

Comentarios, observaciones, análisis y pequeñas inquietudes del Proyecto:

RESOLUCIÓN NÚMERO _____ DE 2015

MIN PROTECCION SOCIAL

Por la cual se establece la guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) y se dictan otras disposiciones, 2015.

Hecho por: Dr. Enrique Muñoz Carnago
Investigador Titular de la Academia de CC.
Coordinador de Ensayos Clínicos

Leyenda:

- La HOJA x
- En negro parte del texto de la HOJA
- En rojo la observación, comentario etc.

HOJA No 3

Artículo 6. *Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).* Todo estudio in vivo que se vaya a desarrollar en Colombia para cumplir con lo dispuesto en la presente resolución, debe ser aprobado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, Previo concepto del Comité de Ética en Investigación de la organización responsable y de la Sala

Toda solicitud de un EBE o EBD va acompañado de una fecha de entrega presiones para solicitar el Registro, etc.

Un Estudio clásico clínico corto PK demora ente 4 y 6 meses. Hay tiempo añadido a la aprobación del comité de bioética. Qué tiempo demoraría en aprobar el protocolo, previamente aprobado por el comité de bioética la sala especializada de los medicamentos??

Parágrafo 1. Cualquier cambio (enmienda) en el estudio inicialmente presentado, debe ser previamente autorizado por el Comité de Ética en Investigación

En qué tiempo el INVIMA analizaría una enmienda. del protocolo ?????

Hoja 7

7.1.1. Diseños alternativos para estudios en pacientes

Para IFAs que son muy potentes o muy tóxicos para ser administrados en la mayor concentración a voluntarios sanos (por ejemplo, debido al potencial de producir eventos adversos graves o debido a que el ensayo requiere una dosis alta), se recomienda que el estudio se lleve a cabo utilizando el IFA en una concentración menor en voluntarios sanos.

Hasta ahora sabemos que un EBE se realiza con la mayor dosificación y si esta lo es y se respeta la proporcionalidad y los aspectos tecnológicos de las dosis más bajas estas se puede considerar bioequivalentes también.

Pero al revés es muy difícil asegurar que no se aumente la compresión y otros factores de tecnología farmacéutica.

HOJA No 20

7.2.2. Abandonos y retiros

Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que en la pre-dosificación exhiban concentraciones superiores al 5% de la correspondiente Cmax deben excluirse del análisis estadístico. Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que exhiban concentraciones pre-dosis igual o menor que 5% de la correspondiente Cmax deben ser incluidos en el análisis estadístico sin corrección.

Con la redacción no permite una interpretación clara.

Pero suponiendo que los valores del 5% por arriba no se tengan en cuenta, debía decir que ningún valor más bajo del 5% debería ser incluido.

7.2.3. Exclusión de datos

No se recomienda la repetición del análisis de las muestras de los sujetos.

En las guías de biovalidación la FDA, permiten si una corrida los estándares en plasma de menor medio y valor alto no cumplen todos los datos de la corrida deben ser rechazados.

HOJA No 21

7.2.4. Selección de los sujetos

índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg / m².



Los valores de 25 a 30 IMC, SE CONSIDERA SOBRE PESO, no lo aconsejamos solo como casos excepcionales por escasez de voluntarios, pacientes, etc.

Los voluntarios deben ser examinados mediante pruebas de laboratorio estándar, historia clínica y un examen físico. Si es necesario, investigaciones médicas especiales pueden llevarse a cabo antes y durante los estudios, en función de la farmacología del IFA que está siendo investigado,

Debe aclararse que a criterio médico.

La capacidad de los voluntarios para entender y cumplir con el protocolo de estudio tiene que ser evaluada.

Esto se hace subjetivamente preguntando en la charla informativa su nivel escolar, donde estudia trabaja, etc. pero no se documenta.

Sería necesario hacerlo ??????. Mi opinión: hay que dejárselo al criterio del Investigador principal responsable de todo el proceso.

Los sujetos que están siendo o han sido previamente tratados por problemas gastrointestinales o trastornos convulsivos, depresivos o hepáticos, y en los que existe un riesgo de una recurrencia durante el período de estudio, deben ser excluidos.

Esto debe ser a criterio médico. Puede que haga mucho tiempo de haber adquirido el padecimiento y los exámenes Clínicos den correctos, etc.

HOJA No 22

7.3.2. Elección del producto de comparación

Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del producto multifuente y del producto de referencia antes de la realización de un estudio de equivalencia.

No debe recomendarse, sino exigir que se haga porque no debe someterse por BPC a personas a un Estudio clínico sin tener la certeza de que el producto es muy probable de que sea efectivo. Y el Estudio sea un éxito.

Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del producto multifuente y del producto de referencia antes de la realización de un estudio de equivalencia. El contenido del IFA(s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre dos productos comparados no debe ser más de $\pm 5\%$. Si debido a la falta de disponibilidad de los distintos lotes del producto de comparación, no es posible encontrar lotes con potencias de $\pm 5\%$ de diferencia, puede ser necesaria la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia (BE).

