

**Señores**

**Ministerio de Salud y Protección Social**

[proymed@minsalud.gov.co](mailto:proymed@minsalud.gov.co) y [dmarquez@minsalud.gov.co](mailto:dmarquez@minsalud.gov.co)

El Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional, a través del Centro de Información de Medicamentos, del Grupo Red para el Uso adecuado de Medicamentos y del Grupo de Biofarmacia, remite sus comentarios al Proyecto de resolución "[Por la cual se establece la guía de Biodisponibilidad \(BD\) y Bioequivalencia \(BE\) y se dictan otras disposiciones](#)".

Los comentarios se clasifican en asuntos conceptuales y de contexto y asuntos técnicos de fondo y asuntos de forma.

## **1. Asuntos conceptuales y de contexto**

1.1. Criterios biofarmacéuticos para la definición de los productos a los que se les pide prueba de BD.

Hace casi 15 años, en 2001, se expidió en Colombia la Resolución 1400. La Resolución generó una reacción de preocupación desde la academia, dado que establecía una lista de grupos farmacológicos de forma general, sin considerar que son las características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los fármacos (y de los medicamentos formulados), las que determinan las condiciones en las que será requerida una prueba de Biodisponibilidad (BD), sea ella absoluta o relativa (Bioequivalencia-BE-).

El abordaje por grupos farmacológicos que contenía la Resolución 1400 pudo obedecer a los aspectos de naturaleza clínica, alue coinciden en algunos casos con el perfil de toxicidad de algunos de los medicamentos de dichos grupos farmacológicos), que pudieran preocupar sobre el desempeño de las formulaciones farmacéuticas comercializadas en el país, a través de distintas fuentes.

1.2. Así las cosas, se derogó la Resolución 1400, reconociendo que, conceptualmente, el abordaje por grupos farmacológicos no era el apropiado y se definió que la lista de productos que pudiera requerir este tipo de estudios sería definido por la Sala Especializada del INVIMA. Al margen de la lista misma, desde el punto de vista biofarmacéutico, las preocupaciones de naturaleza clínica o de las condiciones de liberación de un principio activo en una formulación en particular, y que pudieran reducirse por la realización de un estudio de biodisponibilidad comparado, se refieren a criterios bastante bien descritos: la cinética del fármaco, la ventana terapéutica del mismo y el perfil de liberación en las formas farmacéuticas especiales. Derivados de estos criterios surge la lista de productos

que prioritariamente pudieran requerir la presentación de estudios de Biodisponibilidad comparativos.

1.3. En el transcurso de estos años se ha establecido a su vez que, parte de los criterios descritos, deberían complementarse con dos de los atributos más importantes (permeabilidad y solubilidad) que determinan la absorción de un fármaco y a su vez para definir si es requerida una prueba in vivo o si es posible presentar estudios comparativos de los perfiles de disolución de las formas orales sólidas de liberación convencional.

1.4. De igual forma conviene distinguir que los lineamientos y requisitos de la realización de pruebas de BD/BE son un asunto concreto, específico, que estaría sobrepasado por los contenidos del Anexo 7 del Informe 40, referido en la Resolución en consulta. La Resolución hace referencia exclusiva a los estudios de BD/BE, mientras que los mismos son un apartado particular del Anexo 7-Ver título7-.

La perspectiva y alcance del Anexo 7 se deriva del sistema europeo de promoción de la intercambiabilidad, en el entendido que existe un mandato de sustitución de medicamentos en el marco de la organización de los sistemas de reembolso y funcionamiento de los servicios de provisión farmacéutica. Este esquema también opera en Estados Unidos en donde se dispensan los medicamentos en envases individualizados, por farmacéuticos profesionales, sin distinción de marca en los envases posibilitando un mercado de genéricos superior al 90% en unidades. Las exigencias en el registro sanitario son transparentes para el consumidor y se garantizan desde la agencia sanitaria, incluidas las bioexenciones.

Esta perspectiva no opera en el ámbito nacional, ni latinoamericano. El enfoque centrado en la intercambiabilidad no se considera relevante en el marco de las políticas de medicamentos de Latinoamérica dado que los requisitos de las pruebas de BD/BE se han usado con fines de distinción de marca que para promover sustitución generalizada.

Convendría resaltar al respecto que en Colombia se realizan estudios de BE con fines de distinción de marca para productos no prioritarios, mientras que los que desde lo biofarmacéutico lo requieren, no han presentado el requerimiento a la Agencia Sanitaria.

Ahora bien, aún promoviendo una sustituibilidad generalizada, la segmentación de precios ha sido ampliamente descrita cuando se produce la exigencia de las pruebas de BD/BE. De ahí que convenga un abordaje apropiado, por ejemplo el propuesto por la Red Parf y distintos documentos de la OPS pueda ser más oportuno en Colombia. Este abordaje de BD/BE se refiere al enfoque de riesgo y a la reducción de la segmentación evitando referencias a la intercambiabilidad.

