). Además, debe existir evidencia razonable de que el producto multifuente es terapéuticamente equivalente e intercambiable con el producto de referencia. Para algunas clases de productos, entre ellos las soluciones parenterales acuosas, la bioequivalencia se puede garantizar adecuadamente por la evaluación de la composición, la implementación de las BPM y la evidencia del cumplimiento de las especificaciones apropiadas, incluidas las de la farmacopea. Para una amplia gama de productos farmacéuticos los conceptos y enfoques cubiertos por estas directrices permitirán decidir si un producto multifuente puede ser aprobado.	Sigue figurando el término intercambiable en la guía, término que al ser usado podrá generar una tercera de categoría de medicamentos. Por lo tanto sugerimos que sea eliminado.	AFIDRO	El proyecto de resolución que surtió el proceso de consulta pública no tiene el texto referido en este comentario.
17	2. Glosario Productos farmacéuticos intercambiables. Un producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y pueden ser intercambiados en la práctica clínica.	Sigue figurando el término intercambiable en la guía, término que al ser usado podrá generar una tercera de categoría de medicamentos. Por lo tanto sugerimos que sea eliminado.	AFIDRO	El proyecto de resolución que surtió el proceso de consulta pública no tiene el texto referido en este comentario.
18	Productos farmacéuticos multifuentes Los productos farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden no ser terapéuticamente equivalentes, los productos farmacéuticos de origen múltiple que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables.	Sigue figurando el término intercambiable en la guía, término que al ser usado podrá generar una tercera de categoría de medicamentos. Por lo tanto sugerimos que sea eliminado.	AFIDRO	El proyecto de resolución que surtió el proceso de consulta pública no tiene el segundo inciso del texto referido en este comentario.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
19	<p>3. Documentación de equivalencia para autorización de comercialización</p> <p>Los productos farmacéuticos de origen múltiple deben demostrar directa o indirectamente, ser terapéuticamente equivalente al producto de comparación si se han de considerar intercambiables</p>	<p>Los productos farmacéuticos de origen múltiple deben demostrar directa o indirectamente, ser terapéuticamente equivalente al producto de comparación si se han de considerar intercambiables.</p>	AFIDRO	<p>El proyecto de resolución que surtió el proceso de consulta pública no tiene el texto referido en este comentario, en la última parte del párrafo.</p>
20	<p>Anexo II</p>	<p>Considero que se debe hacer una corrección en el Anexo II (Página 55) ya que deben cambiar la palabra Bioequivalencia por Biodisponibilidad en el siguiente texto ya que estos requisitos deben ser sólo de biodisponibilidad y así está contemplado hasta ahora... Ejemplo: si yo pretendo registrar una forma farmacéutica de liberación programada de un principio activo cualquiera, se le exige un estudio de Biodisponibilidad para que demuestre que alcanza los niveles sanguíneos adecuados por las horas que se haya diseñado; pero esto no tiene que ser comparativo. Hasta la fecha esta exigencia es de Biodisponibilidad exclusivamente dado que puede no existir un comparador y ser mi producto el primero en alguna de las formas farmacéuticas acá mencionadas.</p>	LA SANTE	<p>El objetivo de evaluar bioequivalencia es demostrar de forma indirecta que un producto es seguro y eficaz.</p> <p>Si el producto es el primero en el mercado y no existe un comparador para hacer el estudio de bioequivalencia, se debe demostrar seguridad y eficacia a través de un estudio clínico. .</p> <p>Se han presentado casos que han sido objeto de estudio por parte de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, dando lugar a la evaluación de estos casos en particular</p> <p>Por lo anterior el anexo II (página 55) se mantiene igual.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
20	Anexo III	Con respecto a las certificaciones de las instituciones, me surge una duda con respecto a las instituciones que están certificadas en Buenas Prácticas Clínicas, ¿estas instituciones podrían ejecutar estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad o necesitaría de estar en capacidad de la certificación de Buenas Prácticas de Bioequivalencia? ¿La institución debería tener las tres certificaciones: BPL, BPC y BPBe?	HUMAN BIOCIENCE	<p>Dado que la realización de estudios de BE tiene características diferentes a la de otros estudios clínicos (p.ej el estudio se hace en su mayoría con voluntarios sanos, se evalúa el comportamiento de medicamentos cuyos principios activos ya demostraron seguridad y eficacia y se administra convencionalmente una sola dosis, etc), se hace necesario contar con una herramienta diferente pero complementaria a las establecidas en las BPC y BPL. Así, las tres certificaciones (BPL, BPC y BE) son independientes. Un centro no tendría contar con las tres certificaciones para realizar estudios de bioequivalencia y solo tendrá que cumplir con el certificado de BE.</p> <p>La certificación en BE reduce las barreras de entrada para los centros que realizan estos estudios, ya que al ser específica no incluye requerimientos adicionales e innecesarios para la realización de los mismos</p>
21	Hoja no 3 Artículo 6. <i>Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).</i> Todo estudio in vivo que se vaya a desarrollar en Colombia para cumplir con lo dispuesto en la presente resolución, debe ser aprobado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, Previo concepto del Comité de Ética en Investigación de la organización responsable y de la Sala	<p>Toda solicitud de un EBE o EBD va acompañado de una fecha de entrega, presiones para solicitar el Registro, etc.</p> <p>Un Estudio clásico clínico corto PK demora ente 4 y 6 meses. Hay tiempo añadido a la aprobación del comité de bioética. Qué tiempo demoraría en aprobar el protocolo, previamente aprobado por el comité de bioética la sala especializada de los medicamentos??</p>	CECIF	<p>Los tiempos siguen siendo los establecidos para la evaluación de protocolos de investigación. No se ha considerado un procedimiento especial para el estudio de los protocolos de BE ni de las enmiendas. Se tiene que dar respuesta con el procedimiento de aprobación de protocolos</p>
22	Parágrafo 1. Cualquier cambio (enmienda) en el estudio inicialmente presentado, debe ser previamente autorizado por el Comité de Ética en Investigación	En qué tiempo el INVIMA analizaría una enmienda. del protocolo ?	CECIF	

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
23	<p>7.1.1. Diseños alternativos para estudios en pacientes Para IFAs que son muy potentes o muy tóxicos para ser administrados en la mayor concentración a voluntarios sanos (por ejemplo, debido al potencial de producir eventos adversos graves o debido a que el ensayo requiere una dosis alta), se recomienda que el estudio se lleve a cabo utilizando el IFA en una concentración menor en voluntarios sanos.</p>	<p>Hasta ahora sabemos que un EBE se realiza con la mayor dosificación y si esta lo es y se respeta la proporcionalidad y los aspectos tecnológicos de las dosis más bajas estas se puede considerar bioequivalentes también.</p> <p>Pero al revés es muy difícil asegurar que no se aumente la compresión y otros factores de tecnología farmacéutica.</p>	CECIF	<p>Se debe revisar caso a caso, en general en la mayoría de estudios se realiza el estudio in vivo para la concentración mayor y se aceptan bioexenciones para dosis menores, pero si se trata de IFAs muy tóxicos y las características farmacocinéticas lo permiten se podría realizar el estudio con la concentración menor.</p> <p>Agencias como FDA contemplan esa posibilidad y la OMS también lo permite en casos particulares.</p>
24	<p>7.2.2. Abandonos y retiros Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que en la pre-dosificación exhiban concentraciones superiores al 5% de la correspondiente C_{max} deben excluirse del análisis estadístico. Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que exhiban concentraciones pre-dosis igual o menor que 5% de la correspondiente C_{max} deben ser incluidos en el análisis estadístico sin corrección.</p>	<p>Con la redacción no permite una interpretación clara.</p> <p>Pero suponiendo que los valores del 5% por arriba no se tengan en cuenta, debía decir que ningún valor más bajo del 5 % debería ser incluido.</p>	CECIF	<p>El párrafo se refiere a que no se pueden incluir en el análisis los datos cuya concentración a tiempo cero estén por encima del 5% de la C_{max}, porque el tiempo de lavado fue insuficiente.</p>
25	<p>7.2.3. Exclusión de datos No se recomienda la repetición del análisis de las muestras de los sujetos.</p>	<p>En las guías de biovalidación la FDA, permiten si una corrida de estándares en plasma de menor medio y valor alto no cumplen todos los datos de la corrida deben ser rechazados.</p>	CECIF	<p>En general no se recomienda re-análisis de muestras, menos aún si no se establecen las posibles causas en el protocolo.</p>
26	<p>7.2.4. Selección de los sujetos índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg / m².</p>	<p>Los valores de 25 a 30 IMC, SE CONSIDERA SOBREPESO, no lo aconsejamos solo como casos excepcionales por escasez de voluntarios, pacientes, etc.</p>	CECIF	<p>Este es el lineamiento de OMS pero es el responsable del diseño del estudio quien decide si es conveniente estrechar esos límites.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
27	Los voluntarios deben ser examinados mediante pruebas de laboratorio estándar, historia clínica y un examen físico. Si es necesario, investigaciones médicas especiales pueden llevarse a cabo antes y durante los estudios, en función de la farmacología del IFA que está siendo investigado,	Debe aclararse que a criterio médico.	CECIF	En el diseño y desarrollo del estudio debe participar personal médico calificado y experimentado con la capacidad de decidir qué tipo de pruebas clínicas deben realizarse a los voluntarios antes de empezar el estudio. El comité de ética determina si las pruebas establecidas en el protocolo son suficientes o no.
28	La capacidad de los voluntarios para entender y cumplir con el protocolo de estudio tiene que ser evaluada.	Esto se hace subjetivamente preguntando en la charla informativa su nivel escolar, donde estudia trabaja, etc. pero no se documenta. Sería necesario hacerlo ??????. Mi opinión: hay que dejárselo al criterio del Investigador principal responsable de todo el proceso.	CECIF	El protocolo de investigación debe contener el mecanismo para establecer que los sujetos conocen y entienden a qué tipo de estudio van a someterse, por eso el protocolo debe ser diseñado y evaluado por personal idóneo.
