



**PAN AMERICAN NETWORK ON DRUG REGULATORY
HARMONIZATION**

GRUPO DE TRABAJO DE BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD

Noviembre, 2008



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud



***RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA
REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA
GRUPO DE TRABAJO EN BIOEQUIVALENCIA***

**MARCO PARA LA EJECUCIÓN DE LOS REQUISITOS DE EQUIVALENCIA PARA
LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

**Propuesta a ser presentada en la V Conferencia Panamericana de
Armonización de la Reglamentación Farmacéutica**

Octubre 2008

GRUPO DE TRABAJO SOBRE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Miembros¹:

USA: **Justina Molzon, Coordinator.** Associate Director for International Affairs. FDA

ARGENTINA: **Ricardo Bolaños.** Departamento Estudios y Proyectos. ANMAT. Docente de Farmacología. Univ. de Buenos Aires.

BRAZIL: Silvia Storpirtis. Profesora Asociada de la facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Sao Paulo, Consultora de la Unidad de Evaluación de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de ANVISA.

CANADÁ: 1) Norman Pound. Health Canada; 2) John Gordon. Health Canada; 3) **Conrad Pereira.** Therapeutic Products Directorate, Health Canada.

CHILE: 1) Ana María Concha, Instituto Salud Pública de Chile; 2) Pamela Milla, Instituto de Salud, Chile; 3) Regina Pezoa Reyes, Jefa Sección Biofarmacia. Instituto de Salud Pública de Chile.

COSTA RICA: 1) Marcela Rodríguez; 2) Lidiette Fonseca. Directora Instituto Investigaciones Farmacéuticas INIFAR. Escuela de Farmacia. Universidad de Costa Rica. **Graciela Salazar** Ministerio de Salud de Costa Rica. a partir de junio 2006.

JAMAICA: **Eugene Brown.** Head School of Pharmacy & Health Science.

University of Texas: **Salomon Stavchansky.** Alcon Centennial Professor of Pharmaceutics. The University of Texas at Austin. College of Pharmacy.

USP: 1) Roger Williams. Executive Vice President. Chief Executive Officer; 2) Margareth Marques; **Vinod Shah,**

VENEZUELA: Irene Goncalves. Farmacéutico Jefe del Departamento de Evaluación Científico Legal. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel.

ALIFAR: Prof. **Silvia Giarcovich.** ALIFAR

FIFARMA: 1) Vivian Trespalacios; 2) Loreta Marquez, Executive Director International Medical Organizational-Latin America- (Bristol-Myers Squibb);

Personas Recurso:

Sanchez Aida. Division of Bioequivalence. Office of Generic Drugs. FDA
Suarez Sandra, Office of Clinical Pharmacology, FDA
Sancho Alfredo. Office of Clinical Pharmacology, FDA
Pógany Janos, Temporary Advisor WHO-PAHO

Secretariado:

Rosario D'Alessio, OPS/OMS

Nelly Marin. A partir de 2.007 OPS/OMS

¹ Nombres en negrillas corresponden a miembros actuales

2. Algunos miembros fueron cambiados. Aquí solamente se mencionan quienes participaron en la preparación del documento.

TABLA DE CONTENIDO

PRESENTACIÓN	5
I. ANTECEDENTES DE LA RED PARF Y DEL GT/BE	6
II. CRITERIOS CIENTÍFICOS PARA LA EQUIVALENCIA	9
1. Introducción	9
2. Métodos de Pruebas apropiados para evaluar la equivalencia.....	10
3. Informes de resultados	10
4. Consideraciones especiales sobre Buenas Prácticas Clínicas	11
III. MARCO ESTRATÉGICO PARA LA EJECUCIÓN	12
1. Introducción	12
2. Criterios para el establecimiento de prioridades en la selección de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) que requieren estudios de equivalencia in vivo.....	14
3. Requerimientos de estudios de bioequivalencia en países seleccionados.....	17
4. Modelo para determinar puntaje ponderado para la toma de decisión.....	21
5. Árbol de decisiones para la implementación de estudios de equivalencia en la Región.....	25
6. Cómo seleccionar el producto comparador en la Región.....	28
7. Árbol de Decisión para seleccionar el producto comparador en la región.....	30
IV. CONCLUSIÓN	31
ANEXO 1: Casos de Países en regulación de equivalencia	34
Anexo II: Modelo Formato para reporte de Resultados	37
3.1 Summary of Bioavailability/Bioequivalence Studies Performed.....	42
3.4 ETHICS.....	42
7.1 Presentation of Data	45
7.2 Pharmacokinetic (PK) Parameters	45
<i>(Complete the following tables for uncorrected and potency corrected data, modify the units if required. A set of tables is provided for both a single-dose and a steady-state study. Please delete the unused set of tables.)</i>	45
7.3 Statistical Analysis	48
8.1 Analytical Technique	48
8.3 Quality Control Samples.....	49

8.4 Precision and Accuracy.....49

8.5 Repeat Analyses.....49

8.6 Chromatograms.....49

9.2 Stability.....50

9.4 Recovery.....50

(Method and results of assessment for analyte and internal standard including mean and CV%)50

DRAFT

PRESENTACIÓN

El presente documento ha sido preparado por el Grupo de Trabajo de BE (GT/BE) de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF) con el objetivo de aportar a las autoridades nacionales de regulación (ARN) de medicamentos en la Región de las Américas criterios recomendables y armonizados acerca del tema de equivalencia de los medicamentos. El documento consta de dos partes:

La primera referida a los **Criterios científicos para la implementación de la equivalencia de medicamentos**. Para el desarrollo de esta parte, el GT/BE analizó detalladamente el documento "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability"², del Comité de Expertos de la OMS para Preparaciones Farmacéuticas, y decidió en forma unánime adoptar dicho documento y promover la implementación del mismo en las Américas. El citado documento recomienda de forma general, para los 192 Estados Miembros de OMS, tender a la demostración de Equivalencia Terapéutica y declaración de Intercambiabilidad de todos los Productos Multifuentes y establecer los criterios básicos para la realización de los estudios (*in vivo e in vitro*) para asegurar la intercambiabilidad de los productos multifuentes sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. Así mismo se adoptaron los criterios para la exención de los estudios *in vivo* con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)³.

La segunda parte del documento está referida al **Marco Estratégico para la Implementación de los estudios de equivalencia de medicamentos**. En ella se describe la realidad de la región de las Américas, atendiendo las particularidades de Latinoamérica y considerando que gran parte de los Productos Multifuente (productos de diferentes orígenes y/o fabricantes) que se comercializan en la región, fueron oportunamente registrados en concordancia con los requerimientos del registro de medicamentos de cada país (locales) en el momento de su registro. Se reseña y fundamenta la recomendación de la implementación gradual de las exigencias de demostración de equivalencia (BE), priorizando los estudios *in vivo* con base en el riesgo sanitario de los productos. Estos criterios de gradualidad y priorización riesgo sanitario, se complementan con las bioexenciones con base en el SCB que presenta el documento de la OMS. Asimismo, se hace referencia a determinados casos, en los que se carece de productos de referencia válidos y unificados; y se presenta un diagrama de flujo que integra, tanto las exigencias de cumplimiento de BPM y de validez y confiabilidad de los productos de referencia, como los conceptos de gradualidad en la priorización según riesgo sanitario y las bioexenciones.

² WHO Technical Report Series 937. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 7. page 347-390. WHO. 2006.

³ Idem. Annex 8. Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Page 391-437

I. ANTECEDENTES DE LA RED PARF Y DEL GT/BE

La Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF) se estableció formalmente en 1999 durante la II Conferencia Panamericana en ARF. Los participantes en las Conferencias Panamericanas en ARF comprenden a las autoridades nacionales de reglamentación (ARN) de todos los Estados Miembros de la OPS, representantes de los cinco bloques sub-regionales de integración económica en la Región, la industria, la comunidad académica y las ONG. La Red PARF es un esfuerzo estratégico regional para mejorar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos del mercado farmacéutico en la Región. Su trabajo se basa en el espíritu de panamericanismo que se lleva a cabo en las actividades continentales de la OPS/OMS y cuenta con el apoyo de la Resolución CDR11 del 42 Consejo Directivo de la OPS/OMS.

La Red PARF tiene cuatro componentes: La Conferencia Panamericana (máximo nivel del proceso de toma de decisiones de la Red PARF), el Comité Directivo, los grupos de trabajo y la Secretaría. Las normas operativas, las normas y reglamentación se formulan por grupos de trabajo, cuyos miembros mayoritarios son los expertos de los organismos reguladores nacionales. A la fecha, PARF tiene 12 grupos de trabajos (GTs) en las siguientes áreas: Buenas Prácticas de Manufactura, Bioequivalencia y Biodisponibilidad, Registro de Medicamentos, Buenas Prácticas Clínicas, el Combate a la Falsificación de Medicamentos, Clasificación de Medicamentos, la Promoción de Medicamentos, Buenas Prácticas de Laboratorio que incluye el Programa de Control de Calidad Externo, Vacunas, Plantas Medicinales, Farmacopea y Farmacovigilancia.

Aunque el GT en Bioequivalencia/Biodisponibilidad (GT/BE) se estableció formalmente en noviembre de 1999, ya la primera Conferencia Panamericana (1997) había recomendado comenzar a trabajar en BE/BD como tema urgente de segunda prioridad para la armonización reglamentaria, siendo la primera prioridad las BPM y seguido de BPC y del Combate a la Falsificación de los Medicamentos. Después de esa recomendación, en enero de 1999, la OPS patrocinó una reunión de los expertos sobre biodisponibilidad-bioequivalencia en Caracas, Venezuela⁴ para analizar la ejecución y requisitos para los estudios de BE en la Región de Américas. Los participantes expertos formularon varias recomendaciones; entre ellas, la necesidad de la gradualidad en la implementación en los países de los estudios de BE para asegurar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos.

El informe de la citada reunión de expertos se presentó en la II Conferencia Panamericana. Los participantes de la Conferencia también identificaron a la bioequivalencia como una segunda prioridad para abordar el tema de armonización y estableció formalmente un Grupo de Trabajo de Bioequivalencia (GT/BE) con las siguientes responsabilidades:

- 1) Identificar los criterios científicos para la bioequivalencia-biodisponibilidad para productos farmacéuticos genéricos;
- 2) Implementar seminarios educativos técnicos sobre BE; y

3. Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos. Caracas, Venezuela. Enero 13-15, 1997. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE). División de Sistemas y Servicios de Salud (HSP). Junio 1999.

3) Dar seguimiento a la implementación de estudios de BE en la Región.

La recomendación de la Red PARF en relación a la estrategia de implementación en la región fue delineada en 1999 y sus conceptos básicos son:

- Garantizar eficacia, seguridad y calidad para todos los productos en comercialización,
- Empleo de métodos *in vivo* e *in vitro* para demostración de Equivalencia Terapéutica,
- Criterio de alto riesgo sanitario para establecer prioridades, y
- Criterio de gradualidad atendiendo la disponibilidad de recursos humanos, de instalaciones, de infraestructura para la realización de los estudios y para la evaluación de las solicitudes de registro.

Dentro de este contexto, el Dr. Salomón Stavchansky de la Universidad de Texas y el Dr. Ricardo Bolaños de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, ambos miembros del GT/BE, asumieron la tarea de desarrollar una propuesta sobre Criterios para la implementación de estudios de Bioequivalencia (*in vivo* e *in vitro*), criterios para las exenciones de pruebas *in vivo* de Productos Genéricos; y elaborar una propuesta de estrategia para promover un proceso de armonización en la implementación de estudios de bioequivalencia, respectivamente. El documento describiría cuándo los estudios de BE *in vivo* eran necesarios y cuándo no; y describiría cuándo un producto farmacéutico se consideraría equivalente sin necesidad de documentación adicional. De acuerdo a lo planificado, el borrador del documento se presentó en la IV Conferencia Panamericana en la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en marzo de 2005, la cual reconoció que el documento era un progreso en la aplicación de los estudios de BE en la Región y recomendó presentar el documento a discusión durante el próximo año, para examinar los aspectos como las bioexenciones y la clasificación biofarmacéutica, entre otros. La Conferencia también recomendó que el GT/BE concluyera el documento y presentara su versión definitiva en la próxima Conferencia para el aval por los países de la Región⁵.

