



Regional Office of the
World Health Organization



PAN AMERICAN NETWORK FOR DRUG
REGULATORY HARMONIZATION

WORKING GROUP ON
BIOEQUIVALENCE AND BIOAVAILABILITY
VII MEETING¹
Montevideo, 21-24 May, 2006

Participants:

Members:

EUA: Justina Molzon, Coordinator

ARGENTINA: Ricardo Bolaños.

BRAZIL: Silvia Storpirtis, ANVISA

CANADA: Conrad Pereira, Health Canada

CHILE: Regina Pezoa Reyes, Instituto de Salud Pública de Chile

COSTA RICA: Lidiette Fonseca, Universidad de Costa Rica

University of Texas: Salomon Stavchansky, University of Texas. **Unable to attend**

USP: Vinod Shah, Consultant USP. **Unable to attend**

VENEZUELA: Irene Goncalves, Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

ALIFAR: Silvia Giarcovich, (Diffucap-eurand SA)

FIFARMA: Loreta Marquez, (Bristol-Myers Squibb)

Resource person:

Sanchez Aida, Office of Generic Drugs. FDA

Observers:

MOH Uruguay

Secretariat:

Rosario D'Alessio, OPS/OMS

AGENDA²

DAY 1 (Sunday May 21)

5:00 – 9:00 p.m.

National Seminar on Bioequivalence. See Annex 1

¹ This meeting was financed by FDA and PAHO

² All pp presentations are in separate File

DAY 2 (Monday May 22)

Joint meeting with PAHO Working Group on Drug Access. See annex 2.

DAY 3 (TUESDAY MAY 23) WG/BE MEETING

1. Background of the WG

Justina Molzon, Group Coordinator

Justina started welcomed the group and coordinate a round of comments on the experience on the previous meeting (join meeting with PAHO Expert Group on Drug Access). The reflected on the experience and considered important to include in PANDRH doc a paragraph explaining why BE studies are necessary and also countries experiences in implementing BE. This is important to clarify that the ultimate objective of BE studies is the same for all countries and it is a myth that there are BE for developed and other criteria for underdeveloped countries.

2. Review and Discussion on the document on " OPERATIONAL STRATEGIC FRAMEWORK FOR IMPLEMENTATION OF SCIENCE BASED CRITERIA FOR BE"

Ricardo Bolaños and Members of the WG

Participants reviewed the document (version 10) and concluded the version to be available for public opinion. Since the WG adopted the scientific document prepared by WHO, in their review the WG eliminated all parts of the docs that are already included in the WHO version. I

It was also decided to focuses PANDRH doc to the strategy for implementing BE studies. After the document are in the web for a period for at least 3 to 4 months, the WG will review all comments from the public received by the Secretariat and will prepare the final version to be considered by the PANDRH Conference for adoption³.

3. UPDATE OF THE GLOSSARY OF TERMS.

Rosario D'Alessio

The Group was informed on current situation on updating the publication on GIOSARIO DE TERMINOS ESPECIALIZADOS EN MEDICAMENTOS. Ricardo & Regina volunteers to participate in the ad-hoc group as representatives of the WG/BE. The Ad-hoc group is composed by representatives of PANDRH WGs.

Ricardo and Regina acknowledged that the deadline is July 2006.

4. BE PROPOSED EDUCATIONAL SEMINAR PROGRAM

RICARDO BOLAÑOS

Ricardo presented a first draft proposed program for educational seminar focusing statistics. See Annex 3. Ricardo will complete the proposal, which will be sent to all members for comments.

³ The PANDRH BE document is presented in separate File in PANDRH web page for Public Opinion

Participants also considered that this is a priority subject and that countries are implementing BE courses with the assistance of specialized organizations such as AAPS and other DRA. The case of AAPS practical courses was analyzed and Regina will communicate with them to find out if their program and content (materials) of the Bio-pharmacy program can be used by the WG.

Due to the increase of countries asking possibility for internship in more advance regulatory agencies, Silvis Storpirtis will prepare a model for a two weeks internship.

Irene Goncalves, the rep from Venezuela will prepare educational material on Analytic Method and bio-analysis.

5. Comparator product

MEMBERS OF THE GROUP

Participants analyzed the subject, designed a decision tree for determining CP and agreed to include in the doc a chapter related to this subject.

