	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 1 de 12
---	--	--

GUÍA PARA EL USUARIO

F-BIOF 03:

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Códigos arancelarios asociados:
4150050 / 4150054

- La presente guía contiene los requisitos y documentación que se requiere presentar junto a la solicitud de F-BIOF 03: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.
- La solicitud de revisión de estudio de bioequivalencia/ biodisponibilidad debe estar acompañada de la validación de proceso productivo y sus formularios correspondientes. Formulario F-BIOF 03 se debe presentar en módulo 1.6.1 del CTD.
- Esta guía aplica para todos los productos farmacéuticos que presentan el formulario F-BIOF 03, ya sea de productos que solicitan registro sanitario o de productos ya registrados.
- En caso de productos registrados, el registro sanitario debe encontrarse actualizado en cuanto a fórmula cualicuantitativa y fabricantes (principio activo, semielaborado, semi-terminado, producto terminado, etc) al momento de la presentación de la solicitud de evaluación de bioequivalencia.


CADA SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA DEBE CONTENER LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN:

1. DOCUMENTACIÓN GENERAL

Información del producto - Trazabilidad del biolote:

Presentar en módulo 3.2.R del CTD, según nota técnica N°15.

- 1.1 Documentos que permitan evaluar la trazabilidad del biolote (lote del estudio in vivo) como es la planilla de fabricación del lote de producto prueba usado en el estudio de bioequivalencia. En ella debe ser posible verificar el tamaño del lote, la fórmula cuali-cuantitativa, lote de API utilizado en la fabricación, el proceso productivo;
- 1.2 Planilla de fabricación de un lote vigente elaborado recientemente del producto, con las mismas características del punto 1.1;
- 1.3 En caso de no haber lotes de fabricación reciente/ actual, debe adjuntar carta del fabricante que indique el estado actual del producto y último lote fabricado,

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 2 de 12
---	--	--

junto con su respectiva planilla de fabricación;

- 1.4 Documentos que permitan trazar el fabricante del principio activo utilizado en la fabricación del biolote, correspondientes a certificados del principio activo, emitido por el fabricante del producto terminado (in house) y certificado de análisis de origen del fabricante de principio activo;
- 1.5 Los cambios que existan desde la fabricación del biolote a la actualidad deben ser evaluados de acuerdo a los criterios de la guía técnica G-Moval 01 (D.E. 17/19).
- 1.6 Información del centro de bioequivalencia:

(Ubicar antecedentes en módulo 1.6.)

 - a. Certificado de autorización del centro de bioequivalencia en todas sus etapas por el ISP o alguna agencia reconocida como competente para estas autorizaciones (decreto exento Minsal n°634/13), vigente al momento del estudio;
 - b. En caso de no contar con lo anterior debe presentar informe de auditoría al centro en un periodo de \pm 12 meses de realizado el estudio. Este punto aplica para las etapas clínica y bioanalítica.

2. ETAPA CLÍNICA - ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA


Nota: La siguiente estructura es una adaptación de la Guía E3 de la ICH. Si ya sigue este formato debe mantenerlo, y presentar los antecedentes del estudio en *módulo 5.3.1.2 del CTD*.

1. Página de títulos (portada), debe incluir lo siguiente:

- Título del estudio;
- Nombre del principio activo en estudio;
- Indicación terapéutica del producto;
- Si no se desprende del título, indicar brevemente el tipo de diseño (paralelo, cruzado, aleatorizado, dosis, y sujetos (sanos/pacientes, sexo, edad, etc.);
- Nombre del titular o patrocinador;
- Código o número del protocolo;
- Fecha de inicio del estudio;
- Fecha de término del estudio (último sujeto muestreado).
- Nombre y afiliación (a qué entidad pertenece) del investigador principal;
- Nombre de la empresa titular o patrocinador y responsable del informe del estudio dentro de la empresa o patrocinador que firma el informe.
- Declaración sobre el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas durante el estudio, incluyendo el almacenamiento de documentos esenciales.
- Fecha del reporte.

2. Sinopsis del estudio de Bioequivalencia.

Debe incluir resumen del estudio, de las tres etapas ejecutadas y resultados obtenidos.

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 3 de 12
---	--	--

3. Índice de contenidos.

Indicar donde encontrar cada sección con número de página y listado de anexos incluidos en el estudio.