En la misma Conferencia, el GT/BE de PARF presentó su enunciado de misión, que fue modificado por el GT quedando de la siguiente manera: "El grupo de trabajo debe contribuir a los criterios armonizados de bioequivalencia para *promover* la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos en las Américas"⁶

La IV Conferencia también aprobó los siguientes objetivos para el GT/BE:

1. Desarrollar criterios sobre bases científicas para los productos que requieren estudios de BE *in vitro* y/o *in vivo* y para aquellos que no lo requieren.
2. Desarrollar listas priorizadas de los productos farmacéuticos en los que los estudios de BE *in vivo* son necesarios.
3. Desarrollar una lista de productos farmacéuticos donde los estudios de BE *in vivo* no son necesarios.

⁵ <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/redparfconclusiones-iv-conferencia.pdf>

⁶ Minutas de VI Reunión del GT/BE. Red PARF, Agosto, 2005. Panamá.
<http://www.paho.org/english/ad/ths/ev/been-6thmeeting.pdf>

4. Desarrollar una lista de productos de referencia (comparadores) para estudios de BE para uso en la región de las Américas.
5. Formular recomendaciones y guías de interpretación, evaluación y aplicación de los principios científicos de bioequivalencia.
6. Promover y ayudar en la educación y el adiestramiento en los países de las Américas en la aplicación de los principios de bioequivalencia.
7. Promover la bioequivalencia de los productos farmacéuticos en los países de las Américas.
8. Ajustar los programas de adiestramiento para intercambiar la experiencia reglamentaria en la ejecución de estudios de BE en el marco de la Red PARF.
9. Elaborar los indicadores para evaluar la implementación de estudios de BE en las Américas.⁷

El GT/BE mientras implementaba seminarios nacionales para analizar el tema de BE, examinó detalladamente documentos nacionales e internacionales sobre el tema, incluyendo el documento del Comité de Expertos de la OMS en Preparaciones Farmacéuticas. Producto de esta revisión, el GT/BE decidió respaldar los documentos de la OMS proponiendo la adopción para las Américas del documento "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability" y centrar la propuesta regional de la Red PARF en las estrategias de implementación de los estudios de BE en la Región.

⁷ <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/be-obj-esp.pdf>

II. CRITERIOS CIENTÍFICOS PARA LA EQUIVALENCIA

1. Introducción

Tal como se ha indicado en la presentación de este documento, el GT/BE de la Red PARF decidió adoptar el documento preparado por la OMS ya que el mismo responde a los principios que el mismo GT venía estudiando para la Región. Es de señalar que principios para la implementación de estudios de equivalencia, se encuentran también en otros documentos de la OMS revisados por el GT, entre ellos:

- Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 8. Pag 391-437. WHO Technical Report Series 937
- Additional Guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 9 Pag 439-461
- Revision/update of the Guidance on the selection of Comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable Multisource (Generic) products

El documento OMS recomienda en forma general, a los 192 Estados Miembros de OMS, tender a la demostración de Equivalencia Terapéutica y declaración de Intercambiabilidad de todos los Productos Multifuentes. Al mismo tiempo recomienda establecer los criterios básicos, tanto para la realización de los estudios (*in vivo* e *in vitro*) para asegurar la intercambiabilidad de los productos multifuentes sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos, tomando en cuenta los criterios para las exenciones de los estudios *in vivo* según el sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)⁸. Es importante notar que la exención de BE utilizando CSB, no es una exención para establecer BE, sino una exención de conducir estudios de BE in-vivo.

Según se declara en el documento de la OMS "los criterios científicos sobre los cuales se basa la Bioequivalencia tienen por objeto proporcionar recomendaciones a los patrocinadores sobre los requisitos para la aprobación de los productos farmacéuticos de diversos orígenes (genéricos) en sus países respectivos. La guía proporciona requisitos apropiados para los estudios *in vivo* e *in vitro* para asegurar la intercambiabilidad de productos multifuente sin comprometer la seguridad, la calidad y la eficacia del producto farmacéutico.

La Guía de OMS también indica que las autoridades nacionales de salud y de reglamentación farmacéutica deben asegurarse de que todos los productos farmacéuticos sujetos a su control se ajusten a las normas aceptables de seguridad, eficacia y calidad, y que todas las instalaciones y prácticas empleadas en la

⁸ Idem. Annex 8. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Pag 391

fabricación, el almacenamiento y la distribución de estos productos cumplan con normas de buenas prácticas de manufactura (BPM) para asegurar la conformidad continua de los productos con estos requisitos hasta que se entreguen al usuario.

Todos los productos farmacéuticos, incluidos los productos de multifuentes, deben usarse en el país sólo después de su aprobación por la autoridad nacional. Las autoridades normativas deben requerir documentación que asegure que el producto farmacéutico multifuente reúna los requisitos de: las BPM; las especificaciones de controles de calidad; y la intercambiabilidad del producto farmacéutico".⁹

2. Métodos de Pruebas apropiados para evaluar la equivalencia

El documento de la OMS indica *para considerar intercambiable un producto farmacéuticos multifuente, éste debe demostrar, ya sea directa o indirectamente, ser terapéuticamente equivalente con el producto comparador. Los métodos apropiados para evaluar la equivalencia son:*

- (a) *estudios farmacocinéticos comparativos en humanos, en los cuales el ingrediente activo farmacéutico y/o su(s) metabolito(s) son medidos como una función del tiempo en un líquido biológico accesible como la sangre, el plasma, el suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como AUC y Cmax que son reflejos de la exposición sistémica;*
- (b) *estudios farmacodinámicos comparativos en los seres humanos;*
- (c) *los ensayos clínicos comparativos; y*
- (d) *las pruebas in vitro comparativas.*¹⁰

La aplicabilidad de cada una de estas cuatro modalidades se presenta en las secciones de la guía de la OMS. Se suministra información detallada para la evaluación de los estudios de equivalencia usando las mediciones farmacocinéticas y métodos *in vitro*, que son actualmente los métodos usados con mayor frecuencia para determinar la equivalencia de productos farmacéuticos administrados por vía oral para la exposición sistémica. Las ARN deben considerar la aplicabilidad de las cuatro modalidades en el desarrollo o actualización de las legislaciones nacionales relacionadas con los requisitos de equivalencia. Además, la ejecución usando una estrategia basada en los criterios de riesgo para la salud (véase la próxima parte de este documento) de cada producto facilitaría la armonización de la implementación de requisitos de equivalencia en la Región.

3. Informes de resultados

La presentación de resultados de estudios de equivalencia es una herramienta importante en procesos de armonización. El GT/BE después de examinar varios casos, decidió presentar como modelo de formato el empleado por *Health Canada* para que otras ARN lo usen como referencia al desarrollar sus propios formatos o consideren el adoptarlo tal como es. Se recomienda que el mecanismo de notificación

⁹ WHO Technical Report Series 937. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 7. pag 348. WHO. 2006.

¹⁰ Idem, pag 352.

y formato sean lo más armonizados posible en la Región. El anexo 1 presenta el modelo canadiense para la notificación de estudios de BE.

4. Consideraciones especiales sobre Buenas Prácticas Clínicas

Los ensayos clínicos son un componente importante en la ejecución de los estudios de equivalencia. El grupo de trabajo de la Red PARF sobre Buenas Prácticas Clínicas formuló una norma, que fue aprobada por la Conferencia: Buenas prácticas clínicas: documento para las Américas¹¹. El documento, junto con otras normas internacionales importantes es de consideración necesaria por las ARN en la reglamentación, la inspección y monitoreo de aplicación de BPC.

¹¹ Buenas Prácticas Clínicas: documento de las Américas. Red PARF, GT/BPC. 2004. <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/BPC-doct-esp.doc>

III. MARCO ESTRATÉGICO PARA LA EJECUCIÓN

1. Introducción

El registro (autorización de comercialización) de los productos farmacéuticos medicinales en el continente americano es heterogéneo. Ni el registro de los productos innovadores ni el de los no innovadores son idénticos. Además, los productos no innovadores incluyen tanto los productos genéricos como los denominados productos *similares*. En la mayoría de los países de la región, principalmente Latinoamérica, la declaración de intercambiabilidad no está indisolublemente ligada a la demostración de equivalencia terapéutica. Más de diez países exigen la demostración de Equivalencia Terapéutica a productos multifuente, ya sea para registro y/o comercialización; sin embargo, no siempre son declarados Intercambiables una vez cumplimentada la exigencia. Sólo cuatro países tienen regulado el registro de productos genéricos y los declararán *Bioequivalentes Intercambiables* una vez que hayan demostrado ser equivalentes terapéuticos con el producto de referencia (Canadá, Estados Unidos de América, Brasil y México).

El registro de un producto no innovador en América Latina tiene básicamente tres enfoques diferentes: el de los Estados Unidos de América y Canadá, el de Brasil y México, y el del resto de los países de habla hispana.

Estados Unidos y Canadá siempre requieren de una demostración de equivalencia terapéutica para permitir a las autoridades sanitarias declarar la intercambiabilidad entre el producto no innovador (el producto genérico) y el producto de referencia (generalmente el producto de innovadores).

En el enfoque mostrado por México y Brasil, ambos países tienen reglamentos para el registro de los productos genéricos desde 1999, con exigencia de pruebas de Bioequivalencia para la intercambiabilidad. En Brasil existen también medicamentos similares, que cuentan con una reglamentación especial expedida en 2003, la cual establece un cronograma para exigencia de pruebas de bioequivalencia que se inició en diciembre de 2004 y finaliza en 2014.

Finalmente, el resto de los países de habla hispana representa un tercer enfoque. No tienen reglamentaciones del registro de los productos genéricos como tal. Registran los productos no innovadores sin requerir la declaración de la intercambiabilidad y, generalmente, estos productos se llaman productos *similares*. Sin embargo, en algunos países, una inferencia de equivalencia terapéutica (mediante metodología *in vitro* o *in vivo*) se requiere también como una condición (tanto para el registro como para la comercialización), a algunos productos no innovadores, seleccionados según el criterio mencionado de alto riesgo sanitario y de gradual implementación (el anexo 1 presenta detalles de algunas experiencias). En algunos países, reuniones de expertos están buscando la manera de incluir los requisitos de estudios de equivalencia terapéutica en sus propios reglamentos. En este sentido, se reconoce la importancia del SCB (y sus extensiones a todo Clase 1 y parte de Clases 2 y 3) como herramienta complementaria, que permitirá la estimación de Equivalencia Terapéutica por método *in vitro* para gran cantidad de productos Multifuente. En el Diagrama de Flujo (árbol de decisiones) se refleja la aplicación de estos criterios.

Es de fundamental importancia el sostener el criterio del empleo de Productos de Referencia válidos y confiables. Esto significa que hayan realizado estudios de Seguridad y Eficacia, o bien, en el caso de fabricación local o importación de terceros países, que hayan demostrado Equivalencia Terapéutica con su original. Este concepto también se ve incluido en el Diagrama de Flujo que no habilita la realización de un estudio comparativo (*in vivo* o *in vitro*) hasta que se constate la validez y confiabilidad del producto de referencia.

