



MINSALUD



**TODOS POR UN  
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

# ABECÉ

## De la guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)

### ¿Qué es la bioequivalencia?

La bioequivalencia es una cualidad que demuestra que un medicamento es equivalente en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente respecto a uno de referencia, teniendo en cuenta que ambos tienen el mismo principio activo y dosis, pero diferentes orígenes de fabricación.

### ¿Qué es la biodisponibilidad?

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

### ¿Por qué se requiere evaluar bioequivalencia?

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

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

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

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

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

## **¿Cómo se establecieron los principios activos del anexo 2?**

.....  
Los principios activos incluidos en el anexo 2, fueron determinados de acuerdo a conceptos previos de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos SEMPB de la comisión revisora del INVIMA, que aparecen en el acta 19 de 2002 y en el acta 10 de 2015. Para esta selección se tuvo en cuenta el riesgo sanitario de los productos como lo recomienda la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedPARF).

## **¿Cómo se construyó el Anexo técnico 3 "Buenas Prácticas De Biodisponibilidad (Bd) Y Bioequivalencia (BE), Guía de inspección de centros de BD y BE?"**

.....  
La guía de inspección de centros de biodisponibilidad y bioequivalencia incluida en el anexo técnico 3 fue adaptado de la Guía de inspección en centros de biodisponibilidad/bioequivalencia de la Agencia nacional de vigilancia sanitaria (ANVISA) de Brasil.

## **¿A quienes aplica la resolución?**

La presente resolución se aplica a las Instituciones que realicen estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y a los productos de síntesis química que contengan al menos uno de los principios activos señalados en el anexo técnico 2.

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

.....  
En el caso de renovaciones los estudios se deben presentar de acuerdo a la fecha de renovación del producto, lo cual permitirá que la exigencia tenga

gradualidad. El INVIMA estima que aproximadamente el 20% de los productos actualmente en el mercado cumplirán el requisito cada año durante los próximos cinco años. Así, se espera que para el 2020 todos los productos del listado que ya estén en el mercado hayan presentado los estudios requeridos.

<b>Año de vencimiento</b>	<b>No. de registros</b>	<b>Porcentaje %</b>
2016	184	19.8
2017	174	18.8
2018	157	16.9
2019	177	19.1
2020	145	15.7

Total: 927 registros

### **¿Tendrán los titulares de registro dificultades con la disponibilidad de centros para realizar estudios de bioequivalencia?**

No, considerando que además de los centros nacionales, el INVIMA aceptará estudios desarrollados en centros certificados y/o reconocidos por las agencias regulatorias de Europa y sus países miembros (EMA y agencias nacionales), Estados Unidos (FDA), Canadá (Health Canada), Argentina (ANMAT), Brasil (ANVISA), Chile (ISP) y México (COFEPRIS).

### **¿Todos los productos genéricos deberán presentar estudios de bioequivalencia?**

No, la resolución solo exige estos estudios para los medicamentos incluidos en el listado del anexo 2.

### **¿En qué momento del trámite de registro se deben presentar los estudios de bioequivalencia?**

Los estudios de bioequivalencia deben ser presentados con la solicitud de registro nuevo, trámite renovación de registro sanitario o modificaciones que puedan afectar el comportamiento farmacocinético.

### **¿Qué tipos de estudios de bioequivalencia existen?**

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

Sin embargo, en ocasiones la bioequivalencia se puede mostrar por un método alternativo a la realización de estudios in vivo. Es decir, algunos medicamentos que cumplen unas condiciones particulares pueden demostrar bioequivalencia a través de estudios in-vitro, los cuales son más baratos y fáciles de realizar.

Se espera que aproximadamente dos de cada tres estudios de bioequivalencia que se presentarán en el marco de la presente regulación correspondan a bioexenciones, es decir a estudios de bioequivalencia in vitro.

## **¿Todos los estudios de bioequivalencia se deben realizar en humanos?**

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

## **¿Qué es una bioexención?**

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

## **¿Cuándo se puede optar una bioexención?**

Un medicamento puede optar a bioexención si:

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

## **¿Existe algún orden de prioridad para los principios activos incluidos en el anexo 2?**

No, los principios activos están listados en orden alfabético y corresponden a los grupos farmacológicos listados en el acta 19 del 2002 y el acta 10 del 2015: antiepilépticos y litio, inmunosupresores, digitalicos y otros inotrópicos, teofilina y sus sales, antiarrítmicos, anticoagulantes, antineoplásicos, antiparkinsonianos.

## Documentos de interés

- Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>
- Bioanalytical Method Validation  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>
- Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=18848&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18848&Itemid=)
- Bioequivalence Recommendations for Specific Products: Active Ingredients Starting with 'A'  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075214.htm>
- Guideline on bioanalytical method validation  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf)
- Guideline on the investigation of bioequivalence  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
- Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation 5 of modified release dosage forms 6 (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/03/WC500140482.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140482.pdf)
- Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>
- Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002963.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf)
- Waiver of in vivo bio-equivalence studies for immediate release solid oral dosage forms containing certain active moieties/active ingredients based on a Biopharmaceutics Classification System  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/990121gd.pdf>

**Fecha 2015/11/30**

**Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud**



**MINSALUD**



**TODOS POR UN  
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN