

Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE)

Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos



Red PARF Documento Técnico N° 8

**Red Panamericana de Armonización
de la Reglamentación Farmacéutica**

Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE)

**Marco para la Ejecución de
los Requisitos de Equivalencia
para los Productos Farmacéuticos**

Washington, DC
Junio del 2011



Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud. *“Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos”*. Washington, D.C.: OPS, © 2011. (Serie Red PARF Documento Técnico N° 8).

ISBN 978-92-75-33222-1

I Título

1. MEDICAMENTOS BIOEQUIVALENTES
2. PREPARACIONES FARMACÉUTICAS
3. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
4. INDUSTRIA QUÍMICA
5. POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
6. IMPLEMENTACION DE PLAN DE SALUD

NLM WA 730

Documento aprobado en la V Conferencia Panamericana de Armonización
de la Reglamentación Farmacéutica, Noviembre del 2008

© Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2011

Se reservan todos los derechos. Esta publicación puede solicitarse a: *Pan American Health Organization, Area of Health Systems based on Primary Health Care, Medicines and Health Technologies, 525 23rd Street, NW, Washington, DC 20037, USA* [tel.: +(202) 974-3718; fax: +(202) 974-3610; email: marinnel@paho.org]. Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OPS, ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales, deben dirigirse a: *Knowledge Management and Communication*, a la dirección precitada [fax: +(202) 974-3652; email: pubrights@paho.org].

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Diseño y diagramación: Matilde E. Molina

Índice

Grupo de Trabajo sobre Biodisponibilidad y Bioequivalencia	1
Presentación.....	3
I. Antecedentes de la Red PARF y del GT/BE	5
II. Criterios Científicos para la Equivalencia	9
1. Introducción	9
2. Métodos apropiados de pruebas para evaluar la equivalencia	10
3. Informes de resultados	10
4. Consideraciones generales sobre buenas prácticas clínicas	10
III. Marco Estratégico para la Ejecución	11
1. Introducción	11
2. Criterios para el establecimiento de prioridades en la selección de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que requieren estudios de equivalencia <i>in vivo</i>	12
3. Requerimientos de estudios de bioequivalencia en países seleccionados	14
4. Modelo para determinar el puntaje ponderado para la toma de decisiones	18
5. Árbol de decisiones para la implementación de estudios de equivalencia en la Región.....	22
6. Cómo seleccionar el producto de comparación en la Región.....	22
7. Árbol de decisiones para seleccionar el producto de comparación en la Región	25
IV. Conclusiones	27
V. Referencias	29
Anexo: Casos de Países en Regulación de Equivalencia.....	31

Grupo de Trabajo sobre Biodisponibilidad y Bioequivalencia

Miembros¹:

Argentina:

Ricardo Bolaños

*Departamento de Estudios y Proyectos, ANMAT
Docente de Farmacología, Universidad de Buenos Aires*

Brasil:

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 de Salud Pública

2) Pamela Milla

Instituto de Salud Pública

3) Regina Pezoa Reyes

Jefa Sección Biofarmacia, Instituto de Salud Pública

Costa Rica:

1) Marcela Rodríguez

2) Lidiette Fonseca

Directora del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas INIFAR, Escuela de Farmacia, Universidad de Costa Rica

Graciela Salazar

Ministerio de Salud (a partir de junio del 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

1. Los nombres en negrillas corresponden a los miembros actuales. Algunos miembros han cambiado. Aquí se menciona exclusivamente a quienes participaron en la preparación del documento.

USA:

Justina Molzon

Coordinator, Associate Director for International Affairs, FDA

USP:

1) Roger Williams

Executive Vice President, Chief Executive Officer

2) Margareth Marques

Vinod Shah

Consultant

Venezuela:

Irene Goncalves

Farmacéutico Jefe del Departamento de Evaluación Científico Legal

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

ALIFAR:

Silvia Giarcovich

FIFARMA:

1) Vivian Trespalacios

2) Loreta Marquez

Executive Director International Medical Organizational –Latin America– (Bristol-Myers Squibb)

Expertos Recurso:

Aída Sanchez

Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs, FDA

Sandra Suarez

Office of Clinical Pharmacology, FDA

Alfredo Sancho

Office of Clinical Pharmacology, FDA

Janos Pógany

Temporary Advisor, WHO-PAHO

Secretariado:

Rosario D'Alessio

OPS/OMS

Nelly Marin

OPS/OMS (a partir del año 2007)

Presentación

Este documento fue preparado por el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad (GT/BE) de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF), con el objetivo de brindar criterios recomendables y armonizados acerca del tema de la equivalencia de los medicamentos a las autoridades nacionales de regulación (ARN) de medicamentos en la Región de las Américas. 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 elaborado por el Comité de Expertos de la OMS para Preparaciones Farmacéuticas, y decidió de manera unánime adoptar dicho documento y promover su implementación en las Américas. El citado documento recomienda de forma general, para los 192 Estados Miembros de la OMS, tender a la demostración de equivalencia terapéutica y a la declaración de intercambiabilidad de los productos multifuente, además de establecer los criterios básicos para la realización de los estudios (*in vivo* e *in vitro*) para garantizar la intercambiabilidad de los productos multifuente sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. Asimismo, 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 se refiere 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 a 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) vigentes al momento de su registro. Se reseña y fundamenta la recomendación de la implementación gradual de las exigencias de demostración de equivalencia (BE), otorgando prioridad a los estudios *in vivo* con base en el riesgo sanitario de los productos. Estos criterios de gradualidad y priorización de 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. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: WHO; 2006: pp. 347–390. 2006. Technical Report Series 937.

3. *Ibidem*. Annex 8: Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Geneva: WHO; 2006: pp. 391–437. Technical Report Series 937.

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. Entre los participantes de las Conferencias Panamericanas en ARF se encuentran las autoridades nacionales de reglamentación (ARN) de todos los Estados Miembro de la OPS; los representantes de los cinco bloques subregionales de integración económica en la Región; la industria, la comunidad académica y las ONG. La Red PARF representa 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 caracteriza a 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 en general y la reglamentación son formuladas por grupos de trabajo, cuyos miembros mayoritarios son los expertos de los organismos reguladores nacionales. A la fecha, PARF tiene 12 grupos de trabajos (GT) en las siguientes áreas: Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), Bioequivalencia y Biodisponibilidad, Registro de Medicamentos, Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Combate a la Falsificación de Medicamentos, Clasificación de Medicamentos, 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 en la primera Conferencia Panamericana (1997) había recomendado iniciar el trabajo en BE/BD como tema urgente de segunda prioridad para la armonización reglamentaria, siendo la primera prioridad las BPM; le siguieron en orden de importancia las BPC y el 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 los 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 distintos países, de los estudios de BE para garantizar 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 la bioequivalencia como una segunda prioridad para abordar el tema de armonización y se estableció formalmente el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad (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.
- 3) Dar seguimiento a la implementación de estudios de BE en la Región.

La recomendación de la Red PARF en relación con la estrategia de implementación en la Región fue delineada en 1999, teniendo como conceptos básicos los siguientes:

- Garantizar eficacia, seguridad y calidad para todos los productos en comercialización.
- Empleo de métodos *in vivo* e *in vitro* para demostración de equivalencia terapéutica.
- Adopción de un criterio de alto riesgo sanitario para establecer prioridades.

4. OPS. Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos. Caracas, Venezuela, Enero 13-15, 1997. Informe Final. Serie de Medicamentos Esenciales y Tecnología No. 9 HSP/HSE. Washington, DC, 1999.

- Adopción de un criterio de gradualidad atendiendo a la disponibilidad de recursos humanos, de instalaciones, de infraestructura para la realización de los estudios y para la evaluación de las solicitudes de registro.

En 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*), y de criterios para las exenciones de pruebas *in vivo* de productos genéricos. Asimismo se comprometieron a elaborar una propuesta de estrategia para promover un proceso de armonización en la implementación de estudios de bioequivalencia, respectivamente. El documento describiría cuándo serían necesarios los estudios de BE *in vivo* y cuándo no lo serían. Además, definiría en qué circunstancias un producto farmacéutico podría considerarse equivalente sin necesidad de presentar documentación adicional. De acuerdo con lo esperado, el borrador del documento se presentó en la IV Conferencia Panamericana en la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, celebrada en Santo Domingo, República Dominicana en marzo de 2005. En dicha conferencia se reconoció que el documento era un avance en la aplicación de los estudios de BE en la Región y se recomendó someter el documento a discusión al año siguiente a fin de examinar aspectos tales 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 Región.⁵

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 para los cuales son necesarios los estudios de BE *in vivo*.
3. Desarrollar una lista de productos farmacéuticos para los cuales no son necesarios los estudios de BE *in vivo*.
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 la capacitación 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 capacitación 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

Durante el tiempo que el GT/BE 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/

5. IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana, 2-4 de marzo del 2005. Conclusiones y Recomendaciones. Disponible en: http://www.paho.org/english/ad/ths/ev/pandrh_conclusions_recommendations-ivconference.pdf.

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

7. Grupo de Trabajo en Bioequivalencia de la Red PARF. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1052&Itemid=513&lang=es.

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 orientar la propuesta regional de la Red PARF a las estrategias de implementación de los estudios de BE en la Región.

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, en consideración a que responde a los principios que el mismo GT venía estudiando para la Región. Cabe señalar que los 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. 40th Report. Annex 8. WHO Technical Report Series 937, 2006: 391-437.
- Additional Guidance for organization performing *in vivo* bioequivalence studies. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 40th Report. Annex 9. WHO Technical Report Series 937, 2006:439-461.
- Revision/update of the Guidance on the selection of Comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable Multisource (Generic) products. Working document QAS/05.143/Rev.1 RESTRICTED, 2005.
- Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 36th Report. Annex 11. WHO Technical Report Series 902, 2002:161-180.

El documento de la OMS recomienda en forma general, a los 192 Estados Miembros de la OMS, tender a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente. Al mismo tiempo, recomienda establecer los criterios básicos, tanto para la realización de los estudios (*in vivo* e *in vitro*) para garantizar la intercambiabilidad de los productos multifuente 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 SCB.⁸ Cabe destacar que la exención de BE utilizando SCB no es una exención para establecer BE, sino una exención para conducir estudios de BE *in vivo*.

Según se ha establecido 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 la OMS también indica que las autoridades nacionales de salud y de reglamentación farmacéutica deben garantizar 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 fabricación, el almacenamiento y la distribución de estos productos cumplan con normas de 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 multifuente, deben usarse en el país sólo después de su aprobación por la autoridad nacional. Las autoridades normativas deben requerir documen-

8. WHO. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Annex 8: Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Geneva: WHO; 2006: p. 391. Technical Report Series 937.

tación 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 apropiados de pruebas para evaluar la equivalencia

El documento de la OMS indica que para considerar que un producto farmacéutico multifuente es intercambiable, será necesario demostrar de manera directa o indirecta, que dicho producto es terapéuticamente equivalente al producto de comparación. Los métodos apropiados para evaluar la equivalencia son:

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

En la Guía de la OMS se informa acerca de la aplicabilidad de cada una de estas cuatro modalidades. En las secciones de dicho documento se suministra información detallada para la evaluación de los estudios de equivalencia usando las mediciones farmacocinéticas y métodos *in vitro*, que actualmente son 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, el hecho de utilizar al mismo tiempo una estrategia basada en los criterios de riesgo para la salud (tema que se aborda más adelante en 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 los resultados de los estudios de equivalencia es una herramienta importante en los procesos de armonización. Después de examinar varios casos, el GT/BE decidió presentar, como modelo de formato, el empleado por Health Canada a fin de que otras ARN lo usen como referencia al desarrollar sus propios formatos o bien consideren adoptarlo sin ninguna modificación. Se recomienda que, en la medida de lo posible, el mecanismo de notificación y el formato estén armonizados en la Región. El modelo canadiense para la notificación de estudios de BE puede consultarse en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guideld/din/pre_din_ind_e.html.

4. Consideraciones generales 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 BPC formuló una norma, aprobada por la Conferencia, llamada “BPC: documento para las Américas”.¹¹ El documento, junto con otras normas internacionales importantes, deberá ser necesariamente considerado por las ARN en la reglamentación, la inspección y el monitoreo de aplicación de BPC.

9. WHO. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva: WHO; 2006: p. 348. 2006. Technical Report Series 937.

10. *Ibidem*, p. 352.

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

III. Marco Estratégico para la Ejecución

1. Introducción

El registro, esto es la autorización de comercialización, de los productos farmacéuticos medicinales en el continente americano es heterogéneo. El registro de los productos innovadores y el de los no innovadores no 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 de las Américas, 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 satisfecha la exigencia. Únicamente Canadá, los Estados Unidos de América, Brasil y México, 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.