29	Los sujetos que están siendo o han sido previamente tratados por problemas gastrointestinales o trastornos convulsivos, depresivos o hepáticos, y en los que existe un riesgo de una recurrencia durante el período de estudio, deben ser excluidos.	Esto debe ser a criterio médico. Puede que haga mucho tiempo de haber adquirido el padecimiento y los exámenes Clínicos den correctos, etc. sic	CECIF	Se recomienda evitar trabajar con sujetos que tienen ese tipo de trastornos por seguridad del voluntario/paciente y para evitar introducir variabilidad adicional en los resultados.
30	7.3.2. Elección del producto de comparación Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del producto multifuente y del producto de referencia antes de la realización de un estudio de equivalencia.	No debe recomendarse, sino exigir que se haga porque no debe someterse por BPC a personas a un Estudio clínico sin tener la certeza de que el producto es muy probable de que sea efectivo. Y el Estudio sea un éxito.	CECIF	El patrocinador y el responsable del diseño del estudio deciden si realizan un estudio farmacéutico previo al estudio in vivo, pero la realización de esta evaluación previa tampoco es garantía de que el producto resulte bioequivalente en el estudio clínico.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
31	Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del producto multifuente y del producto de referencia antes de la realización de un estudio de equivalencia. El contenido del IFA(s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre dos productos comparados no debe ser más de $\pm 5\%$. Si debido a la falta de disponibilidad de los distintos lotes del producto de comparación, no es posible encontrar lotes con potencias de $\pm 5\%$ de diferencia, puede ser necesaria la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia (BE).	Esto conlleva que hay que evaluar también el Innovador para conocer si la concentración entre ella y el candidato a genérico no es mayor al 5%. Aunque está implícito se debe aclarar en el texto	CECIF	En el caso de la evaluación de la potencia el texto establece que la diferencia <u>no debe</u> superar el 5%, por lo que la única forma de establecer el cumplimiento de este parámetro obligatorio sería la realización de la prueba.
32	7.4.1. Selección de la concentración Cuando existen dificultades analíticas se puede emplear más de una unidad de dosificación.	¿También, es posible utilizar más de una unidad en Estudios de Bioequivalencia in vitro?	CECIF	Se refiere a estudios in vivo. En un estudio in vitro no va a haber problema a la hora de cuantificar a no ser que la técnica analítica no sea la más apropiada.
33	Se restringe el consumo de agua durante una hora antes de la administración del medicamento.	Se sugiere que sean dos horas y que se repita la ingesta del agua en caso de que existan otros ciclos.	CECIF	Lo más usual es 1 hora, el investigador principal debe definir y justificar el diseño en cada caso particular.
34	7.4.4. Período de lavado El período de lavado puede estimarse a partir de las concentraciones pre-dosis del IFA en el segundo período de estudio y debe ser inferior a 5% de la C _{max} observada.	Verdaderamente no entiendo?	CECIF	El texto se refiere a que una forma de estimar el tiempo de lavado es determinando la concentración a tiempo cero, si esa concentración a tiempo cero es mayor o igual al 5% de la c _{max} encontrada en el primer período, el período de lavado no fue suficiente porque todavía hay restos del producto administrado inicialmente.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
35	<p>7.4.5. Tiempos de muestreo Las muestras de sangre deben tomarse con una frecuencia suficiente para evaluar la C_{max}, AUC y otros parámetros. Los puntos de muestreo deben incluir una muestra antes de la dosis, por lo menos 1 a 2 puntos antes de C_{max}, 2 puntos alrededor de la C_{máx} y 3 ó 4 puntos en la fase de eliminación. En consecuencia, serán necesarios al menos siete puntos de muestreo para la estimación de los parámetros farmacocinéticos necesarios.</p> <p>Para la mayoría de IFAs el número de muestras necesarias será mayor para compensar diferencias entre sujetos en la absorción y la velocidad de eliminación y de este modo permitir la determinación precisa de la concentración máxima de la IFA en la sangre (C_{max}) y la velocidad de eliminación en todos los sujetos. En general, el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC 0-∞ puede ser determinado pero no es necesario tomar muestras por más de 72 horas.</p>	<p>El número de puntos se debe seleccionar de acuerdo con la forma cinética de la curva (que puede obtenerse de la literatura). La inmensa mayoría de los Ensayos se realizan con no menos de 14 puntos.</p> <p>Aquí en el siguiente párrafo se aclara sobre más sobre el número de puntos a tomar. En la parte donde dice: pero no es necesario tomar muestras por más de 72 horas. Diría: por lo general pero no es necesario tomar muestras por más de 72 horas</p>	CECIF	<p>El investigador principal debe definir de acuerdo con las características del producto cuál es el número adecuado de muestras para construir una curva que proporcione datos confiables.</p> <p>Aunque, casi nunca se toman muestras más allá de las 72 horas, se modifica el texto así:</p> <p>“El muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC 0-∞ pueda ser determinado <i>pero</i> generalmente no es necesario tomar muestras por más de 72 horas.”</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
36	Los resultados de la determinación de la muestra se deben describir en el informe analítico, junto con la calibración y los resultados de la muestra de control de calidad, reinyecciones y reintegraciones (si existen) y un número representativo de cromatogramas de muestra.	Cuál sería la guía del método de biovalidación (incluyendo límites, según niveles en sangre, plasma, etc.) que aceptarían.	CECIF	Por el momento no se ha emitido una guía de validación de métodos analíticos, se aceptan los lineamientos establecidos por EMA y FDA.
37	El formato que el INVIMA establezca para la presentación del informe, teniendo en cuenta las directrices ICH .	Se entiende que el formato será realizado por el INVIMA y subido a su página	CECIF	El formato se encuentra disponible en el sitio web de Invima en el link https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3325%3Aestudios-farmacocineticos&catid=236%3Aconformacion-de-las-salas-especializadas&Itemid=581
38		Los softwares que se utilizarán para los cálculos tendrán que tener algún requisito?	CECIF	Hay diferentes softwares en el mercado. Se puede usar el que elija el investigador siempre y cuando demuestre que es útil para analizar resultados de estudios de BE.
39	Si la dosis elegida es demasiado baja en la curva de dosis-respuesta, demostrar la equivalencia entre dos productos no es convincente.	Como vamos a elegir la dosis si es ella la que quiero comparar o se refiere a la dosis que puedo arbitrariamente aplicarle al voluntario o paciente. Es difícil pero no está muy clara la forma de cálculo intervalos de confianza etc.	CECIF	El investigador con base en el conocimiento previo y en los reportes de literatura debe definir cuál es el diseño más adecuado según el fármaco y el tipo de producto. En ese caso es posible que el típico estudio 2x2 y de una sola dosis no sea el más conveniente.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
40	Si se considera que el riesgo de llegar a un bioexención inapropiado decisión y sus riesgos asociados para la salud pública y para los pacientes individuales es aceptable, el producto multifuente es elegible para un bioexención basado en BCS cuando tanto el de referencia y las formas de dosificación de múltiples fuentes son muy rápidamente disolución	Ver redacción	CECIF	Se revisa redacción y se corrige el texto. El texto final queda de la siguiente manera: Si se considera que el riesgo de llegar a una decisión inapropiada y los riesgos asociados para la salud pública y para los pacientes individuales es aceptable, el producto multifuente será elegible para un bioexención basada en BCS, cuando tanto el producto de referencia como el producto multifuente sean de muy rápida disolución (85% de disolución en 15 minutos como se describe en la sección 10.1.2.1).
41	10.3.3. Perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones En cuanto a las bioexenciones basadas en el BCS, un modelo matemático independiente (por ejemplo la prueba f_2) puede ser utilizado para comparar los perfiles de disolución de dos productos.	Como modelos con base fisicoquímica (orden cero y uno, ecuación de la raíz cúbica y cuadrada) o sin base fisicoquímica (ecuación de Weibull). Caracterizan todo el perfil de disolución, es decir, desde que empieza la liberación hasta que se libera todo el fármaco se suele comparar y lo admiten las guías de la fda.	CECIF	Lo más sencillo y usual es el cálculo del factor de similitud f_2 , pero no es la única forma. En todo caso el protocolo del estudio debe describir el modelo y justificar su elección.
42	Una declaración de que la IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometida.	Se entiende que hay que presentar todos los perfiles con y sin surfactante (que se debe justificar)	CECIF	Si se revisa el contexto del escrito, previamente se indica que “se debe evitar el uso de tensoactivos en las pruebas de disolución comparativa” Por lo anterior la aclaración va dirigida a señalar que el uso surfactante debe tener una adecuada justificación tanto para su elección como para la concentración utilizada.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
43	LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (be) con sus respectivos productos de referencia	Mi opinión es que es extensa y es casi imposible reducirla (en beneficio de tener más productos baratos en el mercado) porque la característica Físico-química y su farmacología no se pueden cambiar.	CECIF	El listado de principios activos incluidos en el anexo 2 recoge el trabajo de más de una década del Ministerio de Salud, del INVIMA y especialmente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora del INVIMA, en identificar los principios activos de alto riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF. Adicionalmente, en la construcción del listado se revisaron los criterios y los listados de las agencias de diferentes países que son referentes en el tema de BE.