En todo caso una adopción del Anexo 7 traducido literalmente, sin los ajustes y adaptaciones de contexto no es recomendable desde el punto de vista técnico.

1.5. Un aspecto importante a la hora de establecer los procesos de diseño, realización de los estudios de BD o BE, lo constituye el análisis de la composición del mercado farmacéutico nacional. Esto en especial porque este sector ha sufrido transformaciones relevantes en las últimas dos décadas. Por un lado gran parte de las plantas de producción de las empresas foráneas han trasladado su producción a centros de manufactura en búsqueda de mayor eficiencia; por otro, muchas de las grandes compañías multinacionales y nacionales se han fusionado en un intrincado volumen de adquisiciones que hace difícil rastrear el origen y condiciones de manufactura de los medicamentos inicialmente producidos en plantas locales. A su vez dado que la oferta y la demanda de los medicamentos comercializados ha cambiado es conveniente conocer con detalle, de los productos priorizados por razones técnicas y de interés en salud, los condicionantes y pertinencia de la exigencia de las pruebas de BD ó BE y los efectos sobre el acceso de la solicitud perentoria de las mismas.

1.6. Un elemento destacado, tanto técnico como de contexto, se refiere a las capacidades y requerimientos de los centros que realizarían las pruebas sugeridas y las condiciones de certificación de los mismos. Los avances nacionales en la consolidación de los sistemas de garantía de calidad de la producción y comercialización medicamentos son reconocidos internacionalmente. La propuesta de establecimiento de unas Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia pareciera desarticulada al paquete de Buenas Prácticas que se ha adoptado y extendido hasta los aspectos de investigación clínica (Buenas Prácticas Clínicas-BPC-) y de control de calidad (Buenas Prácticas de Laboratorio-BPL-). Este nuevo requerimiento de certificación de Buenas Prácticas no de ha descrito en lo conocido de los paquetes de Buenas Prácticas, en especial porque sería un esquema que comparte aspectos asociados a las BPC, las BPL y las normas de habilitación de servicios de salud y, paradójicamente, podría convertirse en una barrera o dilación a la presentación y aprobación de estudios en el marco de los procesos de registro sanitario.

En resumen, los elementos conceptuales y de contexto descritos en los numerales 1.1-1.6 permiten establecer la justificación técnica y la pertinencia de esta Resolución en el contexto local, para hacer más coherente la propuesta.

## **2. Asuntos** técnicos de fondo y asuntos de forma.

Tomando en consideración el apartado anterior se hacen las siguientes recomendaciones al texto:

## **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.

## **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.

Se sugiere eliminar por las mismas razones la última definición referida a las instituciones donde se realizan los estudios.

## **2.3. Resolución Artículo 4**

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.

## **2.3. Resolución Artículo 6**

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.

## **2.4. Resolución Capítulo III**

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.

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?

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.

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.

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?

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.

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.

## **2.5. Resolución Capítulo IV**

Podría ser obviado para facilitar la presentación de los estudios en los casos requeridos y para eliminar barreras y dilaciones artificiales.

## **2.4. Sobre el Anexo técnico 1**

Se sugiere ajustar el Anexo a las referencia 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.

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. 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.

Se sugiere eliminar el apartado 9 referente a los estudios clínicos de equivalencia pues se referirían particularmente a los medicamentos de origen biológico.

Considerar incluir este párrafo del **Apartado 6.1.2.** en los antecedentes de la Resolución:

*"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. 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.*

En conclusión la propuesta constituye un avance al vacío regulatorio actual en la materia. El documento internacional considerado como referencia se ha traducido literalmente sin considerar el contexto y necesidades locales por lo que sería importante un ajuste que responda al alcance de la Resolución y al contexto. De igual manera se sugiere eliminar los apartados de la Resolución que hacen referencia a la certificación de Buenas Prácticas de BE/BD y más bien referirse a la normatividad vigente asociada a las Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio. En relación con la lista de principios activos se sugiere que se definan con claridad los criterios de selección, se pondere el riesgo sanitario de los mismos, se establezca una priorización que conduzca a un plan gradual de adopción de la norma y se realice y se haga público, el análisis de mercado y de factibilidad operativa de realización de los estudios de forma que se minimicen los riesgos sobre el acceso y otros riesgos de aplicación de la norma.

El grupo de Biofarmacia del Departamento de Farmacia y el Grupo RAM han iniciado un análisis pormenorizado de los aspectos biofarmacéuticos, farmacológicos y de mercado de la lista propuesta que pudiera ser de utilidad para este proceso y que estaría disponible para su consulta a solicitud,

Cordialmente

Grupo RAM  
CIMUN  
Grupo de biofarmacia.