4. Listado de abreviaturas y definición de términos.

5. Ética

- 5.1 Debe indicar la autorización por parte de un comité de ética independiente identificando el nombre del comité, fecha de autorización, documentos revisados y versiones autorizadas. Debe adjuntar lista de integrantes del comité y carta de autorización de respaldo en el anexo 16.1.3.
- 5.2 Debe confirmarse que el estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.
- 5.3 Debe informar cómo y cuándo se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos con respecto a la etapa del estudio. Debe presentar información escrita dirigida al sujeto, en caso de existir, y un ejemplo de formulario de consentimiento informado en anexo 16.1.3.

6. Estructura administrativa del estudio:

- 6.1 Debe describir brevemente la estructura administrativa del estudio (p. ej., investigador principal, investigador coordinador, comité directivo, comités de administración, seguimiento y evaluación, instituciones involucradas, estadístico, instalaciones de laboratorio bioanalítico y clínico, organización de investigación por contrato (C.R.O.)).
- 6.2 En el anexo 16.1.4 debe figurar la lista de investigadores con sus afiliaciones, su rol en el estudio y sus cualificaciones (CV o equivalente);
- 6.3 Debe indicarse el (los) autor (es) del reporte, incluyendo el responsable bioestadístico.

7. Introducción

La introducción debe contener una breve declaración que sitúe el estudio en el contexto del desarrollo del medicamento de prueba / producto en investigación. Se deben identificar o describir todas las guías que se siguieron en el desarrollo del protocolo o cualquier otro acuerdo / reunión entre el patrocinador / empresa y el Instituto de Salud Pública que sean relevantes para el estudio en particular.


8. Objetivos del estudio

Debe establecer el objetivo general del estudio.

9. Plan de investigación

9.1 Diseño global del estudio y planificación – Descripción:

El plan de estudio general y el diseño del estudio (por ejemplo, paralelo, cruzado) deben describirse breve pero claramente, utilizando gráficos y diagramas según sea necesario. El protocolo y cualquier cambio deben incluirse como Anexo 16.1.1 y un Formulario de Registro Clínico Individual (CRF) a modo de muestra en Anexo

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 4 de 12
---	--	--

16.1.2.

La información proporcionada debe incluir:

- Tratamientos estudiados (medicamentos, dosis y procedimientos específicos);
- Número de sujetos planificados y reclutados;
- Tipo de cegamiento / enmascaramiento;
- Diseño del estudio (paralelo, cruzado, otros);
- Secuencia y duración de todos los períodos de estudio;
- Cualquier comité especial de evaluación, seguimiento de datos o seguridad.

9.2 Diseño.

Debe incluir una breve discusión de la selección del diseño del estudio.

9.3 Selección de la población de estudio

- 9.3.1 Criterios de inclusión: debe indicar los criterios utilizados para incluir a los sujetos en el estudio.
- 9.3.2 Criterios de exclusión: deben especificarse los criterios de exclusión al ingresar al estudio.
- 9.3.3 Retiro de sujetos del estudio: deben describirse las razones predeterminadas para retirar a los sujetos del estudio de acuerdo a los criterios planteados en el protocolo. También debe indicar la naturaleza y la duración de cualquier de seguimiento planificada en esos sujetos.


9.4 Tratamientos administrados

- 9.4.1 Debe describir los tratamientos administrados, incluyendo modo y vía de administración.
- 9.4.2 Identificación de los productos en investigación (test y referente):
 1. Nombre del producto, registro sanitario (si aplica), fabricante y dirección de producto terminado.
 2. Lote de los productos usados en el estudio.
 3. Tamaño del lote (producto prueba).
 4. Fechas de fabricación y vencimiento.
 5. Valoración del lote.

Debe adjuntar los certificados de análisis del producto terminado y del referente en módulo 5.3.1.2. o bien en el anexo del estudio de bioequivalencia 16.1.7.

9.4.3 Métodos para asignar los sujetos a los tratamientos

En el Anexo 16.1.7 debe incluirse una descripción detallada del método de aleatorización, incluida la forma en que se ejecutó, con referencias bibliográficas si es necesario. También se debe presentar en dicho Anexo una tabla que muestre los códigos de aleatorización, el identificador del sujeto y el tratamiento asignado.

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 5 de 12
---	--	--

9.4.4 Selección de dosis en el estudio

Deben proporcionarse para todos los tratamientos las dosis seleccionadas y utilizadas en el estudio, tanto prueba como referencia y se debe describir los motivos de su elección.