El registro de un producto no innovador en América Latina tiene básicamente tres enfoques: el correspondiente a los Estados Unidos de América y Canadá; el de Brasil y México, y, por último, el tocante al resto de los países de habla hispana.

Los Estados Unidos de América 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 innovador).

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

Finalmente, el resto de los países de habla hispana representa un tercer enfoque caracterizado por la ausencia de reglamentaciones del registro de los productos genéricos como tal. De esta manera, se registran los productos no innovadores sin requerir la declaración de intercambiabilidad y, generalmente, a esos productos se les denomina similares. Sin embargo, en algunos países se exige una inferencia de equivalencia terapéutica (mediante metodología *in vitro* o *in vivo*) 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. A este respecto, en el Anexo se abordan algunas experiencias. En algunos países se han llevado a cabo reuniones de expertos con el fin de encontrar la manera de incluir los requisitos de estudios de equivalencia terapéutica en sus propios reglamentos. En este sentido, se reconoce la importancia del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y la bioexención a todos los medicamentos pertenecientes a la clase 1, así como a una parte de los que pertenecen a las clases 2 y 3 como herramienta complementaria que permitirá la estimación de la 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.

Por otra parte, es fundamental observar el criterio sobre el empleo de productos de referencia válidos y confiables. Lo anterior se refiere a productos en los que se hayan realizado estudios de seguridad y eficacia, o bien, en el caso de ser fabricados localmente o de ser importados de terceros países, en los que se haya demostrado la equivalencia terapéutica con el producto original. Este concepto ha sido incluido también en el diagrama de flujo donde se observa que no se habilita la realización de un estudio comparativo (*in vivo* o *in vitro*) antes de haber constatado la validez y confiabilidad del producto de referencia.

Una vez analizada la situación particular en la Región, el GT/BE recomendó:

1. El desarrollo de un marco estratégico para la ejecución y la evaluación de los requisitos de equivalencia terapéutica (*in vivo* o *in vitro*), tomando en cuenta la asignación de prioridades de los productos cuando así convenga, y realizando un análisis basado tanto en los riesgos para la salud como en la realidad y las capacidades de cada país.
2. La definición de un producto de referencia válido y fiable debe incluir, en la documentación del producto que se somete 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 éste aquel donde 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 de corto y largo plazo. Asimismo estableció que, debido a las diferentes realidades, capacidades y prioridades que privan en los distintos países de las Américas, el plan de ejecución variará de un país a otro.
4. Los factores que deben considerarse en la ejecución de los planes deben incluir aspectos generales como los correspondientes al personal, la capacitación, el equipo, las normas, la legislación, etc., al igual que los aspectos específicos como:
 - El producto de referencia (comparadores).
 - El lugar donde se llevarán a cabo los estudios.
 - Los estándares de BPC, BPL y BE.
 - La estrategia de comunicación con los socios clave, 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, etcétera.
 - La interacción entre los expertos técnicos y los encargados de tomar 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, así como un diagrama de flujo para la aplicación de dichos criterios.

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 los riesgos para la salud, es compatible con las conclusiones de la reunión sobre bioequivalencia celebrada en Caracas, Venezuela, en enero de 1999, donde se estableció que se recomienda una aplicación gradual de las normas (bioequivalencia), cuando los países no pueden aplicar totalmente dichas normas.

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 reviste gran importancia, porque la incapacidad para aplicar plenamente las exigencias de la norma obliga a una selección racional de los principios activos que deberán someterse a estudios de bioequivalencia. Esta selección corresponde plenamente a una decisión de salud pública y, como tal, deberá tener en cuenta la relación beneficio/riesgo del producto.

En este contexto se inserta el concepto de riesgo para la salud, esto es, aquellos principios activos que requieren un manejo riguroso para prevenir problemas de salud pública. Así entonces, estos principios activos podrán definirse a partir de sus características farmacológicas, de tal manera que deberán controlarse mediante las determinaciones sanguíneas.

Con respecto a lo anterior, se han definido distintas categorías de riesgo sanitario, utilizando como ejemplo la lista de IFA del documento OMS Serie de Informes Técnicos, número 863, publicado en 1996, y se asigna un puntaje que va del uno al tres, de acuerdo con los criterios que a continuación se describen.