6. G/Plan of work. Review and update

Rosario D'Alessio

1. To inform the SC about the joint meeting with the SUB group on generic (part of the PAHO Access Group)	Secretariat		DONE No further actions are necessary (unless it will be requested)
2. Development of the PANDRH BE document a. Comments on current version b. Introduction of the doc c. Review and complete the parts of the document d. To update Part II of the doc: Implementation strategy <ul style="list-style-type: none"> • Introduction • Require new list of drug with BE studies • Update Tables for Part II of the document • To add: a decision tree on the whole issue of BE based on sanitary risk of product. e. To add: review of electronic submissions and analysis of documents to prevent the need to reenter data; and harmonized submission format	ALL Members		DONE FINAL DRAFT and it will be ready for WEB page (public opinion) after minors adjustments Doc in web page at least until DEC 2006 Comments from the web will be reviewed during the VIII meeting

<p>such as CTD; develop reviewer template for review.</p> <p>f. Regional Comparator to add: prospectively DRA ask for assurance that product registered in country is linked to product on which S/E is established; If innovator makes major changes in formulation need to let DRA know; and to ask for bridging information to S/E study for manufacturing site change especially for Reference product and changes</p> <p>h. Definitions of Terms (comments)</p>			<p>Paragraph and recommendations prepared and incorporated in the doc.</p> <p>See GLOSSARY OF TERMS</p>
<p>3. Follow up to PAHO Resolution on PANDRH</p> <p>a. To recommend to PANDRH SC to develop a follow up report on Resolution on PANDRH.</p>	Secretariat	ASAP	Pending for SC consideration
<p>4. Promotion of exchange of information and experiences among countries</p> <p>a. To include experiences in national seminars (to expand speakers)</p> <p>b. Development of program for intern to spend one week program in NRA of other countries</p>	ALL members		<p>A seminar was implemented in PAN and URU as part of the agenda for BE meetings</p> <p>Silvia S. will prepare a program for internship to be reviewed by the WG.</p>
<p>5. Regional Comparator</p> <p>a. To follow up legislation in countries requires that comparator needs to be approved in their country</p> <p>b. Analysis and possible decision</p>	<p>All members</p> <p>WG/BE</p>	<p>Cont.</p> <p>Next meeting</p>	Following final doc
<p>6. Indicators:</p> <p>a. To develop a set of indicators to assess the</p>	Lidiette		Irene will prepare

<p>processes, performance and impact of implementation of BE studies.</p> <p>c. To review and final selection of indicators to use should be done in the near future.</p>	<p>Fonseca</p> <p>WG/BE</p>		<p>a draft by July, and it will reviewed by e-mail Agus-Dec</p>
<p>7. Up date the PAHO publication Glosario de Medicamentos.</p> <p>a. Review of terms related to BE of the aforementioned publication.</p>	<p>Secretariat</p> <p>Lidiette Fonseca and Regina Pezoa</p>		<p>Terms assigned to be reviewed by Ricardo & Regina as part of the ad-hoc group of reviewers.</p> <p>Deadline: July 2006</p>
<p>8. Training:</p> <p>a. Closely follow up courses or other training activities already in the market for possible sponsorship from PAHO, in which PANDRH document should be given special consideration.</p> <p>d. Countries to continue promoting implementation of training courses jointly with universities and other international agencies, and inform the Secretariat on those being implemented</p>	<p>All members/ Secretariat</p> <p>All members in each country</p>		<p>Ricardo proposal was presented, and he will complete the content of the program and will send by August 06.</p> <p>Regina will find out if program and content (materials) of the Biopharmacy program can be used by the WG.</p>
<p>9. Next meeting (estimated)</p>	<p>WG/BE</p>		<p>Next meeting in 2007</p>

7. CLOSING

JUSTINA MOLZON

Justina congratulated participants for the hard work. She recognized that in only 1, ½ days the Group was able to review and to make final recommendations to the Secretariat to finalize the document.

8. Meeting with National Authorities

A meeting with members of the DRA and other members of the MOH was held in the afternoon of the last day.