9.4.5 Indicar selección y tiempo de administración la dosis para cada sujeto

Se debe describir el momento (hora del día, intervalo) de la dosificación y la relación de la dosificación con las comidas y la dieta de líquidos establecida.

Se debe describir cualquier instrucción específica dada a los pacientes sobre cuándo o cómo tomar la (s) dosis (s).

9.4.6 Cegamiento (*blinding*)

Se debe proporcionar una descripción de los procedimientos específicos utilizados para llevar a cabo el cegamiento de la asignación al tratamiento (p. Ej., Cómo se etiquetaron los contenedores, etiquetas que permitan revelar apertura del cegamiento, lista de códigos / sobres sellados), incluidas las circunstancias en las que se rompería el cegamiento, (por ejemplo, para eventos adversos graves), los procedimientos utilizados y quién tuvo acceso a los códigos del sujeto.

9.4.7 Terapia concomitante

Se debe indicar si se coadministraron otros medicamentos durante el estudio, con detalle de fecha de administración, motivos de administración, duración del tratamiento. Debe discutir brevemente si el medicamento podría afectar algún resultado del estudio.

9.4.8 Cumplimiento del tratamiento

Se debe indicar las medidas tomadas para asegurar que se administró el tratamiento a los sujetos y cualquier desvío que haya ocurrido.


9.5 Variables de seguridad

9.5.1 Medidas de seguridad

Debe indicarse cómo se evaluó el estado general de los sujetos y sus signos vitales (lista de chequeo, cuestionario, etc.), además de los tiempos en que esto se evaluó.

9.5.2 Variables farmacocinéticas

Debe especificar los parámetros farmacocinéticos primarios a determinar para la bioequivalencia. También debe indicar los parámetros secundarios a determinar.

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 6 de 12
---	--	--

9.5.3 Toma de muestra para mediciones de concentraciones de fármaco

Debe indicarse los tiempos de muestreo planificados y ejecutados.

9.6 Aseguramiento de la calidad de los datos

Se debe describir brevemente los sistemas y las medidas tomadas para asegurar la calidad de los datos obtenidos.

Se debe indicar cualquier acción tomada para asegurar el uso de terminología estándar y la recopilación de datos precisos, consistentes, completos y confiables, como sesiones de capacitación, monitoreo de investigadores por parte del personal patrocinador, manuales de instrucciones, verificación de datos, revisión cruzada, la lectura de ECG centralizada o auditorías de datos. Se debe señalar si se realizaron reuniones u otras medidas para preparar a los investigadores y estandarizar el desempeño.

Si el titular/ patrocinador utilizó un procedimiento de auditoría interno o externo independiente, debe mencionarse aquí, pero describirse en el Anexo 16.1.8; y los certificados de auditoría, si están disponibles, deben proporcionarse en el mismo Anexo.

9.7 Métodos estadísticos planificados en el protocolo y determinación del tamaño de la muestra

9.7.1 Planes estadísticos


Se deben describir los análisis estadísticos planificados en el protocolo. Si hubiera razones planificadas para excluir del análisis a los sujetos de los que se dispone de datos, se deben describir. Estas razones deben encontrarse alineadas con la guía G-Biof 01 vigente.

9.7.2 Determinación del tamaño de muestra

Se debe indicar el tamaño de muestra planificado desde el protocolo. Se deben describir los métodos de estimación de tamaño de muestra, ya sea cálculos o referencias bibliográficas. Se debe indicar si se usaron estimaciones (%CV intra - sujeto, por ejemplo) y de dónde fueron obtenidas.

9.8 Cambios en la realización del estudio o análisis planificados

Se debe describir cualquier cambio en la ejecución del estudio (por ejemplo, cambios en los criterios de ingreso o las dosis de los medicamentos, ajustar el tamaño de la muestra, etc.) realizado después del inicio del estudio. Se debe indicar cuándo ocurrieron y las razones, procedimientos y responsables de estos cambios, se debe indicar si el cambio se documentó como una enmienda formal al protocolo o no (no es necesario incluir los cambios de personal). Cualquier posible impacto de él o los cambios para la interpretación del estudio debe discutirse brevemente en esta sección y más detalladamente en otras secciones

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 7 de 12
---	--	--

apropiadas del informe. En cada sección del informe, se debe hacer una clara distinción entre las condiciones (procedimientos) planificadas en el protocolo y las enmiendas.