Como definición operativa, debe establecerse el concepto de riesgo sanitario en el contexto de la problemática de la bioequivalencia. Para tal fin, resulta conveniente establecer cuáles son las consecuencias para la salud de un fármaco que se encuentra fuera (por abajo o por arriba) de la ventana terapéutica (margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva). De esta manera, al relacionar la ventana terapéutica con los efectos adversos de los fármacos, se pueden definir tres niveles de riesgo, como se describe a continuación:

Riesgo sanitario alto: se refiere a la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que resulten 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. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 3 (tres).

Riesgo sanitario intermedio: se refiere a 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. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 2 (dos).

Riesgo sanitario bajo: se refiere a 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. Para los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 1 (uno).

Si bien existen otros factores que deben considerarse, como los parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos, desde el punto de vista de la salud pública el elemento más importante es el riesgo para la salud. En el cuadro I se enumeran los principios activos clasificados de acuerdo con su riesgo para la salud y los puntajes establecidos. Sin embargo, el GT/BE consideró de vital importancia aclarar que dicha lista es, precisamente, una propuesta que debe actualizarse continuamente y que cada país debe considerar su propio mercado farmacéutico al desarrollar su adaptación de la metodología.

Cuadro I. Clasificación de ingredientes farmacéuticos activos según el riesgo sanitario

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO	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
...	...

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO	RIESGO SANITARIO
Warfarina	3
6-mercaptopurina	2
Amilorida	2
Amitriptilina	2
Amoxicilina	2
Atenolol	2
Azatioprina	2
Biperideno	2
Ciclofosfamida	2
Cimetidina	2
Ciprofloxacino	2
Clofazimina	2
Clomipramina	2
Cloramfenicol	2
Clorpromazina	2
...	...

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO	RIESGO SANITARIO
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

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO	RIESGO SANITARIO
Pirimetamina	2
Quinina	2
Rifampicina	2
Salbutamol, sulfato	2
Tamoxifeno	2
Tetraciclina	2
Acetazolamida	1
Ácido Fólico + sulfato ferroso	1
Allopurinol	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
Nalidíxico, ácido	1
Nicosamida	1
Nifedipina	1
Nistatina	1
Pirantelo	1
Pirazinamida	1
Praziquantel	1
Sulfasalazina	1
Sulfasalazina	1
Aminofilina (véase teofilina)	
Sulfadoxina (véase pirimetam)	

Nota: *No se incluye 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) en productos farmacéuticos, difieren de un país a otro. Se puede considerar que el abordaje de estas exigencias ha sido, básicamente, el siguiente: a) estudio caso por caso; b) aplicación de criterios establecidos por un comité asesor nacional; c) aplicación de la regulación nacional, en los casos donde existe.¹²

12. WHO. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. Annex 9: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Appendix 1: Examples of national requirements for *in vivo* equivalence studies for drugs included in the WHO Model List of Essential Drugs (Canada, Germany and the USA, December 1994). Geneva: WHO; 1996: pp. 141-152. Technical Report Series 863.

Se ha realizado un estudio comparativo de los requerimientos de estudios de bioequivalencia (estudios farmacocinéticos *in vivo* en seres humanos), entre los EEUU, Canadá y siete países latinoamericanos, con información disponible al mes de julio de 2006, a saber: Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, México y Venezuela.

Como listado base se empleó la lista de principios activos a los que se les exigen estudios de bioequivalencia (estudios farmacocinéticos *in vivo* en seres humanos) en los Estados Unidos de América, Canadá y Alemania, publicada en el documento “Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas”.¹³ A su vez, dicha lista se basa en la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales y no es excluyente, dado que cada país puede tener exigencias de estudios de bioequivalencia de principios activos distintos.

Debe tenerse presente que no todos los principios activos de la lista se encuentran comercializados en todos los países analizados. En el caso de cada uno de ellos se procedió a realizar la sumatoria de los países donde existe el requerimiento de bioequivalencia, con el objeto de establecer qué principios activos son objeto de exigencia de estudios de bioequivalencia más frecuentemente en la Región. En el cuadro II se muestran los resultados de este análisis.

Cuadro II. Ingredientes farmacéuticos activos sujetos a estudios de BE *in vivo* en diferentes países de la Región de las Américas

INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS	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			2
Cloramfenicol		X	X				X	X		4
Clorpromazina		X	X				X	X		4
Ciclosporina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9
Cimetidina		X	X				X			3
Ciprofloxacino		X	X				X	X		4
										...