Después de considerar la situación particular en la Región, el GT/BE recomienda:

1. El desarrollo de un marco estratégico para la ejecución y la evaluación de los requisitos de equivalencia terapéutica (*in vivo* o *in vitro*), considerando asignación de prioridades de productos, cuando sea apropiado, realizando un análisis basado en el riesgo para la salud y las realidades y capacidades particulares de los países.
2. La definición de un Producto de Referencia válido y fiable debe incluir en la documentación del producto que se está sometiendo a registro el requisito de una correlación inequívoca entre ese producto y la documentación de calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico innovador primario. (Entendiéndose por tal aquel con el que se realizaron los ensayos clínicos para establecer la eficacia y seguridad en las Fases I a III)
3. Que el Plan de ejecución incluya metas a corto y a largo plazo; y debido a las diferentes realidades, capacidades y las prioridades de los países de las Américas el plan de ejecución variará de un país a otro.
4. Los factores a considerar en la ejecución de los planes deben abarcar las necesidades aspectos generales como personal, adiestramiento, equipo, normas, legislación, etc., así como inquietud específica como:
 - o Producto de referencia (comparadores),
 - o Lugar de desarrollo de los estudios,
 - o Estándares de BPC, BPL y de BE,
 - o Estrategia de comunicación con socios claves, involucrados en la efectiva implementación de estos requerimientos: ARN, industria farmacéutica (tanto de investigación y desarrollo como industria nacional), investigadores y sitios de investigación, comunidad médica, etc.
 - o Interacciones entre los expertos técnicos y quienes toman decisiones políticas.
5. Como una herramienta para facilitar la formulación de un plan de ejecución estratégica, el GT/BE de PARF desarrolló una metodología sobre criterios de selección para la asignación de prioridades basada en el riesgo sanitario y un diagrama de flujo para la aplicación de éstos.

2. Criterios para el establecimiento de prioridades en la selección de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) que requieren estudios de equivalencia in vivo

La metodología para la asignación de prioridades de IFA que requieren estudios de equivalencia *in vivo* basada en el riesgo para la salud es compatible con las conclusiones de la reunión sobre la Bioequivalencia celebrada en Caracas, Venezuela, en enero de 1999, que establece específicamente que cuando los países no pueden aplicar totalmente las normas (bioequivalencia), se recomienda una aplicación gradual de las mismas.

Debido a diferentes razones operativas y administrativas, los países de la Región no pueden aplicar plenamente el requisito de estudios de equivalencia para todos los productos que lo requieren. Esta situación representa un asunto de importancia significativa porque la incapacidad para aplicar plenamente las exigencias de la norma obliga a una selección *racional* de los principios activos a los cuales deben requerirse estudios de bioequivalencia. La selección de los principios activos para los cuales deben requerirse estudios de BE es una decisión de salud pública y como tal debe tener en cuenta la razón Beneficio/Riesgo del producto.

Esta situación conduce al concepto de Riesgo para la Salud, o sea, qué principios activos requieren de un manejo riguroso para prevenir los problemas de salud pública. Una manera de hacer esto es tener en cuenta cuáles principios activos, debido a sus características farmacológicas, deben controlarse a través de las determinaciones sanguíneas.

Para ello se definen las categorías de riesgo sanitario utilizando como ejemplo la lista de IFA del documento OMS Serie de Informes Técnicos Número 863, 1996, y se asigna un puntaje de 1 a 3 según lo siguiente:

Como definición operativa, debe establecerse el concepto de Riesgo Sanitario en el contexto de la problemática de la bioequivalencia. Para tal fin surge como razonable la idea de establecer cuáles son las consecuencias para la salud cuando el fármaco se encuentra por fuera (por debajo o por encima) de la ventana terapéutica (margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva).

De esta manera, relacionando ventana terapéutica y efectos adversos de los fármacos pueden establecerse tres niveles de riesgo, como se describe a continuación.

RIESGO SANITARIO ALTO: Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. A los fines de la selección, a este nivel de Riesgo se le asignó un puntaje de 3 (tres).

RIESGO SANITARIO INTERMEDIO: Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la

concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. A los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 2 (dos).

RIESGO SANITARIO BAJO: Es la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. A los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 1 (uno).

Aun cuando hay otros factores a considerar tales como los parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos, desde el punto de vista de la Salud Pública el más importante elemento para tener en cuenta es el Riesgo para la Salud. La Tabla I enumera los principios activos clasificados en conformidad con su Riesgo para la Salud y los puntajes establecidas. Sin embargo, el GT/BE consideró vital aclarar que la lista es precisamente una propuesta que debe actualizarse continuamente y que cada país debe considerar su propio mercado farmacéutico nacional al desarrollar su propia adaptación de la metodología.

Tabla I
Clasificación de Ingredientes Farmacéuticos Activos
de acuerdo con el Riesgo Sanitario

Ingrediente Activo	Farmacéutico	Riesgo Sanitario
Ácido Valproico		3
Carbamazepina		3
Ciclosporina		3
Digoxina		3
Etambutol		3
Etosuximida		3
Fenitoína		3
Griseofulvina		3
Litio Carbonato		3
Oxcarbazepina*		3
Procainamida		3
Quinidina		3
Teofilina		3
Tolbutamida		3
Verapamilo		3
Warfarina		3
6-mercaptopurina		2
Amilorida		2
Amitriptilina		2
Amoxicilina		2

Ingrediente Activo	Farmacéutico	Riesgo Sanitario
Atenolol		2
Azatioprina		2
Biperideno		2
Ciclofosfamida		2
Cimetidina		2
Ciprofloxacino		2
Clofazimina		2
Clomipramina		2
Cloramfenicol		2
Clorpromazina		2
Co-Trimoxazol		2
Dapsona		2
Dietilcarbamazina		2
Doxiciclina		2
Eritromicina		2
Espironolactona		2
Etinilestradiol		2
Etopósido		2
Flucitosina		2
Fludrocortisona		2
Furosemida		2
Haloperidol		2
Hidroclorotiazida		2
Indometacina		2
Isoniazida		2
Ketoconazol		2
Levodopa + Inhib. DDC		2
Levonorgestrel		2
Levotiroxina		2
Metotrexato		2
Metildopa		2
Metoclopramida		2
Metronidazol		2
Nitrofurantoína		2
Norestisterona		2
Oxamniquina		2
Paracetamol		2
Penicilamina		2
Piperazina		2
Piridostigmina		2
Procarbazina		2
Prometazina		2
Propranolol		2
Propiltiouracilo		2
Pirimetamina		2
Quinina		2

Ingrediente Activo	Farmacéutico	Riesgo Sanitario
Rifampicina		2
Salbutamol, sulfato		2
Tamoxifeno		2
Tetraciclina		2
Acetazolamida		1
Ácido Fólico + Sulfato Ferroso		1
Alopurinol		1
Folinato de calcio		1
Captoprilo		1
Clomifeno		1
Cloxacilina		1
Dexametasona		1
Diazepam		1
Dinitrato de Isosorbide		1
Fenoximetilpenicilina		1
Fitomenadiona		1
Ibuprofeno		1
Levamisol		1
Mebendazol		1
Mefloquina		1
Nalidixico Ácido		1
Niclosamida		1
Nifedipina		1
Nistatina		1
Pirantelo		1
Pirazinamida		1
Praziquantel		1
Sulfasalazina		1
Aminofilina (véase teofilina)		
Sulfadoxina (véase pirimetam.)		

* No en la referencia

3. Requerimientos de estudios de bioequivalencia en países seleccionados

Los requerimientos nacionales para los estudios de bioequivalencia (estudios farmacocinéticos in-vivo en seres humanos) entre productos farmacéuticos, difieren entre países. Se puede considerar que históricamente el abordaje de estas exigencias ha sido básicamente: a) Estudio caso por caso; b) Aplicación de criterios establecidos por un Comité Asesor Nacional; c) Aplicación de la regulación nacional, en caso de haberla.¹²

Se ha realizado un estudio comparativo de los requerimientos de estudios de bioequivalencia (estudios farmacocinéticos in-vivo en seres humanos), entre EEUU,

¹² Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Apéndice 1, pág. 163-174. 34° Informe. OMS, Serie de Informes Técnicos N° 863. Ginebra, 1996

Canadá y 7 países latinoamericanos, con información disponible al mes de julio de 2006, a saber: Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, México y Venezuela.

Se utilizó como Listado Base, los principios activos a los que se les exigen estudios de bioequivalencia (estudios farmacocinéticos in-vivo en seres humanos) en Estados Unidos, Canadá y Alemania, publicada en el documento Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas.¹³ Esta Lista está basada en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales, y no es excluyente. Los países pueden tener exigencias de estudios de bioequivalencia de otros principios activos.

Debe tenerse presente que no todos los principios activos de la Lista se encuentran comercializados en todos los países analizados. Para cada uno de ellos se procedió a realizar la sumatoria de los países en que existe el requerimiento de bioequivalencia, con el objeto de establecer cuáles principios activos son objeto de exigencia de estudios de bioequivalencia más frecuentemente en la Región.

Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla II.

Tabla II
Ingredientes Farmacéuticos Activos sujetos a Estudios de BE *in vivo*
en diferentes países de la Región de las Américas

Ingrediente Farmacéutico Activo	Argentina	Brasil	Canadá	Chile*	Costa Rica	Cuba	EEUU	México	Venezuela	Total países
Acetazolamida		X	X				X			3
Ácido Fólico + Sulfato Ferroso			X*					X		2
Ácido Nalidíxico		X	X				X			3
Ácido Valproico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9
Albendazol		X	**				X			2
Alopurinol		X	X				X	X		4
Amilorida		X	X				X			3
Aminofilina (véase teofilina)										
Amitriptilina		X	X				X	X		4
Amoxicilina		X	X				X	X		4
Atenolol		X	X				X	X		4
Azatioprina		X	X				X	X		4
Biperideno		X	X					X		3
Captoprilo		X	X				X	X		4
Carbamazepina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9
Carbidopa (véase Levodopa)		X					X			
Cloramfenicol		X	X				X	X		4
Clorpromazina		X	X				X	X		4

¹³ Idem

Ingrediente Farmacéutico Activo	Argentina	Brasil	Canadá	Chile*	Costa Rica	Cuba	EEUU	México	Venezuela	Total países
Ciclosporina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9
Cimetidina		X	X				X			3
Ciprofloxacino		X	X				X	X		4
Clofazimina		X	**				X			2
Clomifeno		X	X				X	X		4
Clomipramina		X	X				X			3
Cloxacilina		X	X				X			3
Co-Trimoxazol		X	X				X	X		4
Dapsona		X	X				X	X		4
Dexametasona		X	X				X	X		4
Diazepam		X	X				X	X		4
Digoxina	X	X	X	X	X	X	X	X		8
Dinitrato de Isosorbide		X	X	X			X	X	X	6
Doxiciclina		X	X				X	X		4
Eritromicina		X	X				X	X		4
Espironolactona		X	X	X			X			4
Etambutol		X	X			X	X	X		5
Etosuximida	X	X	X				X			4
Etinilestradiol (Asociado)		X	X	X			X	X	X	7
Etopósido		X	X				X		X	4
Fenitoína	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9
Fenoximetilpenicilina (Penicilina V)		X	X				X			2
Fitomenadiona			X				X			2
Fludrocortisona		X	X				X			3
Folinato de calcio		X	X							2
Furosemida		X	X				X	X		4
Griseofulvina		X	X				X			3
Haloperidol		X	X				X	X		4
Hidroclorotiazida		X	X				X	X		4
Hierro dextrano		X	X				X			3
Ibuprofeno			X				X			2
Indometacina		X	X				X	X		4
Isoniazida + Rifampicina		X	X				X	X		4
Ketoconazol		X	X				X	X		4
Levamisol			X				X			2
Levodopa + IDD	X	X	X		X		X	X		5
Levonorgestrel		X	X				X		X	4
Levotiroxina		X	X		X		X	X	X	6
Litio Carbonato	X	X	X	X		X	X	X	X	8
Mebendazol			X				X			2
Medroxiprogesterona (Implante)		X	X				X	X		4
Mefloquina		X	X				X			3
Mercaptopurina		X	X				X	X	X	5