		La primera consideración es que se ha hecho poco énfasis en los requisitos y procedimientos que utilizará el INVIMA para la certificación de los centros de biodisponibilidad y bioequivalencia, lo cual dificulta a quienes prestan o pensamos prestar el servicio la comprensión y preparación a este proceso.	UNI ATLANTICO	El anexo III contiene la herramienta que será usada en la evaluación de los centros que realizan estudios de bioequivalencia. Una vez que la norma entre en vigencia el Invima establecerá y dará a conocer los procedimientos necesarios establecidos para el cumplimiento de la norma.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
44	<p>Artículo 6</p> <p>Artículo 6. <i>Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).</i> Todo estudio in vivo que se vaya a desarrollar en Colombia para cumplir con lo dispuesto en la presente resolución, debe ser aprobado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, previo concepto del Comité de Ética en Investigación de la organización responsable y de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.</p>	<p>Artículo 6: especificar quién presenta el estudio ante el INVIMA para su aprobación previa ejecución.</p>	UNI ATLÁNTICO	<p>El protocolo lo presenta la persona natural o jurídica que realizará el estudio o el titular del registro sanitario del producto en evaluación.</p>
45	<p>Artículo 14, parágrafo 2:</p> <p>Parágrafo 2. Las instituciones donde se lleven a cabo las fases clínicas incluidas las de laboratorio clínico de un estudio de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), deberán contar con un servicio habilitado en una institución inscrita</p>	<p>Artículo 14, parágrafo 2: las instituciones que llevan a cabo la fase clínica de los estudios deberían no solo estar habilitadas sino certificadas en buenas prácticas clínicas.</p>		<p>Las certificaciones son independientes. Así, se puede estar certificado en BE sin estarlo en BPC y viceversa. Para poder realizar la fase clínica de un estudio de BE el centro necesariamente debe estar certificado en BE y no es suficiente contar con reconocimiento en BPC.</p> <p>Se aclara que las tres certificaciones BPL, BPC y BE atienden fines independientes No se tiene que contar previamente con una certificación en BPC, se tiene que certificar en BE para poder adelantar estos estudios. Se aclaró en la resolución, en el ítem de vigencia lo relacionado con BPL</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
46	<p>Artículo 16:</p> <p><i>Cancelación de la certificación en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).</i> Si el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, en uso de las facultades de inspección, vigilancia y control, encuentra que el establecimiento al cual se le otorgó la certificación de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) ha incumplido los requisitos con los cuales se le otorgó dicha certificación, se procederá a la cancelación de la misma mediante acto administrativo debidamente motivado, contra el cual procederá recurso de reposición de acuerdo con lo previsto en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, sin perjuicio de la aplicación de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones a que haya lugar.</p>	<p>Artículo 16: brindar información sobre el tiempo requerido para volver a solicitar la certificación de buenas prácticas de biodisponibilidad y Bioequivalencia, en caso de haber sido cancelada. Explicar que implicación tendría esta cancelación sobre estudios de bioequivalencia previos, que haya presentado el centro ante el INVIMA.</p>	UNI ATLÁNTICO	<p>Si se cancela la certificación de BE o si después de la visita de certificación no se cumple con los requisitos establecidos en el anexo III, el interesado deberá solicitar ante el Invima una nueva visita de certificación una vez reúna los requisitos establecidos.</p> <p>Si de la visita se desprende la necesidad de aplicar medidas sanitarias de seguridad, así se hará constar en acta y se iniciará el proceso sancionatorio correspondiente conforme al Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique, adicione o sustituya.</p> <p>Si el estudio se realizó cuando la certificación era vigente el estudio sería aceptado.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
47	Introducción, página 10:	Introducción, página 10: a lo largo de la introducción se indica que la bioequivalencia se puede demostrar entre alternativas farmacéuticas, sin embargo en el último párrafo se señala que “el término bioequivalencia incluye la equivalencia en la forma de dosificación”, lo cual se entiende como contradictorio al concepto de alternativa farmacéutica. Se sugiere evitar cualquier confusión al respecto.	UNI ATLÁNTICO	En algunos casos se puede establecer equivalencia terapéutica entre formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo entre cápsulas y tabletas. Si el producto multifuente resulta bioequivalente obviamente se puede adoptar el régimen de dosificación del producto de referencia.
48	Documentación de equivalencia para autorización de comercialización, página 12 3. Los productos farmacéuticos de origen múltiple deben demostrar directa o indirectamente, ser terapéuticamente equivalente al producto de comparación	Documentación de equivalencia para autorización de comercialización, página 12: se especifica que “Los productos farmacéuticos de origen múltiple deben demostrar directa o indirectamente, ser terapéuticamente equivalente al producto de comparación”, sin embargo este requisito es sólo indispensable para los fármacos del anexo 2. Se sugiere hacer claridad al respecto. Una afirmación semejante aparece en el apartado “Cuándo son necesarios los estudios de equivalencia y qué tipos de estudios son empleados” (página 14).	UNI ATLÁNTICO	Existe una sección y un anexo exclusivo para indicar en Colombia quienes deben presentar los estudios, por lo que no se considera necesaria la inclusión.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
49	Quando no son necesarios los estudios de equivalencia, página 13 (numeral 4)	Quando no son necesarios los estudios de equivalencia, página 13: se sugiere citar ejemplos de la clase de procedimientos que aceptaría el INVIMA para demostrar que los excipientes en un producto multifuente no afecten la seguridad y/o eficacia del producto farmacéutico.	UNI ATLÁNTICO	Esos procedimientos los debe establecer y validar el fabricante del producto quien es quien más conoce el medicamento. Así, es su tarea demostrar que los excipientes que está usando no alteran la absorción y en general el proceso farmacocinético del IFA.
50	Quando no son necesarios los estudios de equivalencia, página 14:	Quando no son necesarios los estudios de equivalencia, página 14: considerar la posibilidad que el INVIMA aporte información sobre la composición del producto de referencia en cuando al principio activo y los excipientes.	UNI ATLÁNTICO	El Invima no puede entregar información confidencial a terceros.
51	Estudios in vivo, página 15	Estudios in vivo, página 15: en el siguiente párrafo "En el caso de los productos farmacéuticos no soluciones, para uso no sistémico, la equivalencia se establece, por ejemplo a través de estudios clínicos o farmacodinámicos comparativos...". El uso de la expresión "por ejemplo" deja margen a interpretación, debe haber total claridad sobre qué clase de estudios aceptaría el INVIMA. +	UNI ATLÁNTICO	Hay diferentes formas de establecer equivalencia, se presentan algunos ejemplos, pero no es pertinente limitar las posibilidades.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
52	Selección de los investigadores, página 16:	Selección de los investigadores, página 16: se solicita experiencia del investigador principal, sin embargo no se hace claridad sobre los aspectos en los que debe tener experiencia. Se sugiere no solicitar experiencia específica en estudios de bioequivalencia pues en Colombia son pocos los investigadores que trabajan en la actualidad en este tema. La exigencia de experiencia específica en estudios de bioequivalencia, cerraría oportunidades a los centros emergentes. El criterio de experiencia debería estar orientado de manera general a ensayos clínicos o estudios farmacocinéticos, este último caso para dar la posibilidad a profesionales químicos farmacéuticos de dirigir los estudios, pues en términos generales hay una mayor comprensión de este tema entre los farmacéuticos en comparación con los médicos.	UNI ATLÁNTICO	<p>No sería ético exponer a un grupo de voluntarios a participar en un estudio clínico si el responsable no tiene experiencia. Ante todo hay que salvaguardar la integridad de los sujetos experimentales y garantizar la confiabilidad de los resultados y esto no se consigue si el investigador no tiene las calificaciones ni la experiencia necesarias.</p> <p>Es responsabilidad de los centros incorporar personal idóneo y contar con un programa de capacitación adecuado de acuerdo a las actividades que realiza.</p>
53	Protocolo del estudio, página 16:	Protocolo del estudio, página 16: se sugiere solicitar la aprobación de un comité de ética aprobado por el INVIMA.	UNI ATLÁNTICO	<p>Invima no certifica comités de ética sino instituciones. El interesado debe presentar su protocolo ante el comité de ética de una institución certificada.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
54	Consideraciones para ingredientes farmacéuticos activos con vidas medias de eliminación prolongadas, página 18:	Consideraciones para ingredientes farmacéuticos activos con vidas medias de eliminación prolongadas, página 18: el tiempo de recolección de la muestra debe estar sujeto a la vida media de eliminación del fármaco. Se sugiere expresar este requisito en términos que cuántas vidas medias sería necesario cubrir pues es probable que no se requiera en todos los casos hacer muestreos hasta las 72 h, lo anterior considerando también las implicaciones de la hospitalización de los voluntarios durante 3 días.	UNI ATLÁNTICO	La mayoría de las veces no se recomienda tomar muestras más allá de las 72 horas y se sugiere verificar que el tiempo de lavado comprenda mínimo entre 5 y 7 vidas medias.
55	Consideraciones para estudios de dosis múltiple, página 18	Consideraciones para estudios de dosis múltiple, página 18: no es claro a qué hace referencia la expresión "periodo de lavado" considerando que se está haciendo referencia a estudios en pacientes que no pueden suspender su tratamiento.	UNI ATLÁNTICO	Se trata de un tiempo de lavado activo. En ese período coexistirá principio activo proveniente de los dos tratamientos por lo tanto en ese lapso no se toman muestras para el estudio.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
56	Abandonos y retiros, página 20	Abandonos y retiros, página 20: se solicita presentar "los datos de concentración de plasma / suero del sujeto" que se retira por un efecto adverso al producto en estudio. Esta solicitud es confusa dado que si el sujeto es retirado del estudio es probable que no sea posible obtener tal información y podría inclusive ser perjudicial para él la misma toma de la muestra. Se sugiere dejar abierta la opción siempre que haya sido posible tomar muestras al sujeto.	UNI ATLÁNTICO	Es claro que depende del caso y del momento en el que se produce el abandono o el retiro del participante.
57	Exclusión de datos, página 20	Exclusión de datos, página 20: en general en la guía se descalifica la repetición de análisis, sin embargo dentro de los sistemas de gestión de calidad, la repetición de análisis es una actividad común frente a un resultado no conforme. Un reanálisis debería ser permitido si hay sospecha de errores analíticos, especialmente cuando se usan estándares internos.	UNI ATLÁNTICO	No se aconseja el reanálisis. Sin embargo las posibles causas deben estar previamente establecidas y justificadas dentro del protocolo.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
58	Consideraciones para la fenotipificación genética, página 21	Consideraciones para la fenotipificación genética, página 21: las consideraciones en este sentido son muy tibias. Debe haber claridad sobre si la fenotipificación será o no requisito. La sugerencia es que se requiera e incluso se incluya en el análisis estadístico si se sabe que las enzimas que metabolizan o transportan el fármaco son polimórficas y hay evidencia de que tales polimorfismos afecten la cinética del mismo. Así como hay un listado para productos que deben ser objeto de estudios de bioequivalencia podría establecerse un listado para aquellos que requieran la fenotipificación.	UNI ATLÁNTICO	El tema de la fenotipificación lo debe definir el realizador del estudio ya que depende de las características del principio activo y en muchos casos es innecesario, así que no será establecido como requisito. La guía presenta el tema como una posibilidad pero no es posible establecer como regla en qué casos se necesita y menos presentar un listado a priori de productos cuyos estudios necesiten fenotipificación.
