

CIRCULAR No. 1000-113-18

PARA: INDUSTRIA FARMACÉUTICA
DE: INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS – INVIMA
ASUNTO: CONCLUSIONES MESAS DE TRABAJO IMPLEMENTACIÓN DE LA RESOLUCIÓN 1124 DE 2016
FECHA: SEPTIEMBRE DE 2018

En atención a las mesas de trabajo realizadas con la Industria Farmacéutica, los días 24 de abril y 22 de mayo de 2018, en relación con la implementación de la Resolución 1124 de 2016 - presentación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia el Invima a través la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos se permite hacer claridad sobre los siguientes aspectos:

- **Información bibliográfica como evidencia de permeabilidad**

En caso de contar con datos de biodisponibilidad (BD) absoluta o del estudio de balance de masas obtenidos de la literatura publicada, estos son aceptados como prueba, siempre y cuando se establezca claramente que los datos se obtuvieron de estudios diseñados adecuadamente. (Resolución 1124 de 2016, numeral 10.1.1.2).

- **Datos primarios en Excel**

La presentación de datos primarios en formato Excel se requerirá únicamente para corroborar los cálculos de la determinación de Bioequivalencia en casos particulares.

- **Presentación de los cromatogramas en los estudios**

Para cumplir con este requisito se deben allegar únicamente el 20% de los cromatogramas de la validación y el 20% de los cromatogramas del estudio. Estos son el soporte de la respuesta instrumental de la validación y/o estudio y el dato obtenido de estos, permite realizar una trazabilidad de los resultados presentados en las tablas resumen y así corroborar la validez de los mismos.

La información allegada a través de ellos debe ser legible y completa, es decir, debe contener fecha y hora de inyección, identificación de la muestra, nombre del analito analizado, si es por HPLC-MS/MS el valor del ion precursor, ion producto, tipo de muestra, los parámetros de integración completos, tiempo retención, área, altura.

- **Certificados de calidad del producto de referencia**

El certificado del producto de referencia exigido en los requerimientos, es el realizado por el centro para el desarrollo del estudio y no el del fabricante del producto de referencia.

Lo anterior, teniendo en cuenta la Resolución 1124 de 2016. "Numeral 7.3.2., que establece:



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

- *El contenido del IFA (s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta.*
 - *La diferencia entre dos productos comparados no debe ser mas de +/- 5%."*
- **Radicación de respuesta a requerimientos de Bioequivalencia que han sido publicados en actas, aun cuando no se haya emitido el acto administrativo con el auto de requerimiento.**

Es posible radicar respuesta a requerimientos de Bioequivalencia publicados en actas de la Comisión Revisora, aun no se haya generado el acto administrativo con el auto de requerimiento(s). Para garantizar trazabilidad de esta respuesta, el interesado debe enviar el radicado de la misma al correo del Grupo de Apoyo de Comisión Revisora: grupoapoyocomisionrevisora@invima.gov.co, indicando en el asunto: Alcance al Radicado (número de radicado) estudios de Bioequivalencia.

Se ratifica que solo se permitirá un alcance como respuesta a los requerimientos emitidos en el acta. Si se evidencian radicados adicionales solo se evaluarán una vez se haya tomado la decisión final sobre el registro sanitario, es decir, en un posible recurso de reposición.

- **Exigencia de estudios de bioequivalencia para productos de liberación programada.**

La Resolución 1124 de 2016 en su anexo técnico No. 2 exige la presentación de estudios de bioequivalencia para las "Tabletas o cápsulas de liberación programada". El término "programada" aplica para los productos que modifican el tiempo de liberación, y no aplica para los productos que tengan recubrimiento entérico es decir que modifican únicamente el sitio de liberación. Por ende estos productos con recubrimiento entérico no requieren estudios de bioequivalencia

- **Certificación de los centros para estudios de bioequivalencia.**

Con respecto a las inquietudes expuestas en cuanto a las certificaciones de los centros donde se realizan los estudios, se aclara lo siguiente:

- La evidencia de la certificación del centro por las agencias mencionadas en el artículo 5° de la Resolución 1124 de 2016, puede radicarse ante el Invima mediante certificación de dicha agencia o relacionando en el formulario "Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE), ASS-RSA-FM079" el enlace oficial de consulta donde sea posible verificar la fecha de la certificación. Si la misma se encuentra en un idioma diferente a español o inglés, el interesado debe allegar la traducción oficial. Se recuerda que la carga de la prueba es responsabilidad del interesado.
- Los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deben ser 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), el Departamento Federal de Canadá (Health Canadá), 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). Así mismo, 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. (Resolución 1124 de 2016, artículo 5).