ANNEX 1:



RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACION FARMACEUTICA (Red PARF)/GRUPO DE TRABAJO DE BIOEQUIVALENCIA

SEMINARIO NACIONAL EN BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD

21 de mayo de 2006
Montevideo, Uruguay

AGENDA

- | | |
|----------------------|--|
| 17:00 – 17:15 | Acreditación |
| 17:15 – 17:30 | Apertura <ul style="list-style-type: none">• <i>Dr. Jorge Basso</i>
Director General de la Salud
Ministerio de Salud Pública, Uruguay• <i>Dr. J. Fernando Dora</i>
Representante OPS/OMS Uruguay |
| 17:30 – 18:00 | <i>El Acceso a los medicamentos: desafío para la región de las Américas</i>
<i>Jorge Bermúdez, OPS/OMS</i> |
| 18:00 – 18:15 | Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad de la RED PARF
<i>Justina Molzon, FDA, Coordinadora del grupo de BE</i> |
| 18:15 – 19:00 | La Bioequivalencia: mitos y realidades
<i>Regina Pezoa, Instituto de Salud Pública de Chile</i> |
| 19:00 – 19:15 | Receso |
| 19:15 – 20:15 | Criterios científicos de la OMS para la implementación de Estudios de BE y Estrategia para su implementación
<i>Ricardo Bolaño, Agencia Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica, ANMAT/Argentina</i> |
| 20:15- 21:15 | Estrategias nacionales en la implementación de estudios de BE. Caso países
<i>Aída Sánchez, CEDER/FDA/Estados Unidos de América</i>

<i>Irene Goncalves, Instituto Nacional de Higiene de Venezuela</i> |
| 21:15 – 21:30 | Clausura
<i>Dr. Miguel Fernández Galeano</i>
<i>Sub-Secretario Ministerio de Salud Pública</i> |

ANNEX 2: Joint Meeting with the PAHO Expert Group on Drug Access

RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACION FARMACEUTICA / GRUPO DE TRABAJO DE BIOEQUIVALENCIA

Sesión conjunta con el GRUPO DE TRABAJO EN ACCESO A MEDICAMENTOS (OPS)

Lunes 22 de mayo, 2006

I. Agenda⁴

1. Instalación (9 – 9:30)

Jorge Bermúdez

Se expondrá el papel de la OPS en este tema, los fundamentos de esta reunión conjunta y se expondrán los objetivos de la misma.

2. Grupo de Trabajo de BE de la Red PARF (9:30 – 9:45)

Rosario D'Alessio

Será complementaria a lo expuesto en el Seminario Nacional del día anterior (domingo 21 de mayo). Se resaltarán los componentes del documento que están desarrollando y sus principales beneficios y dificultades

3. Grupo de trabajo en Acceso a Medicamentos (9:45- 10: 30)

Miembros del Grupo de Acceso a medicamentos a ser seleccionados

Presentarán el estado de desarrollo y los componentes del documento que están desarrollando destacando sus principales beneficios y dificultades

Café (10:30-11:)

4. Puntos Críticos en el análisis del tema BE y Acceso (11:00- 12:00)

Rosario D'Alessio y Nelly Marín

Se expondrán los principales puntos críticos de los temas de ambos grupos los que serán analizados por los miembros de los ambos grupos en la sesión de la tarde. Todos los miembros podrán en esta sesión identificar puntos críticos adicionales que se agregarán a la discusión de la tarde.

Almuerzo (cada uno paga)

5. Análisis de puntos críticos (1:30 – 3:30)

Todos los participantes

Se espera que los participantes discutan y analicen cada uno de los puntos críticos identificados, su relevancia y su percepción del impacto y sus posibles soluciones. Se estima que el papel de ambos grupos en el estudio de cada punto crítico también sea identificado.

⁴ Las conclusiones de esta sesión conjunta se presentan por separado. El grupo de OPS en Acceso a Medicamentos asumió la responsabilidad de dicho informe.

Café (3:30 – 4:00)

6. Conclusiones y recomendaciones (4:00 – 5:00)

Relatores. Serán seleccionados uno por cada grupo y dos de OPS

Se espera que los relatores puedan presentar sus resúmenes de las principales conclusiones y recomendaciones producto de la discusión de la sesión anterior.