59	Producto farmacéutico multifuente y elección del producto de comparación, página 22:	Producto farmacéutico multifuente y elección del producto de comparación, página 22: aunque exista el certificado de lote del fabricante, por principios de transparencia debería ser el centro de bioequivalencia quien verifique la equivalencia farmacéutica. Esta verificación debería ser obligatoria y tal obligatoriedad debería estar indicada en estos apartados de la guía.	UNI ATLÁNTICO	El patrocinador y el responsable del diseño del estudio deciden si realizan un estudio farmacéutico previo al estudio in vivo, pero la realización de esta evaluación previa tampoco es garantía de que el producto resulte bioequivalente en el estudio clínico.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
60	Selección de la concentración, página 22	Selección de la concentración, página 22: se sugiere hacer mayor claridad en este ítem, en lo que se refiere a los fármacos con farmacocinética no lineal. Tal como está escrito da a entender que se debe hacer antes un piloto para determinar si hay linealidad en la farmacocinética, si esto es lo que se pretende debería haber mayor información sobre los requisitos de estas pruebas. Sin embargo no considero necesario tal determinación para efectos de la definición de bioequivalencia pues siempre se compararán medicamentos con la misma cantidad de principios activos (equivalentes farmacéuticos).	UNI ATLÁNTICO	Es responsabilidad del fabricante establecer si se presenta o no cinética lineal. No es el objetivo de la guía definir detalles puntuales para fármacos específicos.
61	Farmacocinética no lineal, página 23:	Farmacocinética no lineal, página 23: nuevamente no hay claridad sobre la obligatoriedad de demostrar la linealidad de la farmacocinética ni la clase de estudios que aceptaría el INVIMA para tal demostración. Por definición se entendería que debe hacerse un estudio de bioequivalencia para cada concentración, a fin de cumplir el criterio de equivalencia farmacéutica. En caso que se quiera obviar la realización de estudios para cada concentración disponible, la sugerencia sería que en todos los casos se seleccione la concentración mayor a menos que el perfil de riesgos del fármaco no lo permita.	UNI ATLÁNTICO	Esto depende de las características del fármaco. La mayoría de los casos se realiza un estudio in vivo para la concentración mayor y se aplica bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones menores, pero no se puede generalizar.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
62	Co-administración de alimentos y líquidos con la dosis, página 24:	Co-administración de alimentos y líquidos con la dosis, página 24: el tiempo de ayuno tras la administración del medicamento debería depender del tmax esperado. Para una forma farmacéutica oral de liberación inmediata la absorción se suele dar antes de las 4 horas. 14 horas de ayuno podrían ser demasiado.	UNI ATLÁNTICO	Esto lo establece el investigador y debe registrarse en el protocolo.
63	Formulaciones de liberación modificada, página 25:	Formulaciones de liberación modificada, página 25: sobre la expresión "En estos casos, el objetivo es seleccionar una comida que desafie la solidez de la nueva formulación multifuente frente a los efectos prandiales sobre la biodisponibilidad", se encuentran errores de redacción (subrayado), además el uso del adjetivo solidez no es apropiado pues puede ser interpretado literalmente lo cual le cambia el sentido a la expresión.	UNI ATLÁNTICO	No procede el comentario, ya que se está siendo claro en establecer el tipo de alimento que debe suministrarse debe permitir desafiar esa forma farmacéutica en las condiciones extremas.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
64	Período de lavado, página 25:	Período de lavado, página 25: sobre la expresión “El período de lavado puede estimarse a partir de las concentraciones pre-dosis del IFA en el segundo período de estudio y debe ser inferior a 5% de la Cmax observada”, se encuentran errores de redacción ya que no es periodo de lavado el que deber ser inferior al 5% de la Cmax, sino las concertaciones predosis. Por tanto no debe usarse el conector “y debe” (subrayado) sino “que deben.”	UNI ATLÁNTICO	Se acepta el comentario y el segundo inciso del numeral 7.4.4. quedará así: “En este segundo caso, un período de lavado más largo debe ser considerado para permitir la eliminación en sujetos con tasas de eliminación más bajas. Justo antes de la administración del tratamiento durante el segundo período de estudio, se recogen muestras de sangre y se analizan para determinar la concentración del IFA o sus metabolitos. El período mínimo de lavado debe ser de siete días a menos que se justifique un período más corto si el IFA tiene una vida media corta. El período de lavado puede estimarse a partir de las concentraciones pre-dosis del IFA en el segundo período de estudio y la concentración encontrada debe ser inferior a 5% de la Cmax observada”.
65	Parámetros a evaluar, pagina 26, 27:	Parámetros a evaluar, pagina 26, 27: sobre la expresión “Los métodos no compartimentales se deben utilizar para los cálculos farmacocinéticos en los estudios de bioequivalencia (BE)” no hay un buen uso del español. La definición de Cmax no es del todo acertada al utilizar la palabra “exposición”. Sobre l vida media se debe aclarar que se hace referencia a vida media de eliminación. Sobre los parámetros para estudios de dosis múltiples especificar en todos los casos que aplique que se refiere a parámetros medidos en estado de equilibrio (por ejemplo Cmax).	UNI ATLÁNTICO	Se corrige el texto

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
66	Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo, página 29	<p>Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo, página 29: si la curva de calibración falla debe poderse repetir ya que muy probablemente es por error analítico. No tener una curva de calibración aceptable invalida las mediciones tanto de controles como de muestras. La confirmación de precisión y exactitud del método durante las corridas debería evaluarse con la inyección periódica de controles de calidad y no necesariamente con la repetición completa de corridas. Hay mal uso del español en la siguiente expresión “las muestras de un sujeto (todos los períodos)”.</p> <p>Aclarar si la validación se presenta al INVIMA en la solicitud de aprobación del estudio (previo al estudio) o en el informe del mismo (finalizado el estudio).</p>	UNI ATLÁNTICO	<p>Se revisó la redacción y se ajusta a la guía. El texto cambia a:</p> <p>o las muestras provenientes de un sujeto en todos los períodos deben ser analizados en la misma serie de análisis, si es posible</p> <p>La validación del estudio se presenta con la solicitud de evaluación del estudio de BE tal y como se viene haciendo hasta el momento.</p>
67	Informe de resultados, página 32:	<p>-Informe de resultados, página 32: mal uso del español en la frase “teniendo en cuenta las directrices ICH”.</p> <p>- Alta permeabilidad, página 41: la expresión “aunque los datos de ninguno de los métodos i., ni ii” es inentendible.</p> <p>- Productos y sub y supra biodisponibles, página 43: en este subtítulo sobra el conector “y” (subrayado).</p>	UNI ATLÁNTICO	<p>-Se cambia por: “teniendo en cuenta las directrices de las guías emitidas por la Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH, por sus siglas en inglés)</p> <p>-Se cambian los numerales i e ii por a y b para que haya coherencia:</p> <p>a. perfusión intestinal in vivo o in situ utilizando modelos animales;</p> <p>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 (hoja 35 numeral 10.1.1.2).</p> <p>-Se acepta el cambio. El título queda: “productos sub y supra biodisponibles”</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
68	Certificación de centros	En términos generales se presenta un formulario de inspección pero no hay descripciones sobre los requisitos. Hace falta especificar cuáles son los criterios para el concepto final sobre la certificación del centro de Bioequivalencia de acuerdo a los resultados de la inspección.	UNI ATLÁNTICO	<p>La herramienta de certificación tiene como objetivo establecer si el centro donde se realice el estudio cumple con los requisitos para garantizar la seguridad de los participantes y la confiabilidad de los resultados.</p> <p>Los criterios para tomar la decisión final serán establecidos por el procedimiento que para tal fin establezca el Invima.</p>
69		<p>- Definir lo que se considera “adecuado” y/o “suficiente” sobre los siguientes aspectos:</p> <p>O Pisos, paredes y techos. En este caso se puede hacer referencia a las buenas prácticas de laboratorio para evitar duplicidad.</p> <p>o Baños (clínica y laboratorio). Indicar cuál sería la relación aceptable entre número de empleados y número de baños.</p> <p>o Número de encargados de la recolección de las muestras. Indicar cuál sería la relación aceptable entre número de voluntarios y número de encargados de toma de muestra.</p> <p>o Vestuarios en el área de laboratorio. Indicar la relación aceptable entre vestuarios, área y número de empleados.</p>	UNI ATLÁNTICO	<p>No hay forma de definir a priori que es suficiente en términos de número de empleados, número de baños y vestuarios porque esto depende de la capacidad del centro. Se trata de demostrar que la institución tiene la capacidad técnica, logística y en instalaciones para brindar confort y seguridad a los participantes.</p> <p>La herramienta de certificación para BE va de la mano con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y de las Buenas Prácticas de Laboratorio, aunque las tres certificaciones son independientes</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