En consecuencia, no se aceptan los estudios de bioequivalencia que al momento del desarrollo del estudio no contara con la certificación de alguna de las agencias antes mencionadas. (Ver concepto Oficina Asesora Jurídica¹).

- La certificación de Buenas Prácticas en Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) será emitida de acuerdo a la fase que el centro realiza, conforme a los requerimientos establecidos en el Anexo técnico No. 3 de la Resolución 1124 de 2016.

Fase clínica: Estadística

Fase analítica: Bioexenciones

Fase analítica: Bioanalítica

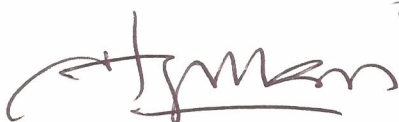
Así, la certificación se puede obtener para todas las fases mencionadas o solamente para una de ellas (Fase clínica: estadística o Fase analítica: bioanalítica o Fase analítica: bioexenciones).

En razón a que el Invima en las auditorias de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) verifica lo relacionado con solubilidad y perfiles de disolución, los laboratorios certificados en BPM, podrán realizar estas pruebas para fines de Bioequivalencia. Se advierte que la realización de estas pruebas debe ajustarse a las condiciones específicas establecidas en la Resolución 1124 de 2016, lo cual se verificará en la evaluación de los resultados del estudio.

- **Selección del producto de referencia cuando éste no se comercializa en el país.**

Para determinar el producto de referencia a utilizar en los estudios de bioequivalencia, se debe seguir la ruta que se expone en documento el anexo No. 2 de la presente circular. Si persisten dudas sobre la selección, el interesado podrá consultar al Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, enviando un correo a grupoapoyocomisionrevisora@invima.gov.co, indicando en el asunto "Elección de producto comparador estudio de bioequivalencia" o por correspondencia.

Para las formas farmacéuticas de liberación prolongada que no tienen producto de referencia, es importante demostrar seguridad y eficacia, ya sea mediante estudios clínicos o siguiendo lineamientos internacionales para desarrollo de productos con nuevas liberaciones. Por ejemplo: EMA: Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms.



JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ
DIRECTOR GENERAL

VºBº Francisco Javier Sierra Esteban
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
VºBº Melissa Triana Luna - Oficina Asesora Jurídica

¹ Concepto Oficina Asesora Jurídica

1102-3529-18

Bogotá D.C. septiembre de 2018

INTERNA
Pra Rad: 1000000
Folios: 2
De: OFICINA ASESORA JURÍDICA
Para: DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRC
Fecha: 2018/09/21 14:13 dromerov

CONSULTA INTERNA
Radicado: 20183008985
Clave: -787311

Doctor
FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Invima

ASUNTO: Concepto jurídico Resolución 1124 de 2016. Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).

Cordial saludo,

Con el propósito de atender la consulta elevada vía correo electrónico, se efectuó el análisis respectivo de antecedentes y de la normativa aplicable, en virtud de lo cual se da respuesta en los siguientes términos:

a. *Un estudio de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollado antes de la entrada en vigencia de la resolución 1124 de 2016, en un país que no es de referencia y en un centro no certificado por una agencia sanitaria incluida en el artículo 5° de la misma resolución, ¿dicho estudio podría ser válido por el Invima para soportar un trámite radicado después de la entrada en vigencia de la resolución ya mencionada?*

Según se informa en el correo de la solicitud, la industria farmacéutica ha señalado que consideran que el Invima debe aceptar los estudios de *Biodisponibilidad (BD)* y *Bioequivalencia (BE)* desarrollados antes de la entrada en vigencia de la Resolución 1124 de 2016, en un país que no es de referencia y en un centro no certificado por agencia sanitaria incluida en el artículo 5 de la misma resolución, basados en el principio de irretroactividad, cuestionando "¿Cómo podría haber previsto un administrado que realizó un estudio de bioequivalencia antes de Abril de 2016, que después de esa fecha su estudio iba a ser INVALIDADO porque el sitio donde se realizó dicho estudio no contaba con un certificado que en ese momento no existía?"