Ingrediente Farmacéutico Activo	Argentina	Brasil	Canadá	Chile*	Costa Rica	Cuba	EEUU	México	Venezuela	Total países
Metotrexato		X	X	X		X	X	X	X	7
Metildopa		X	X				X	X		3
Metoclopramida		X	X				X	X		4
Metronidazol (Tableta)		X	X				X	X		4
Niclosamida			X				X			2
Nifedipina		X	X	X			X	X	X	6
Nitrofurantoina		X	X				X	X		4
Noretisterona		X	X				**			2
Nistatina			X							1
Oxamniquina		X	**				**			1
Oxcarbazepina (no está en la lista)	X	X	X				X		X	5
Paracetamol			X					X		2
Penicilamina		X	X				X			3
Piperazina			X				X			2
Pirantelo (Suspensión)			X				**			1
Pirazinamida		X	X				X	X		4
Piridostigmina	X	X	X				X	X		5
Pirimetamina (+Sulfadoxina)		X	X				X	X		4
Praiquantel		X	X				X	X		3
Prednisolona (Tableta)		X	X				X			3
Procainamida		X	X				X		X	4
Procarbazina		X	X				X	X		4
Prometazina		X	X				X			3
Propranolol		X	X				X	X		4
Propiltiouracilo		X	X				X			3
Quinidina	X	X	X				X	X	X	6
Quinina		X	X				X	X		4
Rifampicina		X	X				X	X		4
Salbutamol (Tableta)		X	X				**			2
Sulfadoxina		X					X			2
Sulfasalazina		X	X				X			3
Tamoxifeno		X	X	X		X	X	X	X	7
Tetraciclina		X	X				X	X		4
Teofilina	X	X	X	X		X	X	X	X	8
Tolbutamida	X	X	X	X			X	X	X	7
Verapamilo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9
Warfarina	X	X	X			X	X	X	X	7
TOTAL	15	87	92	15	8	12	87	59	21	

* Únicamente cuando la cantidad de ácido fólico en la forma farmacéutica sea tal que la toma diaria sea igual o mayor a 1 mg.

** No comercializado.

Comentarios

- De los 98 principios activos analizados, solamente a 5 de ellos se les requieren estudios de bioequivalencia en los 9 países estudiados (ácido valproico, carbamazepina, ciclosporina, fenitoína y verapamilo).
- Los países con mayor número de principios activos a los que se les exigen estudios de bioequivalencia son Canadá (92) y EEUU. (87).
- En los países Latinoamericanos se han encontrado los siguientes resultados (número de principios activos del Listado a los que se les exigen estudios de bioequivalencia: Brasil (89); México (59); Venezuela (21); Chile (15); Argentina (15); Cuba (12) y Costa Rica (8).
- Se observó una similitud entre países de exigencia de estudios de bioequivalencia respecto a principios activos de alto riesgo sanitario, lo que brinda un sólido fundamento a tomar este criterio de riesgo en el momento de tomar decisiones sobre este tipo de exigencias.
- Finalmente, este análisis comparativo demuestra la diversidad de realidades regulatorias en cada uno de los países analizados.

4. Modelo para determinar puntaje ponderado para la toma de decisión

Habiendo considerado la situación observada en los países de la Región, se decidió seleccionar un Modelo Ponderado en el cual se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos: El riesgo sanitario y la realidad observada, pero dando un diferente peso a cada una. Por lo tanto, surge el siguiente Modelo:

$$\text{Puntaje total} = (\text{Riesgo para la Salud} \times 3) + (\text{No. de países que requieren estudios} \times 1).$$

Riesgo Sanitario: Se asignaron Tres puntos al Riesgo Alto para la Salud, 2 puntos al Riesgo Intermedio y 1 punto al Riesgo Bajo.

Tomado como ejemplo a la Fenitoína, se obtiene lo siguiente:

Riesgo Alto: Alto (3 puntos)

No. de países en los cuales se requiere BE: 9

Puntaje total = $(3 \times 3) + (9 \times 1) = 18$ puntos.

La Tabla III muestra el orden de los puntajes correspondientes a cada uno de los principios activos analizados, aplicando el modelo ponderado propuesto.^{14,15,16} La Tabla se basa en la lista de los principios activos usados como base y la situación observada en diversos países de la Región (véase Tabla II).

El GT/BE reconoce que las ARN pueden enfrentar la situación de identificar la prioridad para requerir estudios de BE de algún IFA que no estuviera en la lista base o que fuera de reciente ingreso a la lista de OMS. En estos casos, aun siendo el IFA de

¹⁴ Compendium Suiss de Medicaments. Documed. Basilea, 1996.

¹⁵ PDR Generics, Medical Economics, New Jersey, 1998.

¹⁶ Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 30th Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1993.

alto riesgo para la salud, podría no ser identificado prioritario para los requerimientos de estudios de BE. Este será sin duda un tema de abordaje por el mismo GT/BE.

El modelo propuesto es orientativo. En el caso que se deba incorporar un nuevo principio activo deberá priorizarse el Riesgo Sanitario, teniendo en cuenta las categorías de riesgo expuestas anteriormente. También es de utilidad para establecer el alto riesgo, tener en cuenta una o más de las siguientes características:

- a) Alta toxicidad;
- b) Farmacocinética no lineal;
- c) Vida media mayor de 12 horas.

También es recomendable que previamente a la incorporación, se consulte con otras ARN de la Región.

TABLA III
Ingredientes farmacéuticos Activos ordenados por puntaje.

IFA	Riesgo Sanitario	Ponderación	Riesgo Ajustado por peso	Requerimiento en países	Ponderación	Requerimiento ajustado por peso	Puntaje total
Ácido Valproico	3	3	9	9	1	9	18
Carbamazepina	3	3	9	9	1	9	18
Ciclosporina	3	3	9	9	1	9	18
Fenitoína	3	3	9	9	1	9	18
Verapamilo	3	3	9	9	1	9	18
Litio carbonato	3	3	9	8	1	8	17
Teofilina	3	3	9	8	1	8	17
Digoxina	3	3	9	8	1	8	17
Tolbutamida	3	3	9	7	1	7	16
Warfarina	3	3	9	7	1	7	16
Quinidina	3	3	9	6	1	6	15
Oxcarbazepina	3	3	9	5	1	5	14
Etambutol	3	3	9	5	1	5	14
Procainamida	3	3	9	4	1	4	13
Metotrexato	2	3	6	7	1	7	13
Tamoxifeno	2	3	6	7	1	7	13
Etosuximida	3	3	9	4	1	4	13
Etinilestradiol	2	3	6	6	1	6	12
Levotiroxina	2	3	6	6	1	6	12
Griseofulvina	3	3	9	3	1	3	12
6-Mercaptopurina	2	3	6	5	1	5	11
Levodopa+ IDD	2	3	6	5	1	5	11
Piridostigmina	2	3	6	5	1	5	11
Propranolol	2	3	6	4	1	4	10
Azatioprina	2	3	6	4	1	4	10
Doxiciclina	2	3	6	4	1	4	10

IFA	Riesgo Sanitario	Ponderación	Riesgo Ajustado por peso	Requerimiento en países	Ponderación	Requerimiento ajustado por peso	Puntaje total
Espironolactona	2	3	6	4	1	4	10
Etopósido	2	3	6	4	1	4	10
Furosemida	2	3	6	4	1	4	10
Ketoconazol	2	3	6	4	1	4	10
Metronidazol	2	3	6	4	1	4	10
Atenolol	2	3	6	4	1	4	10
Biperideno	2	3	6	4	1	4	10
Co-Trimoxazol	2	3	6	4	1	4	10
Indometacina	2	3	6	4	1	4	10
Pirimetamina	2	3	6	4	1	4	10
Amitriptilina	2	3	6	4	1	4	10
Amoxicilina	2	3	6	4	1	4	10
Ciprofloxacina	2	3	6	4	1	4	10
Haloperidol	2	3	6	4	1	4	10
Levonorgestrel	2	3	6	4	1	4	10
Metoclopramida	2	3	6	4	1	4	10
Rifampicina	2	3	6	4	1	4	10
Cloramfenicol	2	3	6	4	1	4	10
Isoniazida	2	3	6	4	1	4	10
Hidroclorotiazida	2	3	6	4	1	4	10
Clorpromazina	2	3	6	4	1	4	10
Tetraciclina	2	3	6	4	1	4	10
Dapsona	2	3	6	4	1	4	10
Eritromicina	2	3	6	4	1	4	10
Nitrofurantoína	2	3	6	4	1	4	10
Quinina	2	3	6	4	1	4	10
Procarbazina	2	3	6	4	1	4	10
Dinitrato de Isosorbide	1	3	3	6	1	6	9
Nifedipina	1	3	3	6	1	6	9
Amilorida	2	3	6	3	1	3	9
Cimetidina	2	3	6	3	1	3	9
Clomipramina	2	3	6	3	1	3	9
Penicilamina	2	3	6	3	1	3	9
Metildopa	2	3	6	3	1	3	9
Prometazina	2	3	6	3	1	3	9
Propiltiouracilo	2	3	6	3	1	3	9
Fludrocortisona	2	3	6	3	1	3	9
Salbutamol sulfato	2	3	6	2	1	2	8
Norestisterona	2	3	6	2	1	2	8
Paracetamol	2	3	6	2	1	2	8
Clofazimina	2	3	6	2	1	2	8
Alopurinol	1	3	3	4	1	4	7

IFA	Riesgo Sanitario	Ponderación	Riesgo Ajustado por peso	Requerimiento en países	Ponderación	Requerimiento ajustado por peso	Puntaje total
Clomifeno	1	3	3	4	1	4	7
Oxamniquina	2	3	6	1	1	1	7
Captoprilo	1	3	3	4	1	4	7
Pirazinamida	1	3	3	4	1	4	7
Diazepam	1	3	3	4	1	4	7
Dexametasona	1	3	3	4	1	4	7
Acetazolamida	1	3	3	3	1	3	6
Sulfasalazina	1	3	3	3	1	3	6
Ácido Nalidíxico	1	3	3	3	1	3	6
Mefloquina	1	3	3	3	1	3	6
Cloxacilina	1	3	3	3	1	3	6
Hierro Dextrano	1	3	3	3	1	3	6
Praziquantel	1	3	3	3	1	3	6
Mebendazol	1	3	3	2	1	2	5
Levamisol	1	3	3	2	1	2	5
Fitomenadiona	1	3	3	2	1	2	5
Ibuprofeno	1	3	3	2	1	2	5
Ácido Fólico+Sulfato ferroso	1	3	3	2	1	2	5
Fenoximetilpenicilina	1	3	3	2	1	2	5
Niclosamida	1	3	3	2	1	2	5
Folinato de calcio	1	3	3	2	1	2	5
Sulfadoxina	1	3	3	2	1	1	5

Del análisis de la Tabla III, es evidente que hay una coincidencia clara con respecto a la jerarquización de los principios activos mediante el riesgo sanitario. Cabe destacar que con el modelo ponderado, el agregado del requisito en los países de la Región actúa como factor de validación.

Para fines de seguir adelante con la selección progresiva y usar los criterios estadísticos, se recomienda el uso del percentil (jerarquización previa de los principios activos por puntaje total, de mayor a menor), en conformidad con la siguiente fórmula:

$$\text{Percentil } X = X(n + 1) / 100$$

El Percentil es una "medida de posición", que indica el por ciento de valores de una distribución que tiene un valor inferior a él. Parte de una serie de datos organizados en orden descendente (de mayor a menor) y se obtiene al dividir la serie de datos en cien partes iguales, y es por ello que el número del percentil es igual al porcentaje (%).