70		<ul style="list-style-type: none"> - 1.8.6: no es clara la pregunta o indicador que se pretende inspeccionar aquí. - 1.9.5: la abstención en este caso, debería ser indispensable. - 1.9.10: explicar la expresión “curso del juicio”. - 1.9.17: explicar en este caso cuál es la recomendación. Debe o no haber compensación. - 1.11.11: se sugiere definir que sea responsabilidad del químico farmacéutico el manejo del medicamento para el estudio. - 1.14 y 1.15: separar en una etapa diferente pues da a entender que el análisis estadístico lo debe realizar la clínica, lo cual no es necesariamente una obligación. - 2.5.20: no hay sujeto en esta pregunta. - 2.8.4: aclarar cómo se demuestra la calificación de la empresa que califica los sistemas cromatográficos. - 2.10.4: describir los controles de calidad que debieran tenerse como requisito. - 2.11.1: la pregunta no corresponde al ítem evaluado. - 2.21.1: la pregunta no corresponde al ítem evaluado. - 2.23.2: se hace referencia al “cuerpo médico del laboratorio”. Aclarar. - No se observa ninguna recomendación en cuanto a la póliza de seguro de los voluntarios. 	UNI ATLÁNTICO	<p>1.8.6 se acepta el comentario y se corrige así: ¿Los registros médicos de los voluntarios son mantenidos por un período mínimo de cinco años?.</p> <p>1.9.5. El objetivo es verificar dicha abstención.</p> <p>1.9.10. Se corrige así: “¿Toda la información generada en el estudio clínico se registra y almacena para asegurar informes precisos?”</p> <p>1.9.17: Usualmente hay remuneración no es función del Invima establecer una recomendación al respecto.</p> <p>1.14 y 1.15: La fase estadística necesariamente está ligada a la fase clínica, por lo cual no se acepta la sugerencia.</p> <p>2.5.20 Se modifica así “¿El laboratorio posee certificación de alguna entidad competente?”</p> <p>2.8.4 y 2.10.4: no es el objetivo de la herramienta proporcionar detalles técnicos.</p> <p>2.11.1. Se corrige: ¿La balanza analítica se encuentra certificada por una entidad acreditada?</p> <p>2.21.1. No se acepta la sugerencia porque el ítem si corresponde a la validación de métodos analíticos.</p> <p>2.23.2. Se corrige: ¿El cuerpo técnico del laboratorio es sometido periódicamente a exámenes de seguridad?</p> <p>Está establecido que la fase estadística no se certifique por separado sino que vaya de la mano con la fase clínica, ya que es en esta donde la complejidad de los análisis es mayor.</p> <p>Los procedimientos específicos se definirán internamente por el Invima una vez la norma entre en vigencia.</p> <p>La herramienta no pretendía abarcar todos los casos específicos por lo tanto no es pertinente incluir detalles como los controles de calidad y la calificación de los sistemas cromatográficos.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
71		<p>Me parece conveniente que el Invima apruebe el protocolo de un estudio de bioequivalencia previo a su ejecución. Sin embargo se debe tener en cuenta que para poder cumplir esta función el Invima y la comisión revisora deben tener personal con conocimientos del área farmacocinética, puesto que aspectos como cronograma de toma de muestras, número de muestras tomadas y duración del estudio, dependen en gran medida de las características cinéticas del principio activo. El personal que se encargue de la revisión, aprobación o rechazo de los protocolos debería tener criterio científico para hacer esta tarea y no basarse exclusivamente en la observación de cómo se han llevado a cabo los estudios en otros países que han servido de modelo en este campo.</p>	UNI ATLÁNTICO	<p>De acuerdo. Así como el Invima exige que el personal de los centros de BE sea calificado y experimentado, debe garantizar que el personal que evalúa centros y estudios de BE sea idóneo.</p>
72	2.1. Resolución apartado de antecedentes	<p>2.1. Resolución apartado de antecedentes Se sugiere incluir un párrafo de justificación técnica de los estudios (proxy de desempeño terapéutico y de la liberación del principio activo por la forma farmacéutica) y de la prioridad en el marco de las políticas de salud, de las políticas de medicamentos y del fortalecimiento institucional.</p>	CIMUN-UN	<p>Se incluyó un apartado referenciando la política farmacéutica nacional.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
73	Resolución Artículo 3	<p>2.2. Resolución Artículo 3 Se sugiere eliminar la definición de certificado de Cumplimiento de BD y BE a la vez que eliminar este requisito del proceso y garantizar la exigencia de buenas prácticas clínicas, de laboratorio y de habilitación. Esto con el fin de facilitar la aplicación de la Resolución y evitar barreras y dilaciones en la presentación de estudios.</p> <p>Se sugiere eliminar por las mismas razones la última definición referida a las instituciones donde se realizan los estudios.</p>	CIMUN-UN	<p>Dado que la realización de estudios de BE tiene características diferentes a la de otros estudios clínicos (p.ej el estudio se hace en su mayoría con voluntarios sanos, se evalúa el comportamiento de medicamentos cuyos principios activos ya demostraron seguridad y eficacia y se administra convencionalmente una sola dosis), se hace necesario contar con una herramienta diferente pero complementaria a las establecidas en las BPC y BPL. Así, las certificaciones son independientes y se puede estar certificado en BE sin estarlo en BPC y viceversa.</p> <p>La certificación en BE reduce las barreras de entrada para los centros que realizan estos estudios, ya que al ser específica no incluye requerimientos adicionales e innecesarios para la realización de los mismos</p>
74	Resolución Artículo 4	<p>2.3 Resolución Artículo 4</p> <p>Se sugiere enfocarse exclusivamente en el apartado 7 del Anexo 7 que se refiere al alcance de la Resolución, los demás apartados sobrepasan dicho alcance ó aquellas versiones de texto de guía previos que hagan referencia específica a este asunto.</p>	CIMUN-UN	<p>El artículo 4 adopta el anexo técnico 1 que contiene la Guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Esta guía se basa en todo el Anexo 7 del informe 40 de la OMS y no solo en el apartado 7 del mismo.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
75	Resolución Artículo 6	<p>2.3 Resolución Artículo 6</p> <p>Este requisito es de suma importancia, revisar con sumo detalle y resaltar la que proviene de la traducción del anexo 7 (Hoja 16 de la propuesta en consulta) "La mayoría de los estudios de farmacocinética y farmacodinámica de equivalencia son estudios no terapéuticos en los que el sujeto no recibe ningún beneficio clínico directo". En concordancia con ello es un asunto que debe ser considerado en la aprobación de los estudios y particularmente en las bioexenciones, a la vez que a la acotación de la lista de productos a aquellos que realmente rinden información de interés desde el punto de vista regulatorio y de salud pública.</p>	CIMUN-UN	<p>La aprobación de los estudios por parte del INVIMA se dará luego de que se surtan dos instancias: la aprobación por el comité de ética y la aprobación por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora. Esto garantiza la protección de los voluntarios y la pertinencia del estudio.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
76	Resolución Capítulo III	<p>2.4 Resolución Capítulo III</p> <p>El listado pareciera ser una lista de los medicamentos incluidos en los grupos farmacológicos de la Resolución 1400 y otros principios activos sugeridos en los últimos 15 años por la Sala Especializada del INVIMA. Al respecto se sugiere hacer explícitos los criterios biofarmacéuticos y clínicos de la selección.</p> <p>El artículo 13 a su vez menciona que se extenderá gradualmente el listado de 85 principios activos, según riesgo sanitario. ¿Esto significa que la lista tendría que ampliarse y que la propuesta no se realizó considerando criterios de riesgo?</p> <p>Para evitar esta confusión convendría que la lista fuera evaluada usando criterios de riesgo y establecer un puntaje de priorización que indique, o de luces, a una adopción gradual y planeada que permita gestionar el efecto sobre el mercado de la decisión regulatoria</p> <p>Como se mencionó al inicio la lista de medicamentos pareciera una derivación, sin calificación ni ponderación, de los principios activos de los grupos farmacológicos incluidos en la Resolución 1400 de 2010 y otros adicionados en los últimos años, por lo que es importante aclarar los criterios de la propuesta.</p> <p>Adicionalmente convendría conocer el universo de CUMs que contempla los 85 principios activos, una lista preliminar de 30 principios activos analizada considerando los criterios sugeridos por la OPS/RED PARF sugiere un total de más de 300 CUMs, ¿Hay claridad de la oferta y demanda de los CUMs que contemplan los 85 principios activos?</p>	CIMUN-UN	<p>El listado de principios activos incluidos en el anexo 2 recoge el trabajo de más de una década del Ministerio de Salud, del INVIMA y especialmente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora del INVIMA, en identificar los principios activos de alto riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF. Adicionalmente, en la construcción del listado se revisaron los criterios y los listados de las agencias de diferentes países que son referentes en el tema de BE.</p> <p>La mención que se hace en el artículo 13 a la revisión y actualización del listado de principios activos está relacionada con el dinamismo del mercado farmacéutico y la necesidad de implementar los estudios de equivalencia de forma gradual como lo recomienda la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). Esto no quiere decir que la selección de los principios activos del anexo 2 se haya hecho sin considerar criterios de riesgo sanitario.</p> <p>En relación al efecto de la decisión regulatoria sobre el mercado, se estima que este sea gradual ya que solo el 20% de los productos que contienen principios activos listados en el anexo 2 cumplirán el requisito de bioequivalencia cada año durante los próximos cinco años. Así, teniendo en cuenta la transitoriedad, se espera que para el 2021 todos los productos del listado que ya estén en el mercado hayan presentado los estudios requeridos. Esta gradualidad está relacionada con la solicitud de los estudios durante la renovación de los registros sanitarios.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
76		<p>Esta información es igual de relevante para los productos de referencia, que se presentan por laboratorio titular sin precisar si las condiciones de manufactura actuales son las mismas del momento de otorgamiento del registro sanitario. Si dichas condiciones fueran distintas debería revisarse la fórmula cuali-cuantitativa, las condiciones de certificación y de comercialización para definir de forma correcta la comparación.</p> <p>En el mismo sentido conviene establecer claramente en el contenido si el titular del producto de referencia es el mismo al que se le otorgó registro en el país para evitar menciones de marca, titulares y propiedad que generen riesgos sanitarios en la definición del producto de referencia, sin mencionar los aspectos puramente comerciales de privilegios de marca o restricciones a la competencia que pudiera ocasionar hacer una mención tan explícita desde la agencia, en vez de establecer los criterios y los flujogramas indicativos.</p>		<p>En relación al alcance del listado, se estima que los 90 principios activos, incluidos en la versión final de la resolución, corresponden a 1085 registros sanitarios vigentes de los cuales 810 son competidores</p> <p>De acuerdo con la importancia de precisar si las condiciones de manufactura actuales son las mismas del momento de otorgamiento del registro sanitario. Así, si se realizan cambios relevantes en el proceso de manufactura o en la fórmula cuali-cuantitativa es necesario presentar nuevamente los estudios farmacocinéticos relevantes</p> <p>Lo más claro para los interesados es establecer en un listado el producto que se considera de referencia, de esa manera se ha solicitado ante el INVIMA en varias ocasiones y adicionalmente las agencias de referencia que tienen amplia experiencia lo realizan.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