Esto conlleva que hay que evaluar también el Innovador para conocer si la concentración entre ella y el candidato a genérico no es mayor al 5%.
Aunque está implícito se debe aclarar en el texto

HOJA No 23

7.4.1. Selección de la concentración

Cuando existen dificultades analíticas se puede emplear más de una unidad de dosificación.

También, es posible utilizar más de una unidad en Estudios de Bioequivalencia in vitro ¿????

HOJA No 24

7.4.3. Co-administración de alimentos y líquidos con la dosis

Se restringe el consumo de agua durante una hora antes de la administración del medicamento.

Se sugiere que sean dos horas y que se repita la ingesta del agua en caso de que existan otros ciclos.

HOJA No 25

7.4.4. Período de lavado

El período de lavado puede estimarse a partir de las concentraciones pre-dosis del IFA en el segundo período de estudio y debe ser inferior a 5% de la C_{max} observada.

Verdaderamente no entiendo.?????

7.4.5. Tiempos de muestreo

Las muestras de sangre deben tomarse con una frecuencia suficiente para evaluar la C_{max}, AUC y otros parámetros. Los puntos de muestreo deben incluir una muestra antes de la dosis, por lo menos 1 a 2 puntos antes de C_{max}, 2 puntos alrededor de la C_{máx} y 3 ó 4 puntos en la fase de eliminación. En consecuencia, serán necesarios al menos siete puntos de muestreo para la estimación de los parámetros farmacocinéticos necesarios.

El número de puntos se debe seleccionar de acuerdo con la forma cinética de la curva (que puede obtenerse de la literatura). La inmensa mayoría de los Ensayos se realizan con no menos de 14 puntos.

Para la mayoría de IFAs el número de muestras necesarias será mayor para compensar diferencias entre sujetos en la absorción y la velocidad de eliminación y de este modo permitir la determinación precisa de la concentración máxima de la IFA en la sangre (C_{max}) y la velocidad de eliminación en todos los sujetos. En general, el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC 0-∞ puede ser determinado **pero no es necesario tomar muestras por más de 72 horas**. La duración exacta de la recogida de muestras depende de

Aquí en el siguiente párrafo se aclara sobre más sobre el número de puntos a tomar. En en la parte donde dice: **pero no es necesario tomar muestras por más de 72 horas**. Diría: **por lo general pero no es necesario tomar muestras por más de 72 horas**

HOJA No 30

Los resultados de la determinación de la muestra se deben describir en el informe analítico, junto con la calibración y los resultados de la muestra de control de calidad, reinyecciones y reintegraciones (si existen) y un número representativo de cromatogramas de muestra.

Cuál sería la guía del método de biovalidación (incluyendo límites, según niveles en sangre, plasma, etc.) que aceptarían.

HOJA No 33

el formato que el INVIMA establezca para la presentación del informe, teniendo en cuenta las directrices ICH

Se entiende que el formato será realizado por el INVIMA y subido a su página

El informe de validación bioanalítico debe adjuntarse.

Será cualquiera o el INVIMA colocará un formato

Los softwares que se utilizarán para los cálculos tendrán que tener algún requisito?????

HOJA No 37

Si la dosis elegida es demasiado baja en la curva de dosis-respuesta, demostrar la equivalencia entre dos productos no es convincente.

Como vamos a elegir la dosis si es ella la que quiero comparar o se refiere a la dosis que puedo arbitrariamente aplicarle al voluntario o paciente.

Es difícil pero no está muy clara la forma de cálculo intervalos de confianza etc.

HOJA No 45

Si se considera que el riesgo de llegar a un bioexención inapropiado decisión y sus riesgos asociados para la salud pública y para los pacientes individuales es aceptable, el producto multifuente es elegible para un bioexención basado en BCS cuando tanto el de referencia y las formas de dosificación de múltiples fuentes son muy rápidamente disolución

Ver redacción...

HOJA No 47

10.3.3. Perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones

En cuanto a las bioexenciones basadas en el BCS, un modelo matemático independiente (por ejemplo la prueba f_2) puede ser utilizado para comparar los perfiles de disolución de dos productos.

Como modelos con base fisicoquímica (orden cero y uno, ecuación de la raíz cúbica y cuadrada) o sin base fisicoquímica (ecuación de Weibull). Caracterizan todo el perfil de disolución, es decir, desde que empieza la

liberación hasta que se libera todo el fármaco SE SUELE COMPARAR Y LO ADMITEN LAS GUÍAS DE LA FDA.



HOJA No 51

Una declaración de que la IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometida.

Se entiende que hay que presentar todos los perfiles con y sin surfactante (que se debe justificar)

HOJA No 53

LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS PARA LOS CUALES ES EXIGIBLE LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA (BE) CON SUS RESPECTIVOS PRODUCTOS DE REFERENCIA

Mi opinión es que es extensa y es casi imposible reducirla (en beneficio de tener más productos baratos en el mercado) porque la característica Físico-química y su farmacología no se pueden cambiar.