7. Clausura (5:00 – 5:15)

Jorge Bermúdez

**II. PUNTOS NECESARIOS PARA DICUTIR EN REUNION CONJUNTA
GRUPOS DE ACCESO Y DE BE**

Puntos para el análisis	Grupo de Acceso	Grupo BE	Comentarios
Acceso	<p>Definición de genérico no resuelta en el Grupo. Propone hacer comparación de conceptos en AL incluyendo definiciones de OMS.</p> <p>Genéricos es visto como una estrategia para mejorar ampliar el acceso a todos los medicamentos. No se aborda como política.</p> <p>La estrategia de genéricos debe dar preferencia a los ME</p> <p>Los genéricos contribuyen al URM porque: 1) promueve a los ME (no todo lo que esta en el mercado es relevante; 2) el uso de INN y 3) minimiza la propaganda.</p> <p>Acceso tiene desafíos por actores: gobierno, regulador, industria, médicos, fticos, paciente (usuario),</p>	<p>No se discute definición de genérico pues se acepta la de OMS donde se refiere a multifuentes. Reconoce en el doc la experiencia de AL sobre similares.</p>	<p>Hay diferencias interna pero el acuerdo sobre aceptación de OMS</p> <p>Podría ser mas efectivo para mejorar el acceso promoviendo a los ME que a los genéricos?.</p>

	legisladores, universidades.		
Calidad	<p>Calidad y BE no son sinónimos.</p> <p>Calidad es una sola. Condición que debe tener todos los productos incluye a genéricos.</p> <p>BE es aspecto importante cuando hay que sustituir un producto (solo necesario en pocos casos). La BE es una especificación necesaria para algunos productos. Para su aplicación se remite al GT/BE.</p> <p>Apoya criterio de riesgo</p> <p>Destaca el papel de la ARN sobre reglamentación y recomienda la adopción de OMS y de PARF (Ver Cuadro)</p> <p>El G desea que el GT/BE de mas importancia a pruebas in vitro</p>	<p>IGUAL</p> <p>BE es requisito para intercambiabilidad para algunos productos. Unos mas que otros. Recomienda priorización y aplicación de árbol de decisión.</p> <p>Promueve criterio de riesgo</p> <p>Recomienda que la ARN adopte criterios científicos según OMS e implementar BE en orden de prioridad por riesgo sanitario</p> <p>Se adopta SCB</p>	
Comparadores		<p>Se acepta propuesta de OMS, pero esta aún en discusión. La BE se basa en comparar con quien desarrolló estudios clínicos (producto original). Pero no es lo que ocurre en AL. No se plantea si los Innovadores en AL han demostrado su seguridad y eficacia</p>	<p>La OMS indica que cuando el original no exista (ya no se comercializa) es el que mas tiempo tiene en el mercado nac.</p>
Adquisición, prescripción y dispensación	<p>Se habla de sustitución y no de intercambiabilidad.</p> <p>No todos los productos genéricos deben ser intercambiables (dado la existencia de productos similares).</p>	<p>Intercambiabilidad y sustitución no la diferencian.</p>	

	<p>La intercambiabilidad no es necesaria en todos los casos pues el medicamento lo prescribe el médico (marca, similar o INN)</p> <p>El farmacéutico tiene un papel sanitario en sustituir el producto dando preferencia al mas barato (asumiendo que todo es bueno)</p> <p>Papel de las universidades en promover sustitución</p>		
Uso de INN	<p>Debe ser promovida para su aplicación total.</p> <p>Al promover prescripción de INN desaparece toda al intercambiabilidad e incrementa el papel de la ARN quien debe garantizar que todo lo que autorizó es bueno</p>	<p>No se discutió el uso de INN</p> <p>Se da prioridad a la implementación de BPM por parte de ARN</p>	
Propaganda	<p>Prescripción Des contra genéricos</p>	<p>No se discute</p>	
Aceptabilidad	<p>Se discute de la política de genéricos por parte de profesionales que prescriben y del usuario. Muestra los mitos y porque no es aceptado (ej fracaso (caso VEN, caso VIH y positivos caso España)</p>	<p>Los estudios de BE es una realidad en los países, quienes la han aceptado como un requerimiento necesario para algunos productos aplicando CBF (prioritarios)</p>	
Implantación	<p>Recomienda implantar estrategia de genéricos con rec sobre viabilidad, factibilidad, sostenibilidad, y legitimidad. (gradualidad)</p>		

ANNEX 3: CURSO-TALLER DE ENTRENAMIENTO EN ESTADÍSTICA EN BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

1.- PROPÓSITOS

Capacitar a personal calificado en la toma de decisiones estadísticas en el área de biodisponibilidad y bioequivalencia.