77	Resolución Capítulo IV	<p>Resolución Capítulo IV</p> <p>Podría ser obviado para facilitar la presentación de los estudios en los casos requeridos y para eliminar barreras y dilaciones artificiales</p>	CIMUN-UN	<p>La certificación de centros de BE es necesaria para garantizar que los estudios de BE se realicen en condiciones adecuadas. Por otro lado, la certificación en BE reduce y no crea barreras de entrada para los centros que realizan estos estudios, ya que al ser específica no incluye requerimientos adicionales e innecesarios para la realización de los mismos</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
78	Anexo técnico 1	<p>2.4. Sobre el Anexo técnico 1</p> <p>Se sugiere ajustar el Anexo a las referencias asociadas a los estudios de BD/BE y relacionados, obviar los demás apartados, o en su defecto considerar documentos y guías previos adoptados y revisados por la Sala Especializada.</p> <p>Se sugiere eliminar la definición producto innovador y toda referencia en el texto al respecto, sustituirlo por producto de referencia porque es mucho más técnico.</p> <p>Es importante este ajuste por las connotaciones en el contexto del sistema de salud, las discusiones globales en materia de propiedad intelectual, mientras que no agrega valor al alcance del documento.</p> <p>Se sugiere eliminar el apartado 9 referente a los estudios clínicos de equivalencia pues se referirían particularmente a los medicamentos de origen biológico.</p> <p>Considerar incluir este párrafo del Apartado 6.1.2. en los antecedentes de la Resolución:</p> <p>"Las personas involucradas en la planificación de un estudio deben conocer las teorías farmacocinéticas subyacentes de biodisponibilidad (BD) y de estudios de bioequivalencia (BE). El diseño general del estudio de bioequivalencia (BE) debe basarse en el conocimiento de la farmacocinética, la farmacodinámica y la terapéutica del IFA.</p> <p>Además es necesario establecer previa realización del estudio, si el producto investigado y el de referencia cumplen con los requisitos de calidad farmacopéica a través de la información sobre los procedimientos de fabricación y los datos de prueba realizados en el lote de producto para ser utilizado en el estudio."</p>	CIMUN-UN	<p>El anexo técnico 1 que contiene la Guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) se basa en todo el Anexo 7 del informe 40 de la OMS y no en algunos apartados del mismo. No hay razón para obviar apartados relevantes que establecen claridad técnica.</p> <p>Se acepta la sugerencia y toda referencia en el texto a "producto innovador" fue cambiada a "producto de referencia" en los casos en que se consideró pertinente.</p> <p>En relación al apartado 9, no se hace referencia a medicamentos biológicos, solo se menciona que en ocasiones no es posible hacer un estudio de bioequivalencia convencional y hay que recurrir a un estudio clínico de equivalencia.</p> <p>El artículo 2 (ámbito de aplicación), deja claro que esta resolución no aplica para medicamentos de origen biológico</p> <p>En relación al texto sugerido, estamos de acuerdo con que se debe establecer primero que el producto cumple con especificaciones, y así lo señala el documento en la introducción:</p> <p>"El punto de partida es asegurar que todos los productos farmacéuticos se ajusten a las normas aceptables de seguridad, eficacia y calidad, y que todas las premisas y las prácticas empleadas en la fabricación, almacenamiento y distribución de estos productos cumplen con las normas de buenas prácticas de manufactura (BPM) con el fin de garantizar la conformidad continua de los productos hasta que se entregan al usuario final".</p> <p>No se considera adecuado ni necesario incluirlo en la resolución, el anexo hace parte integral de la misma.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
79	<p>1. Punto CONSIDERANDO, impacto de esta Resolución y su pertinencia</p>	<p>Este punto menciona únicamente consideraciones jurídicas que facultan la toma de decisiones en este tema. Dado el gran impacto que esta Resolución tendrá en el acceso a medicamentos y la sostenibilidad financiera del sistema de salud, debe fundamentarse mejor la pertinencia de la misma, mencionando los hechos que justifican la norma.</p> <p>En efecto, si consideramos –por ejemplo- que el Anexo Técnico 2, es una evolución de las Actas No. 05 de 2014 (numeral 3.11.1. pág.688) y 10 de 2015 (numeral 3.11.1. pág.395), el impacto económico de la lista de principios activos involucrados tiene el siguiente comportamiento (de acuerdo con datos SISMED de reportes de ventas de laboratorios de los años 2012 a 2014):</p> <p>Acta 05 de 2014, 15 p.activos afectados, ventas 2012 a 2014 629.464 millones, venta anual 2014 206.370 millones</p> <p>Acta 10 de 2015, 38 p.activos afectados, ventas 2012 a 2014 1.442.104 millones, venta anual 2014 473.520 millones</p> <p>Proyecto resolución, 85 p.activos afectados, ventas 2012 a 2014 2.732.379 millones, venta anual 2014 971.862 millones</p> <p>Si tomamos en cuenta que según reportes de los laboratorios a SISMED de 2014 el mercado total es de 10 billones, una Resolución que afectará al 10% de ese mercado –con un evidente impacto sobre los precios de esos medicamentos, el acceso a los mismos y la sostenibilidad del sistema de salud- debería demostrar su necesidad, oportunidad y pertinencia, con evidencias muy sólidas.</p>	OBSERVAMED	<p>Se incluyó un apartado referenciando la política farmacéutica nacional, donde claramente se identificaron debilidades en los procesos de registro y en las herramientas y metodologías de evaluación de la seguridad y la eficacia de los medicamentos y en la exigencia de pruebas de biodisponibilidad y biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia) como parte de los procesos de registro sanitario.</p> <p>En relación al efecto de la decisión regulatoria sobre el mercado, se estima que este sea gradual ya que solo el 20% de los productos que contienen principios activos listados en el anexo 2 cumplirán el requisito de bioequivalencia cada año durante los próximos cinco años. Así, teniendo en cuenta la transitoriedad, se espera que para el 2021 todos los productos del listado que ya estén en el mercado hayan presentado los estudios requeridos. Esta gradualidad está relacionada con la solicitud de los estudios durante la renovación de los registros sanitarios. Por otro lado, se espera que aproximadamente dos de cada tres estudios de bioequivalencia que se presentarán en el marco de esta norma correspondan a bioexenciones, es decir a estudios de bioequivalencia in vitro, los cuales son más económicos y fáciles de realizar que los estudios in-vivo.</p> <p>Adicionalmente, es importante enfatizar que esta exigencia no es nueva y los titulares de registro ya vienen presentando estos estudios como parte de los requerimientos de la Sala Especializada</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
80	Anexo Técnico 2	<p>Diferencias de suficiencia técnica y legitimidad normativa con Actas Comisión Revisora</p> <p>La comparación de las listas de Principios Activos incluidos en las Actas 05 de 2014 y 10 de 2015 de la Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA con la lista del Anexo Técnico 2 del Proyecto de Resolución, muestra diferencias de suficiencia técnica que deben mencionarse, precisamente porque la legitimidad normativa de la Resolución propuesta no debería imponerse sobre la Comisión Revisora.</p> <p>En este sentido, las listas de Principios Activos que aparecen en Actas de la Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA fueron elaboradas con suficiencia técnica y legitimidad normativa, por la instancia específicamente encargada de esa función. El Anexo Técnico 2 del Proyecto de Resolución en cambio, presenta una lista mucha más amplia que las Actas, con inconsistencias que muestran, o problemas de suficiencia técnica, o la voluntad de introducir cambios drásticos a los principios científico-técnicos que diferenciaban a Colombia de países como Brasil en este tema.</p> <p>En todo caso, la Federación Médica Colombiana presentará un derecho de petición para conocer la evidencia científica que demuestre la necesidad, oportunidad y pertinencia de cambios tan drásticos en el número y tipo de principios activos incluidos en Anexo Técnico 2. La recomendación de la OMS que “en 2015 actualizó la guía con recomendaciones para productos farmacéuticos multifuente (genéricos) anexo 7 del informe 40” no es vinculante y no es suficiente. Un país con toda la experiencia, capacidad y necesidades como Colombia, no puede aplicar esas recomendaciones literalmente</p>	OBSERVAMED	<p>El listado de principios activos incluidos en el anexo 2 recoge el trabajo de más de una década del Ministerio de Salud, del INVIMA y especialmente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora del INVIMA, en identificar los principios activos de alto riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF. Adicionalmente, en la construcción del listado se revisaron los criterios y los listados de las agencias de diferentes países que son referentes en el tema de BE</p> <p>En relación a las discrepancias, no hay ninguna en relación a los principios activos establecidos en Acta 19 de 2002, 05 de 2014 y 10 de 2014.</p> <p>La actualización técnico científica conforme a lineamientos armonizados internacionales es ideal y necesaria con el propósito de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
81	Anexo Técnico 2	<p>3. Inclusión precoz de Principios Activos aún no disponibles y protegidos por Decreto 2085</p> <p>Una característica notoria de la lista del Anexo Técnico 2, en comparación con las Actas de la Comisión revisora, es la inclusión “precoz” de moléculas aún no disponibles en Colombia (según SISMED) y protegidas por Decreto 2085. Tales son los casos por ejemplo de CRIZOTINIB (con comparador de referencia Xalkori de Pfizer) y IBRUTINIB (comparador de referencia Imbruvica de Janssen Cilag). Ambos están protegidos por Decreto 2085 y (por “recomendaciones para productos farmacéuticos multifuente o genéricos, de la OMS”) la norma les garantiza -cinco años antes- que los genéricos que pretendan registrarse en Colombia, deben presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia con ellos mismos como comparadores de referencia.</p> <p>En la práctica – más allá de alguna racionalidad científica- estas medidas generan barreras anticipadas a la entrada de competidores y van en contravía del espíritu de la Política Farmacéutica Nacional, el Plan Nacional de Desarrollo y la Ley Estatutaria</p>	OBSERVAMED	<p>El listado de principios activos incluidos en el anexo 2 se construyó con base en el riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF. El hecho de que tenga o no tenga protección de datos no se relaciona con el riesgo sanitario. Así, una vez expire el tiempo de protección, el titular que desee registrar un producto multifuente en el país deberá presentar los estudios de BE.</p> <p>La norma llena un vacío regulatorio en la materia, dando respuesta a falencias identificadas en la política farmacéutica nacional, con el propósito de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