En resumen, el resultado de la fórmula indica la "posición" en la Tabla (por ejemplo, línea 2) de los datos clasificados. Es decir, el resultado de la fórmula no corresponde al valor de la variable, sino a la posición en la cual dicho valor se encuentra en las series clasificadas de datos.

Por ejemplo, el Percentil 10 indica que 10% de los valores de la serie de datos que se analizan está por debajo del valor de 10 para la variable.

Ejemplo:

Posición	Valor de la variable
1	19
2	18
3	17
4	16
5	15
6	14
7	13
8	12
9	11
10	10

Percentil 20 será de acuerdo con la fórmula expresada:

$N = 10$ (número total de observaciones).

Percentil 20 = $20(10 + 1) / 100 = 220 / 100 = 2.2 = 2$ (redondeado).

Si se va a la Posición 2 (columna izquierda), se observa que el valor de la variable (columna derecha) es 18. Se concluye que el 20% de los valores, son 18 o más (de la clasificación más alta a la más baja).

5. Árbol de decisiones para la implementación de estudios de equivalencia en la Región

El Diagrama de Flujo integra, tanto las exigencias de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y de validez y confiabilidad de los productos de referencia, así como los conceptos de gradualidad, priorización según riesgo sanitario y las bioexenciones.

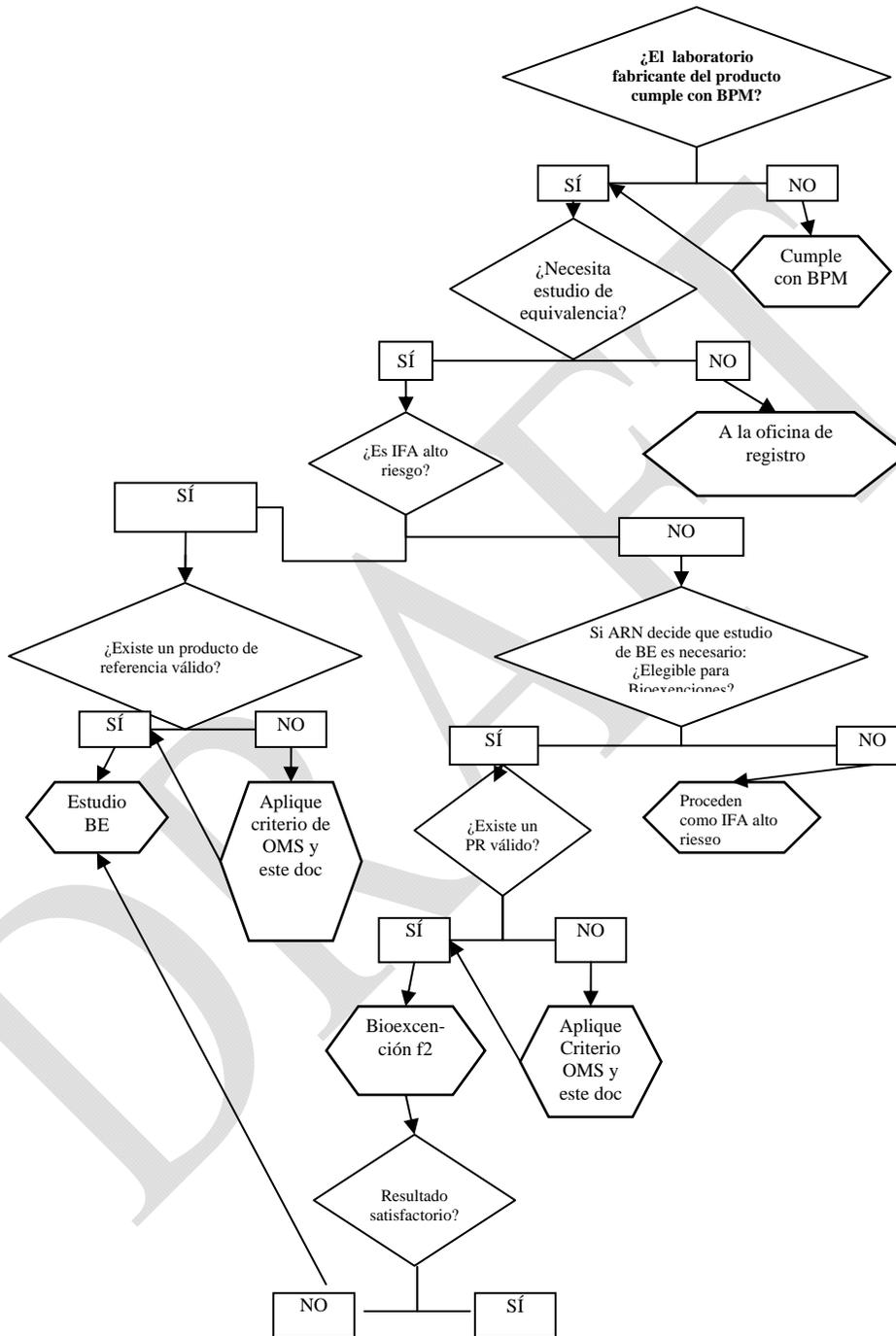
Las principales características del Diagrama de Flujo son:

- El criterio de riesgo sanitario es crítico.
- Se incorpora la herramienta del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y los *Bioxenciones* (equivalencia *in vitro*: f2), a efectos de demostrar Equivalencia Terapéutica.
- Se plantea la importancia primordial de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Se condiciona la realización de estudios a la previa demostración de la validez y confiabilidad del Producto de Referencia a emplear.

- Orienta a las ARN para la definición de prioridades en la exigencia de estudios de BE
- Las ARN deben tener en cuenta las recomendaciones del documento de la OMS (*Tech. Rep. 937- Serie 40 2007 -Anexo 8*) y sus actualizaciones y podrán emplear criterios adicionales de riesgo para establecer prioridades en la exigencia de estudios de Bioequivalencia.

DRAFT

Árbol de decisión orientativo para la implementación de estudios de equivalencia en la Región



IFA: Ingrediente farmacéutico activo
BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
ARN: Autoridad Reguladora Nacional

BE: Bioequivalencia
PR: Producto de Referencia
OMS: Organización Mundial de la Salud

6. Cómo seleccionar el producto comparador en la Región

El producto innovador de la preparación farmacéutica es generalmente el producto de referencia (comparador) más lógico para un producto farmacéutico multifuente porque su calidad, seguridad y eficacia han debido ser evaluadas y documentadas apropiadamente en los esquemas de pre-comercialización y monitoreo posterior a la comercialización.

No obstante, en América Latina la situación anterior no siempre es fácil de definir, debido a algunos factores como:

- Los países pueden no haber requerido al innovador datos que correlacionen¹⁷ el producto innovador a ser comercializado localmente con los datos clínicos de Seguridad y Eficacia de la formulación original del producto innovador.
- La ciencia de la bioequivalencia ha evolucionado con el transcurso del tiempo,
- La complejidad de las cadenas de manufactura y de suministro a nivel mundial debido a la naturaleza global de la negociación de los laboratorios fabricantes de productos innovadores

La guía de la OMS¹⁸ proporciona opciones apropiadas enumeradas en orden de preferencia que ayudan a las Agencias de Regulación Nacional (ARN) a la toma de decisión. Pero dada la situación única en América Latina descrita anteriormente, es sumamente importante comprender las diferentes situaciones que las ARN afrontan cuando se eligen esas opciones para seleccionar el producto comparador a nivel nacional.

En Latinoamérica hay tres situaciones (escenarios) a considerar para seleccionar el producto comparador:

- Escenario A: Producto innovador:
 1. Importado de un país ICH u observador ICH donde ha sido aprobado con base en demostración de seguridad y eficacia, y está actualmente registrado y comercializado,
 2. Importado de un país ICH u observador ICH donde no está actualmente registrado ni comercializado,
 3. Importado de un país que no es de ICH ni de un país observador de ICH, que puede estar o no estar actualmente registrado o comercializado en el país exportador.
- Escenario B: Producto innovador localmente elaborado
 1. Actualmente registrado, comercializado y elaborado en el mercado local en América Latina sin haber demostrado correlación con los datos de seguridad y eficacia del producto original.

¹⁷ Correlación: que el producto de referencia elegido en un país haya demostrado ser bioequivalente con el producto de referencia con el que se demostró la eficacia y seguridad en Fases I-III (ya sea mediante un estudio *in vivo* (BE), mediante una bioexención con determinación de f2 o mediante SUPAC).

¹⁸ Ibid, página 5..

- Escenario C: Producto innovador no está disponible localmente
 1. La empresa del producto innovador es desconocida o no puede ser identificada,
 2. El innovador no está registrado ni comercializado localmente.

Dadas estas situaciones, cada ARN necesita analizar cuidadosamente y caso a caso el producto de referencia específico según se detalla a continuación:

¿Está el producto innovador que se comercializa en el país correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y de eficacia? (véase opción I en sección 6.5.2 de documento de OMS).

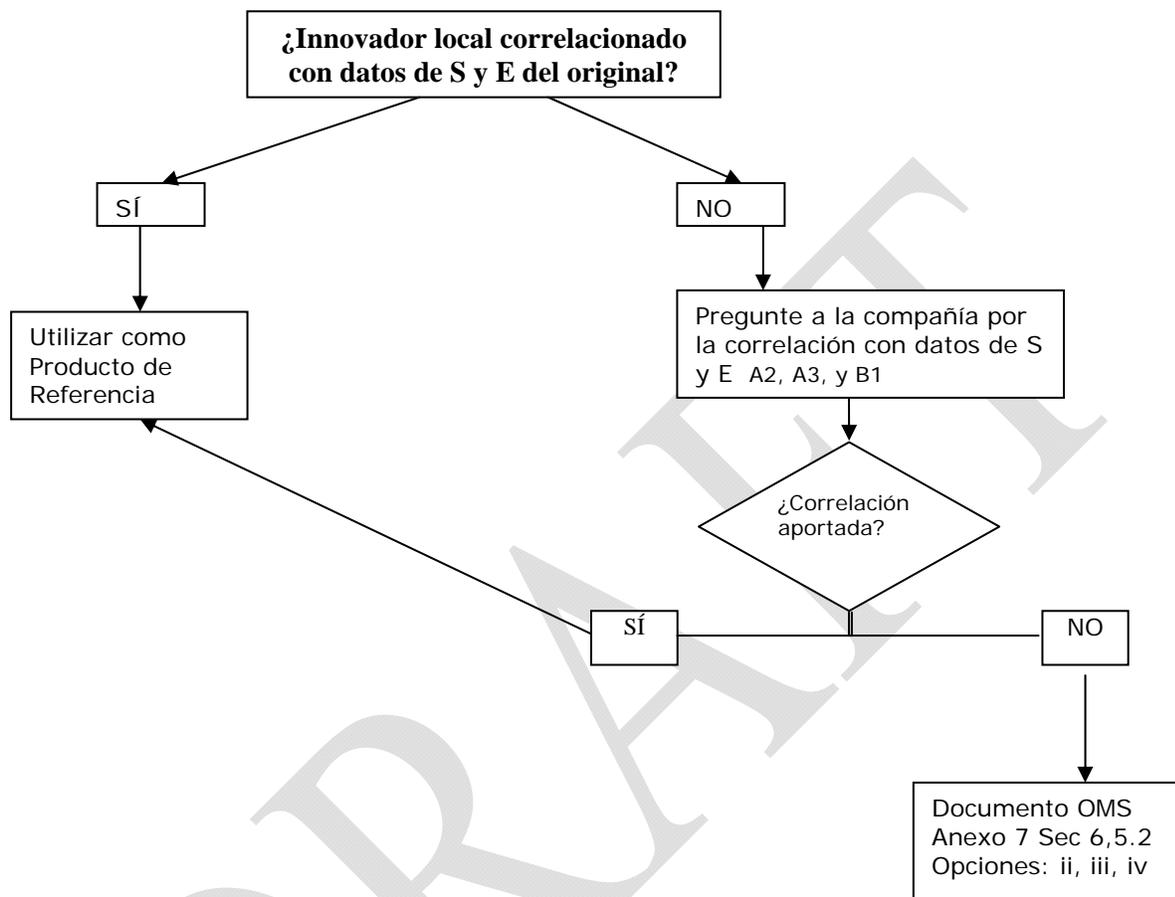
En caso afirmativo, se trata del Escenario A.1 y el producto importado de un país ICH u observador y aprobado en el mismo, se debe utilizar como producto de referencia.