2.- OBJETIVOS

2.1.- Ofrecer conocimientos sobre diseños en investigación clínica en general y diseños para estudios de bioequivalencia en particular.

2.2.- Exponer los aspectos estadísticos de la evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia.

3.- DESARROLLO DE APTITUDES

Al finalizar la capacitación el cursante será capaz de:

3.1.- Reconocer qué se entiende por límites de bioequivalencia.

3.1.- Discernir qué tipos de diseños se utilizan en estudios de bioequivalencia.

3.3.- Distinguir entre período, secuencia y tratamiento.

3.4.- Establecer las ventajas y desventajas del diseño cruzado, balanceado, dos períodos, dos secuencias, dos tratamientos.

3.5.- Fundamentar el empleo del Análisis de Variancia en los estudios de bioequivalencia.

3.6.- Definir droga de alta variabilidad farmacocinética.

3.7.- Interpretar el concepto de Intervalo de Confianza aplicado al entorno de bioequivalencia.

3.8.- Aplicar los 2 tests de hipótesis de “una cola” (one sided test), reconociendo las Hipótesis Nula y Alterna en bioequivalencia.

3.9.- Reconocer los conceptos de Riesgo para el consumidor y Riesgo para el productor (errores alfa y beta).

4.- MÓDULOS

I.- Diseños en estudios de bioequivalencia. Fundamentos y aplicación.

II.- Bioestadística en bioequivalencia. Transformación logarítmica. Análisis de Variancia, Intervalo de Confianza, tests de una cola. Hipótesis Nula y Alterna.

III.- Criterios Internacionales de aceptación de bioequivalencia.

MÓDULO I: Diseños en estudios de bioequivalencia. Fundamentos y aplicación.

Conceptos generales de diseño en investigación clínica. La Buenas Prácticas Clínicas. El Ensayo Clínico. Estudios de Superioridad y Estudios de Equivalencia. Su fundamento estadístico. La conducción de estudios de biodisponibilidad. Estudios en ayunas y con alimentos: ¿Cuándo y cómo?. Selección de voluntarios para un estudio de bioequivalencia. Hipótesis de Bioequivalencia: Las Hipótesis Nulas (H_0 a y b) y las Hipótesis Alternas (H_1 a y b). Tipos de diseños. Fuentes de variación en un estudio de bioequivalencia. Cálculo del tamaño de la muestra para un estudio de bioequivalencia. Aspectos metodológicos considerados en la Norma Argentina (Disposición ANMAT N° 3185/99). El diseño clásico en estudios de Bioequivalencia: ensayo 2 períodos, 2 secuencias, 2 tratamientos, cruzado al azar, balanceado. Utilidad del diseño balanceado. Diseños aplicables a fármacos de vida media prolongada (> 24hs). Otros diseños. Diseños para drogas de alta variabilidad (CV Intraindividual > 30%). Diseños secuenciales. Razones que explican el fracaso de un estudio de Bioequivalencia. Introducción a la estadística en Bioequivalencia.

MÓDULO II: Bioestadística en bioequivalencia. Transformación logarítmica. Análisis de Variancia, Intervalo de Confianza, tests de una cola. Hipótesis Nula y Alternativa.

Conceptos generales de estadística descriptiva e inferencial. Repaso de conceptos farmacocinéticos. Generalidades de los métodos estadísticos en Bioequivalencia. La descripción. La transformación logarítmica. El Análisis de Variancia (ANOVA): utilidad e interpretación. ANOVA de una vía y de más de una vía. El "Efecto Secuencia". Concepto de Punto Estimado. Intervalo de confianza: concepto e importancia en Bioequivalencia.. Los dos test t de hipótesis unilaterales (Test de Schuirman). Interpretación.

Presentación de práctica con un paquete informático de Bioequivalencia. Desarrollo de destrezas.

El análisis de un protocolo de bioequivalencia.

El análisis de los resultados de un estudio de bioequivalencia.

Otros temas de interés.

Drogas de Alta Variabilidad Farmacocinética.