82	Anexo Técnico 2	<p>4. Inclusión “Preventiva” de Principios Activos sin competidores disponibles</p> <p>Consideraciones similares a las del punto anterior pueden hacerse con 27 Principios Activos de la lista del Anexo Técnico 2 que de acuerdo con el último informe de SISMED no cuentan con competidores disponibles en Colombia. En este punto, la lista del Anexo Técnico 2 del Proyecto de Resolución se diferencia de las Actas 05 de 2014 y 10 de 2015 de la Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA que no incluyen Principios Activos sin competidores disponibles.</p> <p>Para que lo recomendado por la OMS (para productos farmacéuticos multifuente o genéricos) se aplique “preventivamente” a 27 Principios Activos que no tienen competidores en el país, debe existir una buena justificación. Si ese es el caso, es justo que dichos argumentos se hagan públicos.</p>	OBSERVAMED	<p>El listado de principios activos incluidos en el anexo 2 se construyó con base en el riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF.</p> <p>El hecho de que tenga o no tenga competidores actualmente en el mercado colombiano no modifica el riesgo sanitario del principio activo ni la necesidad de presentar estudios de bioequivalencia al momento de solicitar registro sanitario.</p>
83	Anexo Técnico 2	<p>5. El caso de los NIBs o inhibidores de la proteína tirosina-kinasa</p> <p>Otra característica notoria de la lista del Anexo Técnico 2 del Proyecto de Resolución es que incluye 12 “Protein kinase inhibitors” o NIBs. La mayoría son monopolísticos y algunos aún no aparecen como efectivamente disponibles según SISMED. Ver consideraciones ya planteadas en los puntos 3 y 4.</p>	OBSERVAMED	<p>Ver respuestas ya planteadas a los puntos 3 y 4 expuestos por OBSERVAMED</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
84	Anexo Técnico 2	<p>El caso de IMATINIB y posible efecto colateral del Proyecto de Resolución en este tema Mención especial amerita el tema de IMATINIB que es objeto de seguimiento especial por la patente de mala calidad otorgada por el Consejo de Estado a GLIVEC y petición de declaratoria de interés público que –por acción de Misión Salud, IFARMA y CIMUN- cursa ante MinSalud.</p> <p>Tal como puede verse en la página de seguimiento de IMATINIB-GLIVEC en Colombia, la patente que el Consejo de Estado ordenó otorgar a la sal beta de IMATINIB, estuvo rodeada de irregularidades que son materia de investigación, tal como sucede con la no contestación de la demanda por parte de la SIC o Superintendencia de Industria y Comercio y la ausencia en el proceso de peritazgos independientes del INVIMA o la academia.</p> <p>En lo que se relaciona con el Proyecto de Resolución, el problema está en que el Anexo Técnico 2 –al igual que el Acta 10 de 2015 de la Comisión Revisora- incluye este principio activo con comparador de referencia GLIVEC de Novartis. En los hechos, esto liquida el tema a favor de Novartis y la forma beta que está patentada por dicha farmacéutica.</p>	OBSERVAMED	<p>La selección del producto de referencia se debe hacer teniendo como base la demostración de seguridad y eficacia mediante estudios clínicos. En este caso, el producto de referencia seleccionado es el único que ha realizado el desarrollo completo.</p> <p>En cualquier caso, pueden existir dos productos de referencia siempre y cuando para los dos se haya demostrado seguridad y eficacia por medio de un desarrollo clínico.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
		<p>Esta decisión –de facto- podría implicar un favorecimiento a Novartis, dado que -en un informe reciente que hace parte del proceso de declaración de interés público (ver ARMI)- el INVIMA reconoció que ningún producto (excepto IMATERO de HETERO LABS LIMITED) registró la forma beta. De 26 productos, solo 1 obtuvo registro sanitario con la forma beta y solo 3 obtuvieron el registro sanitario con la forma alfa. Los demás productos –incluidos los cuatro (4) de GLIVEC- no registraron tipo de polimorfo.</p> <p>Por cuenta del Acta 10 de 2015 de la Comisión Revisora de Medicamentos y el Proyecto de Resolución, los productos multifuente (genéricos) de IMATINIB tendrán que presentar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia con comparador de referencia GLIVEC de Novartis (obviamente la forma beta que está patentada). Y un informe del mismo Ministerio de Salud y Protección Social (ARMI) estima sobrecostos de 97.000 millones a 130.000 millones por la salida de los genéricos de IMATINIB.</p>		

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
85		<p>La resolución deja abierta la retroactividad del requerimiento de pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad, y lo hace obligatorio para todos los productos que soliciten renovación del registro sanitario y estén incluidos en las listas</p>	ASINFAR	<p>La exigencia de estudios de bioequivalencia no es retroactiva en el sentido en que sólo se exigirá en el momento de la renovación si no fue presentado en la solicitud inicial de registro sanitario, tal y como se ha venido manejando hasta el momento. Ahora bien, si el producto ya cuenta con un estudio de biodisponibilidad comparativo aprobado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, no debe presentar un estudio nuevo a menos que esté modificando la fórmula cualicuantitativa o el proceso de manufactura en un grado sustancial.</p> <p>Dado que la exigencia de este tipo de estudios tiene la finalidad de garantizar seguridad y eficacia de productos multifuente y que está establecida en el Decreto 677 de 1995, que regula la comercialización de medicamentos en Colombia, no puede obviarse la realización de los mismos aun cuando la resolución 1890 de 2001 señale que no es un requerimiento para productos en renovación.</p> <p>Por su parte, precisamente porque se consideró la trayectoria del manejo del tema de bioequivalencia en Colombia, se estableció el listado incluido en el anexo II en donde se tuvo en cuenta más de una década de trabajo y experiencia del Ministerio de Salud, del INVIMA y especialmente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora del INVIMA, en identificar los principios activos de alto riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
86		<p>La guía de buenas prácticas de biodisponibilidad y bioequivalencia, es redundante con las exigencias de buenas prácticas clínicas, buenas prácticas de laboratorio y con la guía misma de biodisponibilidad y Bioequivalencia.</p> <p>Los elementos de la guía que no se encuentren incorporados en las BPC ni en las BPL deberían incluirse en la guía de biodisponibilidad y bioequivalencia, con el fin de evitar la proliferación y repetición de disposiciones.</p>	ASINFAR	<p>Dado que la realización de estudios de BE tiene características diferentes a la de otros estudios clínicos (p.ej el estudio se hace en su mayoría con voluntarios sanos, se evalúa el comportamiento de medicamentos cuyos principios activos ya demostraron seguridad y eficacia y se administra convencionalmente una sola dosis), se hace necesario contar con una herramienta diferente pero complementaria a las establecidas en las BPC y BPL. Así, las certificaciones son independientes y se puede estar certificado en BE sin estarlo en BPC y viceversa.</p> <p>La certificación en BE reduce las barreras de entrada para los centros que realizan estos estudios, ya que al ser específica no incluye requerimientos adicionales e innecesarios para la realización de los mismos. De esta manera, agencias como Anvisa de Brasil y Anamed de Chile tienen certificaciones específicas de BE</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
90		<p>También constituye motivo de preocupación dentro de la propuesta de normal el papel de la Comisión Revisora, tanto la revisión de los protocolos, como en la potestad que se le otorga para “solicitar en cualquier momento y para cualquier producto la presentación de un estudio de Biodisponibilidad (BD) o Bioequivalencia cuando lo considere necesario para confirmar que el balance riesgo beneficio del producto es positivo”. Si algo justifica la actualización de la normatividad que rige actualmente al país en la materia, es precisamente el acotamiento de esas facultades dentro de unos criterios claros, que deben estar contenidos en la resolución y sus anexos.</p> <p>Para tal fin, es necesario definir un tiempo máximo de respuesta a las solicitudes de aprobación de protocolos antes el INVIMA según lo dispuesto en el Artículo 6 y definir que instancia del INVIMA o si es al Comisión Revisora será la encargada de analizar y aprobar los resultados finales cuando estos sean presentados de acuerdo al Artículo 9</p>	ASINFAR	<p>Se elimina el artículo 7 del proyecto de resolución, entendiendo la necesidad del acotamiento de las facultades de la SEMPB en este tema, en el escenario post- expedición de la presente norma.</p> <p>Los tiempos para la evaluación de protocolos de bioequivalencia por parte de la SEMPB serán los mismos para el estudio de los trámites que dependen de la SEMPB y según el cronograma establecido anualmente para tal fin.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
91		<p>En relación con la guía de inspección que se pretende adoptar, (...) del informe 49 del Comité de Expertos en preparaciones farmacéuticas de la OMS, "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability" Annex 7, WHO Technical Report Series 992, 2015, consideramos incorrecto hablar de una "adaptación", dado que el documento en mención simplemente fue copiado, y sólo se le retiró el término "intercambiabilidad del glosario y de los sitios del texto en los que aparecía, lo cual no cambia en manera alguna el objetivo del documento, y más bien añade más confusión a un tema que es complejo y altamente sensible por sus implicaciones.</p>	ASINFAR	<p>Si bien el Anexo técnico número 1, es una traducción de la guía de la OMS mencionada en el comentario, sí se trata de un documento adaptado porque presenta modificaciones menores en relación al término de intercambiabilidad.</p> <p>Por otra parte, compartimos los lineamientos técnicos científicos de la OMS respecto al tema y los consideramos adecuados para el país resaltando que se trata de un documento armonizado en el que participan expertos de las agencias de referencia a nivel mundial.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
