

Minuta de la Reunión

PARTICIPANTES:

Miembros

Justina Molzon FDA, Coordinadora
Ricardo Bolaños, ANMAT/Argentina
Salomon Stavchansky, Univ. Texas
Irene Goncalves, INH Venezuela
Regina Pezoa, ISP Chile
John Gordon, en lugar de Conrad Pereira, Health Canada
Silvia Storpitis, ANVISA/Brasil
Silvia Giarcovich, ALIFAR
Loreta Marquez, FIFARMA
Lidiette Fonseca, Costa Rica de Universidad/MS
Margareth Marques, en lugar de Roger Williams, USP

Secretaría (OPS/OMS):

Sabine Koop, la OMS (ausente) Juanita Mejía de Rodríguez, OPS-Guatemala

Recurso técnico:

Aida Sanchez (FDA)

Observador: Marta Álvarez, Autoridad Reguladora Nacional, Guatemala

1. Juanita Mejía de Rodríguez, OPS-Guatemala dio la bienvenida al grupo de trabajo (GT) a Guatemala y Antigua. Los miembros del GT agradecieron la selección de tal punto de reunión bello e histórico para su reunión.
2. Justina Molzon dio una actualización de la reunión del Comité Directivo de la Red PARF (CD) que tuvo lugar en Madrid, en febrero del 2004, antes de 11.º ICDRA de OMS. Informó que se seleccionó a Argentina para representar a la Red PARF en el *ICH Global Cooperation Group* y proporcionó al grupo el informe que le dio al CD detallando las actividades del GT/BE desde la última reunión del CD en México, en agosto 2003.
3. Según recomendado por el GT en su última reunión, en agosto del 2003, el Secretariado de la Red PARF consolidó los documentos elaborados por Salomón Stavchansky y Ricardo Bolaños. El GT dedicó la mayor parte del primer día de la reunión a examinar el documento consolidado, versión 4.

Salomón presentó la parte del documento relacionada con los criterios científicos para definir los productos que requieren estudios de BE in vitro y/o in vivo y los que no los requieren, este documento incluye las recomendaciones aprobadas por el GT durante su última reunión.

A su vez, Ricardo presentó la parte del documento pertinente a la estrategia de los países para armonizar la lista de los productos que requieren estudios de BE, basado en la lista

priorizada (núcleo central y recomendado) de productos farmacéuticos donde estudios de BE in vivo son necesarios, incluyendo las observaciones del GT durante su última reunión.

Durante sus presentaciones, Salomón y Ricardo destacaron los conceptos importantes que aún necesitan aclararse y elaborarse. Las áreas de preocupación incluyen: sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), estudios de disolución, definición de medicamentos multifuente y definiciones adicionales a ser incluidas en el glosario, así como las sugerencias para la selección de un producto de referencia, cuando el innovador no existe en el mercado.

El GT presentó sugerencias para la revisión y el reordenamiento del texto y para aclarar los conceptos contenidos en el documento consolidado. Basados en estas discusiones, Salomón y Ricardo harán los cambios recomendados.

Así mismo, el GT recomendó cambiar el título del documento consolidado a: **Criterios Científicos para Estudios de Bioequivalencia y Bio-exenciones Y Marco Estratégico para Ejecución.**

El GT también discutió la necesidad de información específica para estudios de BE para antirretrovirales. Ricardo expresó las inquietudes de ANMAT por la variabilidad alta de los antirretrovirales. Justina mencionó el trabajo actualmente en marcha por la OMS, el ONUSIDA, SADC y HHS en un documento de principios que aborda temas relacionados con productos de combinación a dosis fija para VIH, tuberculosis y malaria. Proporcionó la dirección web del documento borrador actual que tiene un periodo de observaciones hasta el 20 de mayo del 2004. También sugirió que el GT evaluara el documento y evaluara la posibilidad de usar los principios descritos al abordar inquietudes relacionadas con antirretrovirales.

Se les agradeció a Salomón y Ricardo por sus esfuerzos en redactar el documento. El Grupo acordó reconocer sus esfuerzos en el documento. Por su parte, ellos estuvieron de acuerdo en que el documento sea considerado como parte del trabajo del GT, cuando sea enviado para observaciones y sea presentado a la IV Conferencia Panamericana.

El grupo tendrá una oportunidad más para examinar el documento y dar las observaciones adicionales que reflejen las discusiones con su ARN/MS. Las observaciones deben enviarse a Salomón, Ricardo y Rosario para la consideración y la incorporación en el documento.

El borrador resultante se colocará en el sitio web de la OPS en el lugar asignado a la Red PARF para la observación por los Autoridades Reguladoras Nacionales de la región y otras partes interesadas. Un editor técnico examinará el documento para formateo y para asegurar que el documento es lo más claro posible para colocarse en la página web. Las observaciones recibidas se distribuirán al grupo de trabajo y el documento se completará antes de la conferencia en noviembre de 2004.

El GT determinó y estuvo de acuerdo que la versión resultante debe ser presentada para la aprobación a la IV Conferencia Panamericana.

Detalles del proceso y los plazos para terminar el documento:

1. Salomón y Ricardo crearán la Versión 5 del documento basado en observaciones de la Reunión del Grupo de Trabajo. **Fecha límite: finales de mayo**
2. El documento se traducirá al inglés y se distribuirá al grupo de trabajo para que revisen por última vez la Versión 5 y hagan las observaciones adicionales. Esto dará tiempo para que los miembros del GT realicen la discusión con la ARN/MS. **Fecha límite: mediados de junio.**

3. Todas las observaciones deben enviarse a Salomón, Ricardo y Rosario para la consideración y la incorporación en el documento. **Fecha límite: finales de junio**
4. Se conseguirá un especialista en edición para mejorar el formato y la legibilidad del documento, asegurando que el mismo sea lo más claro posible para colocarlo en la página web. **Fecha límite: mediados de julio**
5. El Secretariado de la Red PARF proporcionará el documento al CD de la Red PARF, a los miembros del GT/BE de la Red PARF y a los contactos en los países para promover la discusión entre Autoridades Reguladoras Nacionales.
6. El BORRADOR reformateado se colocará en el sitio web de la OPS en el lugar de la RED PARF, para comentarios de las Autoridades Reguladoras Nacionales de la región y de otros interesados. El Secretariado de la Red PARF informará a los puntos focales de la OPS en los países, al CD de RED PARF y a los expertos del GT, cuando el documento haya sido colocado. **Fecha límite: fin de julio--Duración del periodo para recibir observaciones --- fin de agosto**
7. Las observaciones recibidas y el documento final se distribuirán al grupo de trabajo antes de la conferencia. **Fecha límite para incorporación de observaciones en el documento: fin de septiembre**
8. El documento se enviará a los países de la región antes de la conferencia en noviembre.

Clasificación de los medicamentos administrados por vía oral en la Lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales según el SCB. Sabine Kopp, OMS

Ya que la Dra Kopp no pudo asistir a la reunión, este tema no se trató detalladamente. Sin embargo, Salomón observó que las diferencias entre el artículo de Nehal A. Kasiem, et al, publicado en *Molecular Pharmaceut.*: "Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification" (publicado en la pagina web del 17 de diciembre del 2003), y el artículo publicado por la OMS, deberían ser aclaradas. Se manifestó que los comentarios de los miembros de GT serían bienvenidos y para tal se pediría a la OMS que extienda el plazo para recibir observaciones.

Comparador regional

En enero del 2004 se reunió en WDC un subgrupo para tratar el tema del comparador regional, de acuerdo con lo solicitado por el GT en reuniones anteriores (Brasilia, febrero 2003 y México, agosto 2003). Los resultados de esa reunión y las discusiones sostenidas con el CD en la reunión de Madrid fueron presentados por Loreta Marquez, Salomón Stavchansky (quien presentó el concepto de Roger Williams) y Silvia Giarcovich. Se consideraron los documentos presentados por ALIFAR, FIFARMA y Roger Williams, basados en el árbol de decisiones de la OMS.

El GT decidió que debe seguir la evaluación de la situación de similares (productos farmacéuticos multifuentes) en América Latina, considerada única.

El GT agradeció a Silvia Giarcovich su documento que detalla los antecedentes y la historia de las discusiones sobre el tema.

El análisis retrospectivo debe dar a las Autoridades Reguladoras Nacionales la prerrogativa de seleccionar el comparador para productos más viejos que considere las realidades de

la situación actual de su país. Esto es particularmente importante ya que los mercados son tan diferentes en toda la región y no se prestan en este momento a un enfoque armonizado.

El grupo trató dos opciones para presentar el concepto de un *comparador* regional.

1. Incluir una sección sobre comparador. En el documento como sección 3.
2. Un documento independiente sobre comparador. Justina se ofreció a redactar un documento y distribuirlo al GT para observaciones.

Recomendaciones:

1. El ÁRBOL de DECISIONES de la OMS debe usarse en retrospectiva (todavía se necesita discusión adicional sobre el segundo paso del árbol de decisiones de la OMS—qué hacer cuando el producto innovador no es el mismo en los países de la región [localmente elaborado o importado de un tercer país].)
2. El concepto de Roger se recomendó para usarse prospectivamente (producto farmacéutico comparador regional)
3. El GT señaló que es importante que las ARN/MS soliciten un resumen de la información sobre seguridad y eficacia presentada por el innovador para la aprobación del producto (esta información está generalmente disponible públicamente).
4. El GT discutió los próximos pasos y recomendó que se presente un documento independiente sobre comparador a la IV Conferencia para información y consideración.
5. El GT recomendó que la carta con respecto a comparadores se deje a un lado por el momento, al igual que la lista de productos comparadores para la Región de las Américas, hasta que el grupo complete su discusión sobre el tema del comparador.

Ejecución de los seminarios Técnicos *Aida Sanchez y Justina Molzon*

- a) Fecha del seminario básico de BE en Argentina (para MERCOSUR) y el CARIBE
- b) El plan de la ejecución de los Módulos 3&4: Materiales, presentadores, fechas
- c) Notas de la III reunión (Brasilia, febrero 2003): Módulos 3&4:
 - o Se requerirá la asistencia de los especialistas de la FDA para organizar los Módulos 3&4. Los módulos sólo se darán en inglés y por consiguiente será necesaria la traducción al español.
 - o El módulo 3 en inglés a nivel regional posiblemente podría elaborarse con la DIA.
 - o El módulo 4 deberá ser más práctico basado en la experiencia.
 - o Puede programarse solamente en inglés. Las personas seleccionadas podrían ser entrenadas en el análisis de datos en un lugar central. Por ejemplo, las sesiones de software de Pharsight que son gratis y los productos son más fáciles de usar. La FDA luego se centra en la capacitación de las decisiones reglamentarias. El módulo 4 debe ofrecerse en un lugar donde estén disponibles computadoras, Hojas de calculo para datos de pk y ANOVA. La capacitación debe centrarse en aquellos con experiencia en cálculos farmacocinéticos y buenas aptitudes

matemáticas. Se podría usar ayuda de otros. Quizás Canadá podría ayudar a la capacitación ya que el sistema es similar al de la FDA.

La discusión de los módulos propuestos, durante la primera reunión del GT en septiembre de 2000, indicó lo siguiente:

- a. Que los temas de los módulos aún estaban por buen camino pero podrían modificarse para hacerlos más pertinentes para la situación actual.
- b. El GT recomendó que los materiales sobre el Módulo 1 y el Módulo 2, usados en los cursos ya ofrecidos, se colocaran en el sitio web de la Red PARF. También recomendó el uso de videoconferencia y otros métodos de `educación a distancia` para ahorrar recursos que podrían emplearse en futuras capacitaciones.
- c. El GT indicó la necesidad de cambiar los contenidos de los aspectos básicos de BE a un enfoque más integrado, dado que existe ahora más experiencia en los países que cuando se desarrollaron los módulos de capacitación en el año 2000.
- d. Como resultado de la mayor experiencia entre el ARN/MS de la región, los representantes de la comunidad académica y las autoridades normativas deben ayudar a personal de la FDA a impartir capacitación futura. Por ejemplo, Regina Pezoa, ISP, proveyó información sobre un programa en biofarmacia que estará siendo ofrecida a fines de junio.
- e. El GT recomendó que la capacitación enfatice los conceptos tratados en el documento consolidado y también en la presentación y el análisis de los datos. Para promover la implementación de la guía, la capacitación debe centrarse en la conducción de los estudios, la elaboración de los informes de resultados y la comparación de perfiles de disolución. Para promover los esfuerzos de armonización, el formato de los informes en la región debe ser el mismo. La FDA se ofreció voluntariamente a proporcionar una copia de la plantilla usada por la Oficina de Medicamentos Genéricos y formato de Documento Técnico Común (CTD) para aplicaciones genéricas.
- f. Se observó que la capacitación futura puede necesitar incluir información sobre los requerimientos químicos de manufactura y control (Chemistry Manufacturing and Controls) –CMC-, necesarios para determinar BE.
- g. La USP se ofreció voluntariamente a ayudar en la capacitación de disolución ya que tiene programas de capacitación ya establecidos.

Actualización del cuestionario sobre la situación de BE en las Américas. Silvia (ALIFAR)

Después que el cuestionario fue preparado con la colaboración de por Silvia Giarcovich, el Secretariado lo envió a todos los países de las Américas. El Secretariado consolidó las respuestas y Silvia presentó los resultados preliminares al GT para observación y discusión. El Grupo de Trabajo discutió lo que debe presentarse a la IV Conferencia y las áreas a enfatizar.

El GT recomendó que la versión definitiva se presentara en la IV Conferencia.

La discusión se enfocó en preguntas específicas de la encuesta a presentar a la IV Conferencia. La presentación a la Conferencia debe destacar la situación actual de BE en la región, los esfuerzos del GT para mejorar la situación, los temas de BE aún por resolverse y las necesidades de capacitación.

La encuesta volverá a ser enviada a los países que no respondieron. También se enviarán a los países las respuestas de la encuesta para revisión y edición si fuera necesario. El Secretariado de la OPS revisará las estadísticas basadas en las respuestas recibidas. Las conclusiones incorporarán el número de países que respondieron y el porcentaje de población de la región involucrada, para ilustrar la repercusión de los esfuerzos del GT/BE.

Elementos específicos en cuanto a presentación de encuesta a la Conferencia

- Temas de la encuesta:
 - Provisiones legales de BPC que aplican a estudios de BE
 - Requisitos de estudios de BE
 - Recursos nacionales para conducir estudios de BE
 - Capacidad de la Autoridad de Salud
 - Capacitación
- Posible comparación de tendencias en relación con la encuesta realizada en 2000 (Justina buscará la presentación pasada)
- Recomendaciones para actividades del GT basadas en la Encuesta

El GT señaló que la presentación debe destacar la relación de las BPC, BPM y BE y la importancia de avanzar los tres temas al mismo tiempo.

El GT recomendó que los GTs de BPC, BPM y BE se reúnan simultáneamente para promover interacción y coordinación de los temas. Debe considerarse la posibilidad de los esfuerzos combinados de capacitación.

La función del GT en la ejecución de las propuestas armonizadas aprobadas por la Red PARF. *Justina Molzon*

Recomendaciones del GT/BE a presentarse la IV Conferencia Panamericana:

- a. El GT/BE recomienda que la **Conferencia** apruebe el documento *Criterios Científicos para Estudios de Bioequivalencia y Bio-exenciones Y Marco Estratégico para la Ejecución*, según se presenta, para uso en la Región de las Américas como documento de referencia en la ejecución de Estudios de BE;
- b. El GT/BE recomienda que las ARN deben adoptar en su legislación nacional/regional, los reglamentos o acuerdos, los criterios para estudios de BE desarrollados por el GT y proporcionar el personal científico suficiente para ejecutar estos conceptos.
- c. El GT/BE recomienda a las Autoridades Reguladoras Nacionales que deben avanzar en los procesos de armonización priorizando los principios activos que requieren estudios de BE, refiriéndose al marco estratégico del GT para la ejecución de los estudios de bioequivalencia tomando en cuenta el riesgo para la salud y las realidades en su país;
- d. El GT/BE observa que idealmente el MS, las instituciones de enseñanza y la industria farmacéutica deben incluir criterios de BE desarrollados por la Red PARF en sus programas educativos sobre la bioequivalencia y que el MS debe establecer programas de educación continua y seminarios sobre el tema.
- e. Las Autoridades Reguladoras Nacionales deben seguir vigilando y contribuyendo a los esfuerzos de la región para ejecutar requisitos de BE. Deben desarrollarse programas de capacitación con este fin, con un énfasis en "la educación a distancia" y mayor apoyo a las ARN para promover su participación.

Próxima reunión del GT/BE: Temas y fecha. *Justina Molzon*

El GT se reunirá en noviembre conjuntamente con la Conferencia para preparar y tratar cualquier tema pendiente a presentarse a la Conferencia. También debe asistir a la conferencia para estar disponible para discusión del documento y las actividades del GT. Las fechas de la reunión se confirmarán con el Secretariado de la Red PARF.