Frente a este primer panorama propuesto por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, así como las apreciaciones expuestas por la industria farmacéutica se debe tener en cuenta lo dispuesto por la resolución 1124 de 2016 en su artículo 17 transitorio, así:

"ARTÍCULO 17. TRANSITORIO. Aquellos titulares de registros sanitarios cuya renovación sea tramitada y otorgada dentro los seis (6) meses siguientes a la entrada en vigencia de la presente resolución, contarán con un plazo de dieciocho (18) meses, contados a

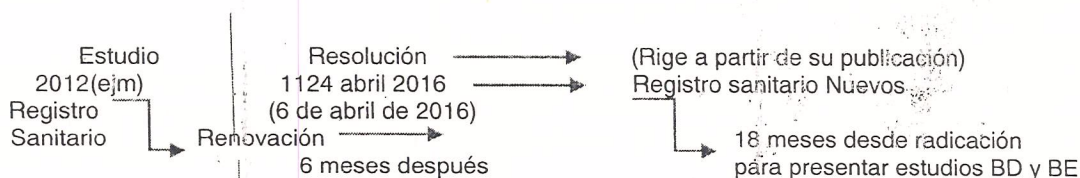
partir de la ejecutoria del acto administrativo que otorgue la renovación para la presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Vencido el plazo otorgado en el presente inciso sin que se presenten los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), el registro sanitario se **suspenderá** mediante acto administrativo por parte del Invima.

Aquellas solicitudes de registro sanitario nuevo que se tramiten dentro de los seis (6) meses siguientes a la entrada en vigencia de la presente resolución, contarán con un plazo de dieciocho (18) meses, contados a partir de la radicación del trámite para la presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), sin que dicho requisito sea requerido en el trámite de registro sanitario durante el término descrito. Vencido el plazo otorgado en el presente inciso sin que se presenten los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), si se ha otorgado el registro sanitario respectivo, éste se **suspenderá** mediante acto administrativo motivado por parte del Invima.

Las instituciones investigadoras en Colombia, que a la entrada en vigencia de la presente resolución se encuentren realizando estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) tendrán un plazo de dieciocho (18) meses, 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)."

Tal y como lo dispone este artículo sobre la transitoriedad de la norma encontramos 3 situaciones que previó el operador normativo así:

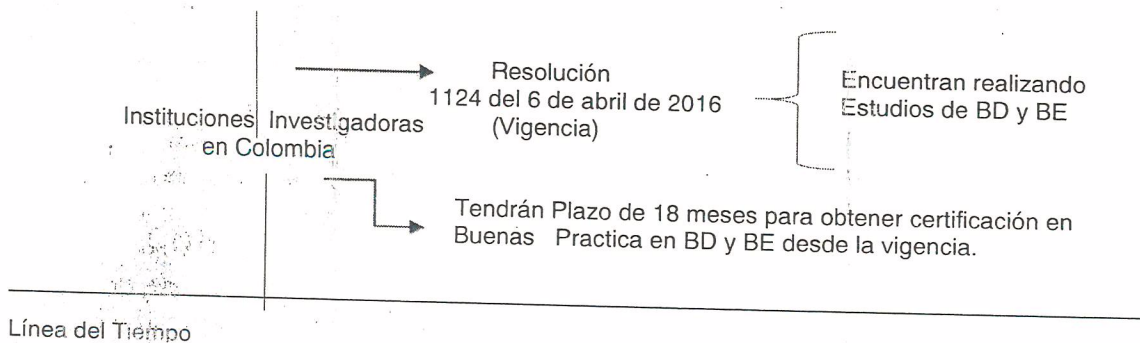
- (i) Para titulares de registro sanitario que van a **renovar** y ésta se tramite 6 meses después de la entrada en vigencia de la resolución 1124 de 2016; es decir a partir de su publicación en el Diario Oficial No. 49.836 el 6 de abril de 2016, contaban con un plazo de dieciocho (18) meses, contados a partir de la ejecutoria del acto administrativo que otorgue la renovación para la presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).
- (ii) La segunda situación aplica para aquellas situaciones donde se tramitan **registros sanitarios nuevos** dentro del término de 6 meses siguientes a la entrada en vigencia de la comentada resolución es decir a partir del 6 de abril de 2016; éstas contaban con un plazo de 18 meses que van desde la radicación de dicho trámite, se grafica así:



Línea del tiempo

Vencidos los plazos sin presentación de estudios de BD y BE y cuentan con RS este se **SUSPENDE**

iii) El tercer inciso del artículo en cita a manera de gráfico nos indica lo siguiente:



Luego, el artículo 17 de la resolución 1124 de 2016 es suficientemente claro y conciso en relación a los términos para la obtención del certificado de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y no se presta para interpretación en contrario.

Ahora bien frente al tema de la irretroactividad de la norma, debemos ser claros en definir este término y como aplica para el caso; es así, que se define la irretroactividad de la norma por algunos tratadistas como lo hace Valencia Zea como *"el efecto retroactivo está prohibido por razones de orden público. Las personas tienen confianza en la ley vigente, y conforme a ella celebran sus transacciones y cumplen sus deberes jurídicos. Dar efecto retroactivo a una ley equivale a destruir la confianza y seguridad que se tiene en las normas jurídicas. Además especialmente cuando se trata de la reglamentación de toda una institución jurídica, existe verdadera imposibilidad para regular el efecto retroactivo"*¹.

Aunado a este concepto, debemos tener en cuenta que al expedirse una norma se debe tener en cuenta la armonización normativa para darle un orden y seguridad jurídica dentro de unos parámetros propios de esa norma que se expide.

Es por ello, que el principio de irretroactividad no riñe con la necesidad de mutaciones normativas, que impiden la inamovilidad de un orden jurídico que ha de ser dinámico, y que deba amoldarse a las exigencias de la equidad normativa, en el sentido de ajustar a las condiciones y circunstancias actuales, sin que esto implique el desconocimiento de situaciones jurídicas definidas de acuerdo con la ley, ni la vulneración de los derechos adquiridos. Al respecto, la jurisprudencia es clara; en efecto, en la Sentencia C-511 de 1992, con ponencia del Magistrado Dr. Eduardo Cifuentes Muñoz, la Corte señaló:

"En principio la Constitución no establece una proscripción de los perjuicios que puedan atribuirse a las mutaciones legislativas, de otra parte necesarias y permanentes. Si bien el ordenamiento constitucional garantiza los derechos adquiridos con arreglo a las leyes civiles, los cuales no pueden ser desconocidos ni vulnerados por leyes posteriores (Constitución

¹ A. VALENCIA ZEA. Derecho Civil. Tomo I. Bogotá, Temis, 1989. p. 184.

Política, artículo 58), ellos se circunscriben a las situaciones jurídicas individuales, subjetivas o concretas, creadas o consolidadas bajo el imperio de la ley (Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Magistrado Ponente Dr. Jacobo Pérez Escobar)".

Podemos concluir entonces que la resolución 1124 de 2016 crea a través del artículo 17 de transitoriedad unas situaciones que se previeron al momento de expedir dicha norma la cual brinda las suficientes garantías en pro de la realización de estudios para la obtención de certificación de BD y BE dando puntualmente como debe operar de acuerdo con lo estipulado por la norma que es en definitiva la que da los parámetros para su correcto funcionamiento.

b. ¿Los establecimientos en donde se realicen los Perfiles de Disolución deben cumplir con el certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)? o es posible que los Perfiles de Disolución puedan ser realizados en establecimientos que cumplan con BPL? ¿O por la academia?

Una vez verificado este tema con la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, se concluyó que en razón a que el Invima en las auditorias de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) verifica lo relacionado con los perfiles de disolución, es posible que los laboratorios que se encuentren certificados en BPM y cuenten con la revisión de este aspecto, realicen perfiles de disolución - in vitro, entendida como una prueba netamente físico- química que no implica manejo de pacientes.

En estos términos se da respuesta a la solicitud,

Atentamente,



MELISSA TRIANA LUNA
Jefe Oficina Asesora Jurídica

Proyectó: Fabricio López Barón 

ANEXO 2: Selección producto de referencia