Si la respuesta es no, se estaría en los Escenarios A2, A3 y B1):

1. Pregunte al innovador si están disponibles los datos (SUPAC o estudios de BE) que correlacionan el producto comercializado localmente con la información de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país original. Si la respuesta es afirmativa, entonces úsese como producto de referencia.
2. Si la respuesta es NO, o se trata de los Escenarios C1 y C2, seleccione un producto de referencia que esté relacionado en forma confiable con los datos de ensayos clínicos (ver opciones ii, iii, y iv en la sección 6.5.2 del documento de OMS).

Cuando el producto de referencia (comparador) confiable por fin sea elegido y éste no sea el producto innovador localmente comercializado, todos los productos (multifuentes e innovador) localmente comercializados deben realizar los estudios de equivalencia apropiados empleando el producto comparador finalmente elegido como referencia.

7. Árbol de Decisión para seleccionar el producto comparador en la región



S y E: Seguridad y eficacia

En la medida que se apliquen los criterios expuestos se facilitará el que se definan los mismos productos comparadores entre países, lo que beneficiará los mercados sub-regionales y/o regionales. En tal sentido, se recomienda que las Agencias de Regulación Nacional de Medicamentos (ARN) intercambien información sobre el proceso y los resultados en la selección de los productos comparadores. La definición de comparadores regionales continúa siendo un reto para las ARN de la Región y continuará siendo abordado por el GT/BE de la Red PARF.

IV. CONCLUSIÓN

Este documento provee un ejemplo de una metodología basada en el riesgo sanitario que los países pueden utilizar para establecer las prioridades en la implementación de estudios de equivalencia *in vivo* cuando estos sean pertinentes.

El listado de principios activos utilizado en este documento se debe usar como referencia. La utilización de esta metodología requiere que la ARN del país actualice su propio listado nacional, el cual debe ser dinámico y estar basado en las categorías de riesgo sanitario.

El documento también incluye experiencias de varios países en la utilización de esta y otras metodologías, que pueden ser útiles para el desarrollo de planes de implementación por parte de las ARN.

Como se evidencia en el Anexo 1 (que incluye ejemplos de las experiencias de diferentes países hasta la fecha), no es factible desarrollar un plan universal que satisfaga las necesidades de todos los países en LA. Los países deben analizar su situación y realidades y definir su propio camino de implementación sin desanimarse debido a la ardua tarea necesaria para desarrollar este concepto.

VI. REFERENCIAS

1. United States Code of Federal Regulations, Title 21 (21 CFR 314 and 320):
21 CFR 314. 94(a) (7) Content and format of an abbreviated drug application – establishes the requirement for BE in ANDAs.
http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_02/21cfrv5_02.html
(Click on 314, then on 314.94) Click on 320 for regulations on BA/BE)
21 CFR 320.1 provides definitions of BA/BE, drug product, pharmaceutical equivalents, pharmaceutical alternatives and BE requirement.
320.21 Requirements for submission of *in vivo* BA and BE data.
320.23 Basis for demonstrating *in vivo* BA or BE
320.24 Types of evidence to establish BA or BE

2. SOURCES

<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> :

Under Biopharmaceutics:

Guidance for Industry "Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations"

Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies

[Waiver of *In vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System](#)

Under Chemistry:

[SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, *In vitro* Dissolution Testing, and *In vivo* Bioequivalence Documentation](#)

[SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum](#)

[SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; *In vitro* Dissolution Testing and *In vivo* Bioequivalence Documentation](#)

3. Health Canada's Guideline on Preparation of DIN Submissions (February 22, 1995)

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/din/pre_din_ind_e.html

Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part B: Oral Modified Release Formulations

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bio-b_e.html

4. WHO Technical report Series 937. WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. Geneva. 2006.
5. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. In: *The use of essential drugs. Sixth report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995:97-137* (WHO Technical Report Series, No. 850).
6. WHO Technical report series No. 902, 2002: 161-180.

DRAFT

ANEXO 1: Casos de Países en regulación de equivalencia

Chile:

Importantes avances en salud han tenido lugar en Chile en los últimos años, siendo tres los más destacados: la Nueva Política Farmacéutica (Res Ex 515 publicado en el diario oficial en abril 02, 2004), la ley "AUGE" (N° 19966), hoy conocida como las Garantías Explícitas en Salud (Garantías Explícitas en Salud, ley de "GES"), publicada en el Diario Oficial en Sept 03, 2004 y cambios en la Reglamentación del Sistema Nacional del Control de Productos Farmacéuticos (DS 1876), siendo este último último uno - relacionado con la bioequivalencia y equivalencia terapéutica, entre otro asuntos- en Feb 17, 2005.

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) tiene la responsabilidad de la Reglamentación de Productos Farmacéuticos, que asegure la calidad y eficacia de los productos comercializados en el territorio nacional. La Sección de Biofarmacia dependiente del Subdepartamento de Seguridad del Departamento de Control Nacional tiene la responsabilidad operativa de la aplicación de la norma de EQT, para la demostración de bioequivalencia de los productos similares en el país. En un comienzo se estableció que la aplicación de la norma de bioequivalencia debía ir antecedida de la generación de una masa crítica de profesionales médicos y químico farmacéuticos capacitados en el tema de la bioequivalencia. Por consiguiente, desde su creación, esa sección ha estado desarrollando actividades de capacitación, además de su trabajo en los asuntos reglamentarios, para optimizar la ejecución de los nuevos requisitos reglamentarios en esta área. Las actividades de capacitación que se han desarrollado en conjunto con la industria y la academia incluyen, entre otras: "Biodisponibilidad y Bioequivalencia, taller internacional", "programa internacional de biofarmacia"; "curso de formulaciones farmacéuticas I y el "Taller Internacional de Disolución". Estas actividades han sido desarrolladas en colaboración con la Federación Internacional Farmacéutica, el AAPS, American Association of Pharmaceutical Scientists y la Drug Delivery Foundation. Además, se ha redactado la siguiente documentación que reglamenta la aplicación de estudios de bioequivalencia en Chile:

- "Norma que define los criterios para establecer Equivalencia Terapéutica (EQT) a productos farmacéuticos en Chile" (Res. Ex. 727/05, Publicado en el diario oficial en Nov 29, 2005)
- "Listados de Principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer Equivalencia Terapéutica mediante estudios in vivo o in vitro" (Res. Ex. 726/05, publicado en el Periódico Nacional en Nov 29, 2005).
- Guía técnica in vivo: G-BIOF 01: *"Estudios de biodisponibilidad comparativa con producto de referencia para establecer equivalencia terapéutica"* y guía in vitro G-BIOF 02: *"Bioexención de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas sólidas orales"*, ambas oficializadas mediante resolución exenta 4886/08.

- Resolución que define las moléculas que entran al régimen de exigencia de BE por métodos in vivo (carbamazepina) e in vitro (clorfenamina) (resolución ex 3235/08) para el periodo 2008-2009.

Adicionalmente, es responsabilidad de la Sección de Biofarmacia seleccionar el producto de referencia que se empleará en los estudios de bioequivalencia clásico o estudios in vitro para optar a una bioexención. Se ha comenzado también con la certificación de centros de estudios biofarmacéuticos para optar a bioexenciones en industrias farmacéuticas o laboratorios externos de control de calidad a nivel nacional. Hasta ahora, el proceso de certificación de centros para estudios de bioequivalencia en voluntarios ha sido lento por lo que se ha optado por permitir que este tipo de estudios se hagan en países como Brasil o Argentina, previa verificación de las condiciones del centro en este último país. Finalmente, el Ministerio de Salud en conjunto con el Instituto de Salud Pública decidió crear una comisión que estudiara la incorporación de nuevas moléculas que deben demostrar equivalencia terapéutica, que complementan el listado de la resolución N° 727. Este nuevo listado incluye moléculas priorizadas por riesgo sanitario y criterios económicos que afectan el presupuesto del sector público de salud, y cuya condición de bioequivalencia es fundamental para asegurar el acceso a medicamentos genéricos seguros y eficaces.

Costa Rica:

En el 2000 se publicó el nuevo Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos (*Decreto N° 28466-S, 2000*), en el cual se incorporaron los criterios de aplicación y exención del requisito de bioequivalencia (BE) para los productos farmacéuticos de distintos orígenes. Ese requisito (BE) sería de implementación a los seis meses después de publicar los principios activos priorizados y los productos de referencia en la Gaceta Oficial.

En el 2000, la autoridad reguladora nacional (ARN) creó una "Comisión Asesora en la Calidad de los Medicamentos" (industria, academia, reguladores), dirigida a desarrollar propuestas de la reglamentación y para evaluar las necesidades de capacitación. Se crearon SubComisiones para trabajar en temas de prioridad (BPM, Bioequivalencia, Estabilidad, Validación de métodos analíticos etc.).

La SubComisión de BE analizó los distintos reglamentos y criterios publicados por las agencias con mayor experiencia en el tema: EUA, Brasil, EMEA, Canadá, otros países latinoamericanos, documentos de la OMS y artículos técnicos de la literatura. Desarrollaron una Lista base de principios activos (APIs) candidatos a requerir BE *in vivo*, la que incluyó la ponderación de distintos criterios de riesgo: farmacocinéticos, fisicoquímicos, NTI, y consumo. En el 2001 se publicó la primera lista de 7 principios activos con requisito de BE: ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, levotiroxina y verapamilo.

En el 2005, se publicó el Reglamento para el Registro Sanitario de los Medicamentos que requieren demostrar Equivalencia Terapéutica ((Decreto N° 32470-S), en el cual se incluyó aspectos sobre la logística de la implementación del requisito, documentos técnicos y legales necesarios para registrar, criterios de selección del producto de referencia y de exención.

Ahora se están centrados en las modificaciones aprobadas a los reglamentos actuales de BPM, y la publicación de nuevas regulaciones en los próximos 2 años: los productos de referencia para las pruebas, las guías técnicas para la industria, los instrumentos para la solicitud y presentación del reporte final de resultados de los estudios, así como del medios de divulgación al público sobre BE en la página web de la ARN.

Hay inquietud sobre la necesidad de asegurar los recursos técnicos adicionales para trabajar en los temas. Requieren asegurar un presupuesto permanente para tener revisores entrenados y una sección de BE dentro de la ARN. Reconocen que la Red PARF y su afiliación al BE/WG, han permitido a la ARN desarrollar más actividades colaboradoras con expertos nacionales e internacionales, y reiteran su disposición para divulgar la experiencia y los aspectos armonizados sobre regulación con las ARN de Centroamérica y el Caribe.

Venezuela:

La implementación ha sido lenta. El 14 de agosto de 2006, el país publicó oficialmente la normativa sobre Biodisponibilidad y Bioequivalencia para medicamentos. En las disposiciones transitorias de la misma, se define cuales principios activos requieren la presentación de estas pruebas desde la fecha de la publicación y a cuales se les concede un plazo de 30 meses para su cumplimiento.