10. Sujetos en estudio

10.1 Disposición de los sujetos

Debe indicar número de sujetos que fueron aleatorizados, que ingresaron y completaron cada periodo del estudio.

En el Anexo 16.2.1, debe haber una lista de todos los sujetos que fueron retirados o abandonaron el estudio después de la inscripción, desglosados por tratamiento.

10.2 Desviaciones al protocolo

Se deben describir todas las desviaciones importantes relacionadas con los criterios de inclusión o exclusión del estudio, la realización del ensayo, tiempos de muestreo, entre otros.

En el Anexo 16.2.2, se deben enumerar los pacientes individuales con estas desviaciones del protocolo.

11. Evaluación de los resultados

11.1 Conjuntos de datos analizados

Debe indicarse los datos de los sujetos que completaron el estudio, en una tabla listando número de sujeto y sus concentraciones plasmáticas en función del tiempo para cada tratamiento.

11.2 Características demográficas y otras características de base

Deben informarse las características demográficas relevantes y basales individuales de los sujetos que iniciaron el estudio con estadística descriptiva, como promedio, mínimo, máximo, mediana, en una tabla. Éstas incluyen sexo, edad, peso, estatura, IMC. Debe incluir otra tabla con resultados de laboratorio por cada sujeto. Estas listas tabuladas deben ser incluidas en el Anexo 16.2.4.


11.3 Resultados farmacocinéticos y tabulaciones de datos de sujetos individuales

11.3.1 Análisis farmacocinético

Debe incluir tabla con los resultados farmacocinéticos individuales y estadística descriptiva de todos los sujetos que terminaron el estudio (promedio, mínimos, máximos, medianas).

11.3.2 Análisis estadísticos

El análisis estadístico utilizado debe describirse con documentación detallada de

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 8 de 12
---	--	--

los métodos estadísticos y debe ser presentada en el Anexo 16.1.9. Debe incluirse el análisis estadístico aplicado a los datos, indicando resultados del análisis de varianza (ANOVA), la obtención de los intervalos de confianza y por otra parte las pruebas de hipótesis.

Las características importantes del análisis, incluidos los métodos particulares utilizados, el manejo de los abandonos y los datos faltantes, los análisis especiales de estudios multicéntricos y los ajustes para los análisis intermedios, deben ser discutidos y haberse realizado de acuerdo al protocolo autorizado.

11.3.2.1 Manejo de sujetos eliminados o datos faltantes.

En el caso de exclusión de sujetos de los cálculos, por motivos adecuadamente justificados (de acuerdo a G-Biof 01) debe indicarse claramente el criterio para este retiro, y realizar el análisis estadístico con y sin el sujeto en cuestión, presentado ambos resultados.

11.3.2.2 Análisis intermedio. Aplica solo en diseño de dos etapas, según G-Biof 01 vigente.

12. Evaluación de seguridad.

12.1 Eventos adversos. Desglose de eventos adversos.

En esta sección debe describir los eventos adversos observados durante el estudio, identificando sujeto, periodo, tratamiento, evento adverso observado, descripción de la hora y fecha de ocurrencia del evento adverso y las acciones tomadas luego de detectar el EA. Se debe indicar la severidad (leve, moderada, grave) y la relación con el fármaco en estudio (relacionado o no relacionado).

12.2 Reporte Evaluación de resultados de laboratorio clínico.


12.2.1 Debe presentar los resultados de laboratorio clínico por sujeto en una tabla de acuerdo al siguiente ejemplo:

Sujeto	Etapa del estudio	Prueba de laboratorio			
		SGOT	SGPT	etc	etc
1	Screening	*V1	V5		
	Alta	V2	V6		
2		V3	V7		
		V4	V8		

*V= valor de un determinado análisis.

12.2.2 Evaluación de los resultados de laboratorio fuera de rango normal.

Debe identificar los valores fuera de rango normal de la tabla anterior. Además, en este apartado debe listar estos valores e indicar si se

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 9 de 12
---	--	--

consideraron de relevancia clínica o no para el sujeto sano, las acciones tomadas y su impacto en los resultados del estudio.

12.3 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad

Los signos vitales, otros hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad deben analizarse y presentarse de manera similar a las variables de laboratorio.

12.4 Conclusiones de seguridad

Se debe emitir una breve discusión y conclusión de la seguridad general del estudio y los eventos adversos observados.

13. Discusión y conclusiones generales

En esta sección debe resumir los resultados generales del estudio indicando la conclusión del estudio en cuanto a la bioequivalencia.

14. Tablas, figuras y gráficos mencionados, pero no incluidos en el texto

En caso de requerirlo, puede utilizar esta sección para incluir tablas, gráficos, figuras que no hayan sido incluidas previamente.

15. Referencias

Se debe incluir las referencias utilizadas durante la evaluación del estudio y la confección del informe. Se debe adjuntar copias de las publicaciones en los Anexos 16.1.11 y 16.1.12.

16. Anexos de la etapa clínica

16.1 Información del estudio:

16.1.1 Protocolo y enmiendas de protocolo

16.1.2 Ejemplo de Formulario de Registro Clínico Individual o formulario de reporte de caso (CRF).

16.1.3 Listado de integrantes del Comité de ética, carta de aprobación del comité de ética; información escrita para el sujeto (si existe).

16.1.4 Formato de formulario de consentimiento informado.


16.1.5 Lista y descripción de los investigadores y otros participantes importantes en el estudio, incluidos currículums breves (1 página) o resúmenes equivalentes de capacitación y experiencia relevantes para la realización del estudio clínico.

16.1.6 Firmas del investigador principal o coordinador.

16.1.7 Esquema y códigos de aleatorización de los sujetos (identificación del sujeto y tratamiento asignado). Certificados de análisis del producto prueba y producto de referencia.

16.1.8 Certificados de auditoría (si están disponibles) (véanse los anexos IVa y IVb de la Guía ICH E3 para formato).

16.1.9 Documentación de métodos y resultados farmacocinéticos y estadísticos:

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 10 de 12
---	--	---

Estadística descriptiva:

- a) Curvas comparativas de concentración del fármaco vs tiempo, del producto de prueba y el producto de referencia, por sujeto.
- b) Curvas comparativas promedio de concentración del fármaco vs tiempo, del producto de prueba y el producto de referencia.
- c) Resultados de los parámetros farmacocinéticos del medicamento de prueba y de referencia, tabulados por cada voluntario y resultados promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, mediana, mínimos y máximos, para $C_{máx}$, $T_{máx}$, k_{el} , $T_{1/2}$, ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} .

Evaluación de bioequivalencia:

- a) Programa farmacocinético/ estadístico utilizado. Indicar la versión de la licencia.
- b) Reporte obtenido directamente del software farmacocinético/ estadístico utilizado (Ejemplo: WinNonlin, SAS, etc), que debe incluir los datos del análisis estadístico, resultados del análisis de varianza (ANOVA) de intervalos de confianza y los parámetros farmacocinéticos.
- c) Datos crudos editables de concentraciones plasmáticas en el tiempo para cada sujeto (archivo Excel).

16.1.10 Publicaciones importantes a las que se hace referencia en el informe.

16.2 Listado de datos de los sujetos

16.2.1 Pacientes/voluntarios descontinuados

16.2.2 Desviaciones al protocolo

16.2.3 Pacientes/voluntarios excluidos del análisis estadístico

16.2.4 Información demográfica (edad/peso/altura/IMC/Nºsujeto/sexo/etc)

16.2.5 Datos de concentraciones plasmáticas (individuales y promedio)

16.2.6 N/A

16.2.7 Listado de efectos adversos

16.3 Formulario de Registro Clínico Individual o formulario de reporte de casos (Case report form, CRF), o bien presentar en módulo 5.3.7 del CTD.

- CRF de al menos el 20% de los sujetos, incluyendo los sujetos que presentaron eventos adversos, los sujetos que fueron retirados y los abandonos.


B. ETAPA BIOANALÍTICA

1. REPORTE BIOANALÍTICO.


Presentar en módulo 5.3.1.4 del CTD.

El reporte bioanalítico debe incluir:

- 1.1. Portada: Título, código, versión, fecha del informe, y firma de responsables.
- 1.2. Tabla resumen de la Validación del Método Bioanalítico.