92		<p>Según se nos ha informado en la reunión realizada el día lunes 30 de noviembre en el Instituto Nacional Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el proyecto de norma de la referencia junto con el de Buenas Prácticas de Manufactura, constituyen exigencias para recertificar a la entidad como Agencia Nacional de Referencia nivel IV junto a Argentina, Brasil, Cuba, y México, que serían países con una normatividad específica en el tema, por lo que es imperioso para Colombia actualizar la suya.</p> <p>Hay que recordar que Colombia no parte de cero en el tema, y por el contrario, tiene una larga tradición de promoción de la competencia en el sector farmacéutico, que se remonta a las políticas de sustitución de importaciones iniciadas en tiempos de la segunda guerra mundial, por razones económicas y de seguridad Nacional. Como resultado de estas políticas, el mercado farmacéutico es sustancialmente distinto del que se institucionalizó en Estados Unidos, porque el ingreso de medicamentos genéricos fue mucho más rápido, mientras que en ese país, sólo se dio de manera generalizada a partir de la década de los ochentas con la expedición del “Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act”, que ligó el tema de la bioequivalencia y la propia definición de medicamento genérico al de la propiedad intelectual en general y a la expiración de las patentes de los medicamentos pioneros y la realización de este tipo de pruebas a los competidores que ingresarían al mercado en particular.</p>	ASINFAR	<p>Dentro de las conversaciones con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el marco de la recertificación del INVIMA como Agencia Nacional de Referencia nivel IV, se ha recomendado actualizar y complementar el marco normativo nacional en relación a este tema, siguiendo los lineamientos internacionales correspondientes, con el propósito de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional.</p> <p>Esta recomendación está alineada con las falencias identificadas en la política farmacéutica nacional, donde claramente se identificaron debilidades en los procesos de registro y en las herramientas y metodologías de evaluación de la seguridad y la eficacia de los medicamentos y en la exigencia de pruebas de biodisponibilidad y biodisponibilidad comparativa como parte de los procesos de registro sanitario.</p> <p>Esta actualización normativa no solo contribuirá a garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional, sino que permitirá que los productos fabricados en el territorio nacional tengan mayor entrada a mercados internacionales.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
93	Anexo Técnico 1	<p>Por ejemplo, en la guía queda implícito que es necesario que se efectúen las pruebas de solubilidad y permeabilidad requeridas para hacer la clasificación biofarmacéutica en la que se basa el sistema de bioexenciones, en lugar de aceptar como válidas referencias bibliográficas que se encuentran en el dominio público donde se puede consultar la clasificación según solubilidad y permeabilidad (BCS) de una gran infinidad de principios activos. En Colombia muy pocos centros están en capacidad de llevar a cabo pruebas de permeabilidad, que además son largas y costosas. Las pruebas de solubilidad no son tan complicadas pero demandan un tiempo que hoy no está contemplado en el proceso de desarrollo de productos nuevos.</p>	ASINFAR	<p>La guía propuesta pretende dar la máxima claridad posible con respecto a las bioexenciones, es decir a la posibilidad de realizar estudios de bioequivalencia in vitro y para ello los aspectos fundamentales a considerar son la solubilidad y la permeabilidad. Por el momento se acepta la presentación de estudios de permeabilidad realizadas por terceros o provenientes de la literatura, pero con respecto a la solubilidad es indispensable la presentación de un perfil de solubilidad propio porque esta propiedad puede depender del proceso de síntesis del activo y como usted lo afirma se trata de una prueba sencilla pero muy valiosa, y mucho menos dispendiosa que la realización de un estudio in vivo.</p> <p>Así, se espera que aproximadamente dos de cada tres estudios de bioequivalencia que se presentarán en el marco de esta norma correspondan a bioexenciones, es decir a estudios de bioequivalencia in vitro, los cuales son más baratos y fáciles de realizar que los estudios in-vivo</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
94		<p>Al imponerle a los competidores potenciales o reales la carga de la demostración de que no existen diferencias en cuanto a la composición contra un producto comercial de referencia, o en su defecto, llevar a cabo los estudios para demostrar que las diferencias en los excipientes o dispositivos no afectan el desempeño del producto, de la manera como se establece en la guía, se están mezclando conceptos de validez indiscutible desde el punto de vista técnico y científico, como el margen terapéutico de los ingredientes farmacéuticos activos, o el impacto sobre la farmacocinética de las formas de administración, que dicho sea de paso, hoy son tenidos en cuenta en Colombia, con criterios menos claros, como el grupo terapéutico al que pertenece el medicamento, y otros claramente inaceptables, como el uso de materias primas idénticas, para exigir que independientemente de la trayectoria o los resultados terapéuticos, se tengan que repetir estudios para los que existen métodos alternativos que perfectamente pueden ser aplicados para determinar la seguridad y la eficacia de un producto con menores costos que repercuten positivamente en el acceso a los medicamentos y la protección del derecho a la salud individual y colectivo sin obstaculizar la competencia.</p>	ASINFAR	<p>El objetivo no es demostrar que la fórmula cualicuantitativa del producto multifuente es exactamente igual a la del innovador. Está claro que aunque muchas veces esas formulaciones están disponibles en los artes y en los insertos de los medicamentos, acceder al proceso de fabricación no es fácil, y aun cuando los excipientes sean los mismos que los usados por el innovador, el proceso de manufactura determinará en gran medida el comportamiento farmacocinético del producto.</p> <p>Precisamente esa es la tarea del fabricante de productos multifuentes, demostrar que aun cuando el producto tenga características diferentes produce efectos comparables al de referencia y si por las características del IFA se puede acceder a una bioexención se debe ser cuidadoso en la selección de los excipientes y evitar al máximo el uso de sustancias conocidas por alterar la absorción del IFA (por ejemplo sorbitol y tensioactivos).</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
95		Adicionalmente, la elección del producto de referencia parece un tema sencillo pero no lo es. La Guía menciona productos comerciales de "aprobación nacional y regional", pero existen dificultades para definir el innovador con moléculas que lleven varias décadas en el mercado, o con productos que se comercializan de diferente forma y a partir de distintas procedencias en distintos mercados.	ASINFAR	Es claro que la selección de productos de referencia no es un proceso sencillo pero por objetividad y transparencia y teniendo en cuenta la experiencia de agencias de referencia de la región, se estableció una lista de productos que pueden ser usado como comparadores por haber realizado su propio desarrollo clínico. La mayoría de los productos del listado están disponibles en Colombia, sólo unos pocos ya no se comercializan en el país y deberán ser importados para realizar el estudio. De ser eliminado el producto innovador del mercado mundial la sala estudiará en cada caso particular cuál es la mejor alternativa. Además el listado propuesto no tiene porqué ser un listado estático y existe la posibilidad de que otro producto entre a ser considerado de referencia, siempre y cuando demuestre que cuenta con estudios clínicos propios.
96	Anexo 2	El Anexo 2 (listado de moléculas a las que se les debe efectuar estudio de bioequivalencia), tampoco es claro, porque no permite determinar cuáles son los criterios empleados para incluir un producto en el mismo, o cuáles pruebas se deben aplicar a determinado producto, dejando una discrecionalidad muy amplia para incluir prácticamente cualquier medicamento.	ASINFAR	El listado de principios activos incluidos en el anexo 2 recoge el trabajo de más de una década del Ministerio de Salud, del INVIMA y especialmente de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora del INVIMA, en identificar los principios activos de alto riesgo sanitario como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF). En esta identificación se han tenido en cuenta las características de riesgo sanitario que incluyen toxicidad, estrecho margen terapéutico y perfil farmacocinético, así como los grupos de riesgo establecidos por RedPARF. Adicionalmente, en la construcción del listado se revisaron los criterios y los listados de las agencias de diferentes países que son referentes en el tema de BE.

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta

TEXTO DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN Y ANEXOS				
No	NUMERAL DEL PROYECTO DE RESOLUCIÓN	COMENTARIO/OBSERVACIÓN/PROPUESTA	SOLICITANTE	RESPUESTAS
97		<p>El 19 de diciembre de 2012 la Dra Nancy Rocío Huertas, quien en su momento se desempeñaba como Directora de Medicamentos y Tecnologías, en respuesta a un derecho de petición sobre el estado de desarrollo de la normativa sobre este particular, remitió a ASINFAR un documento denominado "Guía de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia", sobre el que aclaró que no constituía la versión final a someter a consulta pública, toda vez que se estaba adelantando su revisión con el equipo técnico del INVIMA.</p> <p>Consideramos que este documento, que por lo menos se ajusta de mejor manera en sus objetivos y desarrollo al enfoque que ha venido trabajando incluso la propia Red PARF de la OPS, a diferencia de la traducción acrítica y mutilada que se presenta hoy como proyecto de resolución, denota un trabajo de revisión y adaptación que podría constituir la base para una disposición que respondiese más a las obligaciones para proteger la salud pública sin crear obstáculos técnicos al comercio, y cumplir, proteger y respetar el derecho a la salud de las personas. Respetuosamente solicitamos que se nos aclaren las razones para que se haya desechado un trabajo técnico bien encaminado, en aras de adoptar unas directrices recién publicadas sobre las que aún queda mucho por discutir y se tome el tiempo necesario para estar seguros de que no se dará otro paso en falso.</p>	ASINFAR	<p>El anexo 7 del informe 40 de la OMS es el documento técnico más reciente sobre el tema y por ende se ha considerado como el documento de referencia para actualizar y complementar el marco normativo nacional, siguiendo los lineamientos internacionales correspondientes, con el propósito de garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional.</p>

Respuestas a los comentarios recibidos durante el proceso de consulta