A partir de la promulgación de esta normativa se ha creado un laboratorio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en el IVIC y se ha fortalecido un laboratorio en la Facultad de Medicina de la UCV. Se ha realizado y sigue en curso, entrenamiento tanto al personal de la Autoridad Reguladora como a la Industria, queda pendiente mayor formación en el área de analítica.

La Industria en general se ha mostrado receptiva en el cumplimiento de la normativa, la mayoría de ellos se inclinan por la exigencia de los estudios "in vitro" y por las exigencias definidas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y esperan una clasificación de los medicamentos de acuerdo a esta última normativa. Asimismo están esperando guías para la certificación de Centros para Estudios de Bioequivalencia.

Argentina—ANMAT:

En la Argentina no hay registro de medicamentos genéricos. Los similares se registran y pueden ser equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas. Eso incluye diferentes sales y ésteres y diferentes formas farmacéuticas; pero misma vía de administración. El programa de estudios de BE está basado prospectiva y retrospectivamente en el riesgo sanitario. Hay aproximadamente 150 productos cuyos estudios de BE ya fueron completados e incluyen la revisión de los datos de los productos originales. Los protocolos de BE se presentan ante ANMAT junto con la solicitud de autorización para su ejecución y los mismos son revisados y aprobados si cumplen con la legislación vigente. ANMAT inspecciona los centros clínicos y aquellos donde se conduce el ensayo bioanalítico. El producto de referencia es el innovador comercializado en el país cuando se halla disponible, caso contrario ANMAT sigue el árbol de decisiones de la OMS de 2002. Previa realización del estudio de BE, ANMAT requiere uniformidad en las BPM en 3 lotes y los batch records completos.

Anexo II: Modelo Formato para reporte de Resultados

DRAFT COMPREHENSIVE SUMMARY - BIOEQUIVALENCE (CS-BE) HEALTH CANADA (version: 2004-05-06)

FOREWORD

The *Draft Comprehensive Summary - Bioequivalence (CS-BE)* (Module 1.4.2) may be used by sponsors to summarize the conduct and analysis of pivotal comparative bioavailability (including bioequivalence) studies submitted in support of DIN Applications (DINAs), New Drug Submissions (NDSs) and their supplements, and Abbreviated New Drug Submissions (ANDSs) and their supplements that are filed with Health Canada pursuant to Part C, Division 1 or 8 of the *Food and Drug Regulations*. This would exclude submissions for Biotechnological / Biological (Schedule D) and Radiopharmaceutical (Schedule C) drugs.

If the CS-BE is completed for submissions that rely solely on pivotal comparative bioavailability studies to establish safety and efficacy, Modules 2.4-2.7 of the CTD do not need to be completed.

The Administrative Section, Submission Tracking Identifiers and Status, and the Project Management Section will be completed by the Therapeutic Products Directorate. All remaining sections are to be completed by the sponsor. If a section or field does not apply, this should be indicated as such by reporting "Not applicable" in the appropriate area with an *accompanying explanatory note*. The use of tabular summaries is encouraged, where possible. In addition, each section of the template should be cross-referenced to the location of supporting documentation or raw data within the application.

As made available, this document provides for only a single study. However, if a submission includes more than one pivotal comparative bioavailability study, the sponsor should simply duplicate the relevant portions of the template and paste them into the original. A heading should be added to indicate what study the duplicated section(s) refer to.

Sponsors should consult the relevant Health Canada guidance documents for further details (e.g., *Guidance for Industry – Preparation of Comparative Bioavailability Information for Drug Submissions in the CTD Format*).

When completing the CS-BE, this *Foreword* should be deleted.



HEALTH PRODUCTS AND FOOD BRANCH
DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS

To/A: Division Manager [Reviewing Division] [BUREAU]	SECURITY CLASSIFICATION-CLASSIFICATION DE SÉCURITÉ: HC PROTECTED
From/De: [Name] [Reviewing Division] [BUREAU]	FILE - RÉFÉRENCE: [CR FILE NUMBER]
	DATE:

DRAFT COMPREHENSIVE SUMMARY: BIOEQUIVALENCE (CS-BE)

To be completed by the TPD:

ADMINISTRATIVE SECTION	
Brand (Proprietary) Name of Drug Product	
Non-Proprietary or Common Name of Drug Product	
Proper, Common or Non-Proprietary Name of Drug Substance	[medicinal ingredient(s)]
Code Name/No.	
Manufacturer/Sponsor	
Therapeutic Classification	
Dosage Form(s)/Strength(s)	
Route(s) of Administration	

SUBMISSION TRACKING IDENTIFIERS AND STATUS	
Type of Submission	<input type="checkbox"/> NDS <input type="checkbox"/> SNDS <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> ANDS <input type="checkbox"/> SANDS <input type="checkbox"/> DINA If applicable: <input type="checkbox"/> NAS <input type="checkbox"/> Resp. to NON <input type="checkbox"/> Resp. to NOD <input type="checkbox"/> Priority Review <input type="checkbox"/> Resp. to Commitment for NOC/c <input type="checkbox"/> NOC/c-QN
Date Accepted for Review	
TPD Target Date	[as per the DSTS]
CR File Number	
Submission Control No.	[DSTS number]
Data Submitted	[original information and material – number of volumes, CD-ROMs, diskettes]
Review Completion	<input type="checkbox"/> NOC <input type="checkbox"/> Rec. to other Bureau <input type="checkbox"/> NOD <input type="checkbox"/> NOD/W <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NON/W <input type="checkbox"/> NSN <input type="checkbox"/> NOL <input type="checkbox"/> Rec. DIN [for DINAs only] Date :
Statements to be included in notification	See page no.:
Note to other review units	See page no.:

Product Monograph revisions issued	See page no.:
------------------------------------	---------------

PROJECT MANAGEMENT SECTION	
Project Manager	
Lead Review Bureau	<input type="checkbox"/> BPS <input type="checkbox"/> SMAB <input type="checkbox"/> BMORS <input type="checkbox"/> BGIVD <input type="checkbox"/> BCANS
Review Target Date	[as per review plan]
Nonclinical Evaluators	
Clinical Evaluators	
Comparative BA/BE Primary Evaluator Peer Evaluator	
Chemistry & Manufacturing Evaluators	
Consultations	<input type="checkbox"/> Not Applicable <input type="checkbox"/> Office of Science <input type="checkbox"/> TPD Science Advisory Committee <input type="checkbox"/> Other (specify: _____)
Labelling Evaluator(s) (PID)	

To be completed by the manufacturer/sponsor:

Manufacturer/Sponsor	
Brand (Proprietary) Name	
Medicinal Ingredient(s)	
Dosage Form	
Strength(s)	
Contact Person	
Telephone Number	
Facsimile Number	

Tabulation of the Composition of the Proposed Formulation(s)

(State the location of the master formulae in the submission)

(Tabulate the composition of each product strength using the table below. For solid oral dosage forms the table should contain only the ingredients in the product core. A copy of the table should be filled in for the coating ingredients, if any)

Component and Quality Standard	Function	Strength (label claim)			
		XX mg		XX mg	
		Quantity per unit	%*	Quantity per unit	%*
TOTAL					

**each ingredient expressed as a percentage of the total core or coating weight*

1.0 Regional Information for Canada

1.1 Canadian Reference Product Confirmation

(Volume and page number in the submission where a copy of the purchase receipt(s), or signed confirmation in writing that the reference product was purchased in Canada may be found.)

- 1.2 Justification for use of a Canadian reference product purchased outside of Canada
- 1.3 Waiver Requests
(If comparative bioavailability data has not been submitted for all strengths, the sponsor should provide a scientific justification for not submitting such data. Issues such as the proportionality of formulations included in the submissions should be addressed)
- 1.4 Certificates of Analysis
(State location of the certificate of analysis in the submission)
- 1.5 Product Labelling
(State location of product labelling in the submission)
- 1.5.1 Product Monograph
- 1.5.2 Inner and Outer Labels

1.6 Comments from review of Section 1.0 – TPD use only

2.0 Identification of Drug Characteristics and Dosage Form Properties:
Determination of Applicable Standards

- 2.1 Identify the type(s) of formulation included in the submission
(e.g., immediate release, enteric-coated modified release, etc.)
- 2.2 Indication(s) for use
- 2.3 State whether the dosage form is a combination product
(i.e., is there more than one drug substance in the formulation? If so, ensure that the remaining sections are completed with regard to both ingredients)
- 2.4 Common name or compendial name of the active ingredient(s)
- 2.5 Is the bioequivalence assessment to be based on the parent compound or metabolite?
(If the assessment is to be based on a metabolite, a justification should be provided as to why the parent compound cannot be used)
- 2.6 Physicochemical Characteristics
- (i) Aqueous Solubility
- 2.7 Pharmacokinetic Characteristics
(Please cite the sources for all information in this section)
- 2.7.1 Absorption
- (i) Identify primary site(s) of absorption
- (ii) Summarize reported information on the rate and extent of absorption from pertinent dosage forms (Include reported values for AUC, T_{max} , and C_{max})
- (iii) Identify any reported effect of food on absorption
- 2.7.2 Distribution

- (i) Identify site(s) of distribution
- (ii) State the extent of protein binding (as a percentage of total drug)

2.7.3 Elimination

- (i) Identify the route(s) and the percentage of drug elimination attributable to each route
- (ii) State the reported terminal elimination half-life of the drug

2.7.4 Metabolism

- (i) Identify the site(s) and pathway(s) of metabolism**
- (ii) Identify the extent of first-pass metabolism

2.7.5 Other Pharmacokinetic Considerations

- (i) State whether genetic polymorphism affect the pharmacokinetics of this drug
(List affected route(s) of metabolism and any toxicologic concerns)
- (ii) State whether the substance is chiral. Identify the effects of the chirality on the activity and pharmacokinetics of the substance (Pay particular attention to stereospecific absorption and metabolism)
- (iii) If the substance is chiral, was a stereospecific assay used? If not, please justify
- (iv) State whether the drug display non-linear kinetics within the usual dosage range. Particular attention should be paid to absorption and first-pass metabolism
(State concentrations at which non-linearity occurs and any known explanations)
- (v) State whether metabolism is capacity limited
(If so, provide information on doses affected by capacity limitations)

2.8 Therapeutic and Toxicity Concerns

- (i) Identify site(s) and mechanism(s) of action
- (ii) State whether the time to onset of action is important
- (iii) State the normal therapeutic range of the drug
- (iv) Identify the minimum drug concentrations at which toxic effects are observed
- (v) State whether the drug is considered to be highly toxic
- (vi) State whether the drug is considered to have a narrow therapeutic range

2.9 Comments from Review of Section 2.0 – TPD use only
--

3.0 Biopharmaceutic Studies Comparative Bioavailability (BA) and Bioequivalence (BE)

3.1 Summary of Bioavailability/Bioequivalence Studies Performed

(Provide a brief description of each comparative bioavailability study included in the submission)

3.2 Has comparative bioavailability data been submitted for all strengths?

(If comparative bioavailability data has not been submitted for all strengths, provide a scientific justification for not submitting such data. Issues such as the proportionality of formulations included in the submission should be addressed in Section 1.3 – Waiver Requests)

Sections 3.3 – 9.0 below should be copied and completed separately for each pivotal comparative bioavailability study performed. In addition, Sections 1.1 – 1.4 must also be copied and completed for each pivotal comparative bioavailability study.

3.3 CLINICAL STUDY REPORT

Study #:
Study Title:
Location of Study Protocol:
Start and stop dates for each phase of the clinical study:

3.4 ETHICS

- (a) Name of review committee, date of approval of protocol and consent form, location of approval letter in the submission
- (b) State location of a reference copy of the informed consent form

3.5 INVESTIGATORS AND STUDY ADMINISTRATIVE STRUCTURE

- (a) Name of principal investigator(s) (State location of C.V. in the submission)
- (b) Clinical Facility (Name and full mailing address)
- (c) Clinical Laboratories (Name and full mailing address)
- (d) Analytical Laboratories (Name and full mailing address)
- (e) Company performing pharmacokinetic/statistical analysis (Name and full mailing address)

3.6 STUDY OBJECTIVES

Briefly state the study objectives.