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 11 de 12
---	--	---

- 1.3. Detalle el método bioanalítico utilizado, incluyendo los equipos, el detector seleccionado y las condiciones de uso, la fase móvil utilizada, y otros que se puedan reportar.
- 1.4. Matriz biológica seleccionada y método de extracción/ separación. Fundamentos de su selección.
- 1.5. Fechas de inicio y fin del procesamiento de las muestras biológicas.
- 1.6. Indicar analito(s), estándar(es) de referencia y estándar interno utilizados, indicando número de lote, fuente, pureza.
- 1.7. Indicar los reactivos críticos identificando el nombre, número de lote, fuente/origen, fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento.
- 1.8. Matriz blanco utilizada. Debe identificar el número de lote, origen y fechas de recepción.
- 1.9. Descripción de la preparación de los estándares de calibración y controles de calidad, fechas de preparación, período de estabilidad y condiciones de almacenamiento.
- 1.10. Trazabilidad de las muestras:
 - 1.10.1. Se debe indicar las fechas de recepción de las muestras y número de muestras recibidas.
 - 1.10.2. Condiciones en las que se recibieron las muestras.
 - 1.10.3. Condiciones de almacenamiento y ubicación.
 - 1.10.4. Tiempo total de almacenamiento desde la toma de la primera muestra hasta el análisis.
 - 1.10.5. Listado de cualquier desviación de las condiciones de almacenamiento planeadas y su potencial impacto.
- 1.11. Análisis
 - 1.11.1. Información de aceptación/rechazo de corridas bioanalíticas:
 - a. Debe incluir una tabla con todas las corridas, indicando su estado (aceptada o rechazada), razón de la falla y fechas de análisis, además identificar el equipo utilizado en cada corrida, Además, debe reportar la curva obtenida (pendiente, intercepto).
 - b. Análisis tabulado de los controles de calidad de las corridas analíticas. Debe identificar el código de la corrida en las filas incluyendo la fecha del análisis. Los valores nominales de los calibradores deben ir en las columnas. Debe reportar todos los valores obtenidos e identificar los valores rechazados.
 - c. Análisis tabulado de los controles de calidad (QC) de las curvas de calibrado. Debe identificar el código de la corrida en las filas incluyendo la fecha del análisis. Los valores nominales de los QC deben ir en las columnas. Debe reportar todos los valores obtenidos e identificar los valores rechazados. La tabla debe permitir evaluar los valores que no cumplen de manera clara.

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 12 de 12
---	--	---

- 1.11.2. Se debe indicar si hubo muestras perdidas y su justificación.
- 1.11.3. Se debe indicar si hubo muestras reintegradas y su justificación.
- 1.11.4. Se debe indicar si hubo muestras reanalizadas y/o reinyectadas y su justificación.
- 1.11.5. Detalle de aceptación/rechazo de las muestras reanalizadas. Los valores reanalizados deben estar debidamente justificados, se debe informar las razones para determinar que la muestra requería reanálisis.
- 1.11.6. Se sugiere realizar un análisis de tendencias de los QC con gráficas.
- 1.11.7. Debe adjuntar gráficas de respuesta del estándar interno por cada corrida analítica, incluyendo las corridas rechazadas.
- 1.12 Reanálisis para verificación (*Incurred Sample Reanalysis, ISR*)
 - 1.12.1 Tabla con los resultados del ISR (valores originales y valores luego del reanálisis, identificando la corrida, los porcentajes de diferencia y porcentaje de aceptación.
 - 1.12.2 Debe acompañar un análisis en caso de que el ISR falle.
 - 1.12.3 Incluir POE para ISR.
- 1.13 Se debe indicar el listado de procedimientos operativos usados durante el análisis.

2. Anexos

- COA de los estándares de referencia utilizados
- Cromatogramas de al menos un 20% de los sujetos analizados.

3. Reporte de la Validación de la metodología bioanalítica.

Presentar en módulo 5.3.1.4 del CTD.


- 3.1. Título, código, versión, fecha de informe, y firma de responsables.
- 3.2. Fecha de ejecución.
- 3.3. Parámetros y resultados evaluados de acuerdo a G-VMBA 01 vigente.
- 3.4. Adendum correspondientes (Por ejemplo, estabilidad a largo plazo del analito).

Referencias

ICH Expert Working Group. ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports [Internet]. 1995. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf

CONTROL DE CAMBIOS

Versión modificada	V2.0
Fecha de modificación	23-07-2024
Numeral modificado	Descripción general de cambios

	DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD	Versión: 3.0 Emisión: Mayo 2018 Actualización: 23-07-2024 Página: 13 de 12
---	--	---

Todos	Actualización del documento
--------------	-----------------------------