3.7 INVESTIGATIONAL PLAN

3.7.1 Overall Study Design and Plan – Description
(Describe the type of study design employed in 1-2 sentences)

3.7.2 Selection of Study Population

3.7.2.1 Inclusion Criteria

3.7.2.2 Exclusion Criteria
(List the exclusion criteria applied to subjects)

3.7.2.3 Removal of Patients from Therapy or Assessment

- (a) Number of subjects enrolled in the study
(All subjects including alternates, withdrawals, and dropouts)
- (b) Withdrawals
(Identify each withdrawal by subject and provide the reason for withdrawal and at what point in the study the withdrawal occurred)

3.7.2.4 Health Verification

(Individual data should be included in the submission)

- (a) List criteria used and all tests performed in order to judge health status
- (b) Indicate when tests were performed
- (c) Study site normal values
(State location in submission of study site normal values for blood clinical chemistry, haematology, and urinalysis clinical screen)
- (d) Report any results that were outside of study site normal values
(State location in submission of the summary of anomalous values)

3.7.3 Treatments Administered

3.7.3.1 Test Product

- (a) Strength (label claim) of product(s) used in pivotal comparative bioavailability study
- (b) Batch number and date of manufacture for the test product
- (c) Potency (measured content) of test formulation as a percentage of label claim
(This information should be cross-referenced to the location of the certificate of analysis in the submission)

3.7.3.2 Reference Product

- (a) Name and manufacturer of the reference product
- (b) List of dosage form(s) and strength(s) marketed in Canada by the manufacturer of the reference product
- (c) Strength (label claim) of product(s) used in pivotal comparative bioavailability study
- (d) Batch number and expiry date for the reference product
- (e) Potency (measured content) of the reference formulation as a percentage of label claim *(This information should be cross-referenced to the location of the certificate of analysis in the submission)*

3.7.4 Selection of Doses in the Study

- (a) State dose administered
(Indicate the number of dosage units comprising a single dose, e.g., 400 mg as 1 x 400 mg or 2 x 200 mg tablets)

3.7.5 Selection and Timing of Dose for Each Subject

- (a) **State volume and type of fluid consumed with dose**
- (b) Interval between doses (i.e., length of washout)
- (c) Protocol for the administration of food and fluid
- (d) Restrictions on posture and physical activity during the study

3.7.6 Blinding

3.7.6.1 Identify which of the following were blinded. If any of the groups were not blinded, provide a justification for not doing so

- (a) study monitors
- (b) subjects
- (c) analysts

3.7.6.2 Identify who held the study code and when the code was broken

3.7.7 Drug Concentration Measurements

3.7.7.1 Biological fluid(s) sampled

3.7.7.2 Sampling Protocol

- (a) Number of samples collected per subject
- (b) Volume of fluid collected per sample
- (c) Total volume of fluid collected per subject per phase of the study
- (d) List the study sampling times
- (e) Identify any deviations from the sampling protocol
(State location of summary in the submission)
(Describe and explain reasons for deviations from sampling protocol. Comment on impact on study. Indicate whether the deviations were accounted for in the pharmacokinetic analyses)

3.7.7.3 Sample Handling

- (a) Describe the method of sample collection
- (b) Describe sample handling and storage procedures

3.8 Comments from review of Section 3.0 – TPD use only
--

4.0 STUDY PATIENTS

4.1 Demographic and Other Baseline Characteristics

- (a) Identify study population (i.e., normal, healthy adult volunteers or patients)
- (b) Summary of ethnic origin and gender of subjects
(Individual data should be included in the submission)

(c) Identify subjects noted to have special characteristics and state notable characteristics

(e.g., fast acetylators of debrisoquine)

(d) Range and mean age \pm SD of subjects

(Individual data should be included in the submission)

(e) Range and mean height and weight \pm SD of subjects

(Individual data should be included in the submission)

(f) Identify subjects whose ratio is not within 15% of the values given on a standard height/weight table

4.2 Number of smokers included in the study

(a) Indicate how many cigarettes smoked per day per subject

(b) Comment on the impact on study

4.3 Comments from review of Section 4.0 – *TPD use only*

5.0 PROTOCOL DEVIATIONS

5.1 Protocol deviations during the clinical study

(Describe any such deviations and discuss their implications with respect to bioequivalence)

5.2 Comments from review of Section 5.0 – *TPD use only*

6.0 SAFETY EVALUATION

6.1 Identify adverse reactions observed

(List any adverse reactions by subject number. State whether a reaction occurred following administration of the test or reference product, identify any causal relationships, and note any treatments required. State location of this summary in the submission)

(Discuss the implications of the observed adverse reactions with respect to bioequivalence)

6.2 Comments from review of Section 6.0 – *TPD use only*

7.0 EFFICACY EVALUATION –

Efficacy Results and Tabulations of Individual Patient Data

7.1 Presentation of Data

(a) State location in submission of tables of mean and individual subject concentrations

(b) State location in submission of (mean and individual) linear and semi-logarithmic subject drug concentration vs. time plots

7.2 Pharmacokinetic (PK) Parameters

(Complete the following tables for uncorrected and potency corrected data, modify the units if required. A set of tables is provided for both a single-dose and a steady-state study. Please delete the unused set of tables.)

(a) The following parameters have been derived:

SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA
[Table for single dose studies]

Analyte Name (___ x ___ mg) From measured data uncorrected for potency Geometric Mean Arithmetic Mean (CV %)				
Parameter	Test*	Reference†	% Ratio of Geometric Means	Confidence Interval#
AUC _T ‡ (units)				
AUC _I (units)				
C _{max} (units)				
T _{max} § (h)				
T _½ € (h)				

* Identity of the test product

† Identity of the reference product, including the manufacturer, and origin (country of purchase)

‡ For drugs with a half-life greater than 24 hours AUC_T should be replaced with AUC₀₋₇₂

§ Expressed as either the arithmetic mean (CV%) only or the median (range) only

€ Expressed as the arithmetic mean (CV%) only

Indicate % Confidence Interval (i.e., 90% or 95%) in the column heading and list for AUC_T, AUC_I, and C_{max} (if required)

corrected for potency Geometric Mean				
Parameter	Test*	Reference†	% Ratio of Geometric Means	Confidence Interval#
AUC _T (units)				
AUC _I (units)				
C _{max} (units)				

Indicate % Confidence Interval (i.e., 90% or 95%) in the column heading and list for AUC_T, AUC_I, and C_{max} (if required)

SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

[Table for multiple dose studies]

Analyte Name (___ x ___ mg) From measured data uncorrected for potency Geometric Mean Arithmetic Mean (CV %)				
Parameter	Test*	Reference [†]	% Ratio of Geometric Means	Confidence Interval [#]
AUC _{tau} (units)				
C _{max} (units)				
C _{min} (units)				
T _{max} [§] (h)				
FL [¶] (%)				

* Identity of the test product

† Identity of the reference product, including the manufacturer, and origin (country of purchase)

§ Expressed as either the arithmetic mean (CV%) only or the median (range) only

¶ Expressed as the arithmetic mean (CV%) only

Indicate % Confidence Interval (i.e., 90% or 95%) in the column heading and list for AUC_{tau} and C_{max} (if required)

corrected for potency Geometric Mean				
Parameter	Test*	Reference [†]	% Ratio of Geometric Means	Confidence Interval [#]
AUC _{tau} (units)				
C _{max} (units)				
C _{min} (units)				

Indicate % Confidence Interval (i.e., 90% or 95%) in the column heading and list for AUC_{tau} and C_{max} (if required)

(b) Ratio of AUC_T to AUC_I
(State mean ratio for both test and reference)

(c) Other parameters calculated
(Identify and provide mean for both test and reference)

7.3 Statistical Analysis

(Provide the following results from the ANOVA on the logarithmically transformed AUC_T and C_{MAX} and other relevant parameters, e.g. in the case of steady-state designs, AUC_T, C_{MAX}, and C_{MIN})

(a) Mean Square Error, derived CV and associated degrees of freedom
(Provide location of tabulation in submission)

PK Parameter	MSE	CV	DF
AUC _T			
AUC _I			
C _{max}			

7.4 Comments from review of Section 7.0 – TPD use only

7.5 Comments on Statistical Assessment of Submitted Subject Data as Detailed in Appendix A – TPD use only

8.0 ANALYTICAL STUDY REPORT

8.1 Analytical Technique

8.1.1 Analytical protocol
(State the location of the analytical protocol)

8.1.2 Identify analyte(s) monitored

8.1.3 Identify analytical technique employed

8.1.4 Identify method of detection

8.1.5 Identify internal standard

8.1.6 If based on a published procedure, state reference citation

8.1.7 Identify any deviations from protocol

8.1.8 Dates of subject sample analysis

8.1.9 Longest period of subject sample storage
(Identify the time elapsed between the first day of sample collection and the last day of subject sample analysis)

8.1.10 State whether all samples for a given subject were analysed together in a single analysis run

8.2 Standard Curves

(State location in submission of tabulated raw data and back calculated data with descriptive statistics)

(a) List number and concentration of calibration standards used

- (b) State number of curves run during the study
- (c) Summarize descriptive data including slope, intercept, correlation coefficients
- (d) Describe the regression model used including any weighting
- (e) State the limit of quantitation (LOQ)
(Summarize inter-day and intra-day precision and accuracy at the LOQ)
- (f) State the limit of detection (LOD)

8.3 Quality Control Samples

- (a) Identify the concentrations of the QC samples, their date of preparation and the storage conditions employed prior to their analysis
- (b) State the number of QC samples in each analytical run per concentration

8.4 Precision and Accuracy

- (a) Summarize inter-day and intra-day precision and accuracy of QC samples analysed during subject sample analysis and inter-day precision of back-calculated standards

8.5 Repeat Analyses

- (a) List repeats by sample identification and include the following information for each repeat: initial value; reason for repeat; repeat value(s); accepted value; and reason for acceptance
- (b) Report the number of repeats as a percentage of the total number samples assayed

8.6 Chromatograms

(State the location in the submission where the sample chromatograms can be found. The chromatograms should be obtained from a minimum of two analytical batches and include at least 20% of the subjects, up to a maximum of five. A complete set includes standards, QC samples, pre-dose and post-dose subject samples for both phases. Each chromatogram should be clearly labelled with respect to the following: date of analysis; subject ID number; study period; sampling time; analyte; standard or QC, with concentration; analyte and internal standard peaks; peak heights and/or areas)

8.7 Comments from review of Section 8.0 – TPD use only
--

9.0 ANALYTICAL VALIDATION REPORT

9.1 Precision and Accuracy

- (a) Summarize inter-day and intra-day accuracy and precision during assay validation
- (b) Summarize inter-day and intra-day accuracy and precision during assay re-validation
(If applicable)

9.2 Stability

(For each section provide the location of the raw data, a description of the methodology employed and a summary of the data)

- (a) Summarize data on long-term storage stability
- (b) Summarize data on freeze-thaw stability
- (c) Summarize data on bench top stability
- (d) Summarize data on autosampler storage stability
- (e) Summarize data from any other stability studies conducted
(e.g., stock solution stability)

9.3 Specificity

(Methods to verify specificity against endogenous/exogenous compounds & results)

9.4 Recovery

(Method and results of assessment for analyte and internal standard including mean and CV%)

9.5 Comments from review of Section 9.0 – *TPD use only*

10.0 Summary of Correspondence Between the Sponsor/Manufacturer and TPD – *TPD use only*

11.0 CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS – *TPD use only*

(Include location of and signatories to the submission certification letter)