13. *Ibidem*.

INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS	ARGENTINA	BRASIL	CANADÁ	CHILE	COSTA RICA	CUBA	EEUU	MÉXICO	VENEZUELA	TOTAL PAÍSES
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	6
Etopósido		X	X				X		X	4
Fenitoina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	9
Fenoximetilpenicilina (penicilina V)		X	X				X			3
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		6
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

...

INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS	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		4
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
Praziquantel		X	X				X	X		4
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	X1	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	88	59	21	397

Notas:

* 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 cinco requieren estudios de bioequivalencia en los nueve países estudiados, a saber: 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 los Estados Unidos de América (88).
- En los países latinoamericanos se ha encontrado el siguiente número de principios activos del listado a los que se les exigen estudios de bioequivalencia: Brasil (87); 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 para adoptar este criterio de riesgo al 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 el puntaje ponderado para la toma de decisiones

En consideración a la situación prevaleciente en los países de la Región, se optó por seleccionar un modelo ponderado que tuviera en cuenta tanto el riesgo sanitario como la realidad observada, aunque otorgando un peso distinto a cada uno. 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, dos puntos al riesgo intermedio y un punto al riesgo bajo.

Si se toma como ejemplo 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.

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

El GT/BE ha establecido que las ARN pueden llegar a encontrarse en el caso de tener que identificar cuál es la prioridad al requerir estudios de BE de algún IFA que no esté incluido en lista base o bien que haya sido incluido recientemente en la lista de la OMS. En estos casos, aun siendo el IFA de alto riesgo para la salud, podría no ser identificado como prioritario en cuanto a los requerimientos de estudios de BE. Éste es, sin duda, un tema que abordará el GT/BE.

El modelo propuesto es orientador; si llegara el caso de tener que incorporar un nuevo principio activo, será imprescindible dar prioridad al riesgo sanitario, teniendo en cuenta las categorías de riesgo expuestas anteriormente. Por otra parte, el modelo también es útil al momento de establecer el alto riesgo, tener en cuenta una o más de las siguientes características:

14. Compendium Suisse des médicaments, Documed. Basilea, 1996.

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

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

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

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

Cuadro III. Ingredientes farmacéuticos activos ordenados por puntaje

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO	RIESGO SANITARIO	PONDERACIÓN	RIESGO AJUSTADO POR PESO	REQUERIMIENTO EN PAISES	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
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
...							

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO	RIESGO SANITARIO	PONDERACIÓN	RIESGO AJUSTADO POR PESO	REQUERIMIENTO EN PAISES	PONDERACIÓN	REQUERIMIENTO AJUSTADO POR PESO	PUNTAJE TOTAL
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
Nitrofurantoina	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
Clomifeno	1	3	3	4	1	4	7
Oxamniquina	2	3	6	1	1	1	7
Captoprilo	1	3	3	4	1	4	7

...

INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO	RIESGO SANITARIO	PONDERACIÓN	RIESGO AJUSTADO POR PESO	REQUERIMIENTO EN PAÍSES	PONDERACIÓN	REQUERIMIENTO AJUSTADO POR PESO	PUNTAJE TOTAL
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

Al analizar el cuadro III resulta evidente la clara coincidencia con respecto a la jerarquización de los principios activos a partir del riesgo sanitario. Cabe destacar que, con el modelo ponderado, el agregado del requisito en los países de la Región actúa como factor de validación.

Con el objeto de seguir adelante con la selección progresiva y aplicar los criterios estadísticos, se recomienda el uso del percentil (jerarquización previa de los principios activos por puntaje total, de mayor a menor), de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

El percentil es una “medida de posición”, que indica el porcentaje 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; 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, la línea 2) de los datos clasificados. Es decir, el resultado de la fórmula no corresponde al valor de la variable, sino a la posición donde se encuentra dicho valor 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

De acuerdo con la fórmula expresada, el percentil 20 será:

$N = 10$ (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 BPM y de validez y confiabilidad de los productos de referencia, como los conceptos de gradualidad, la definición de prioridades de acuerdo con el riesgo sanitario y las bioexenciones.

Las principales características del diagrama de flujo son:

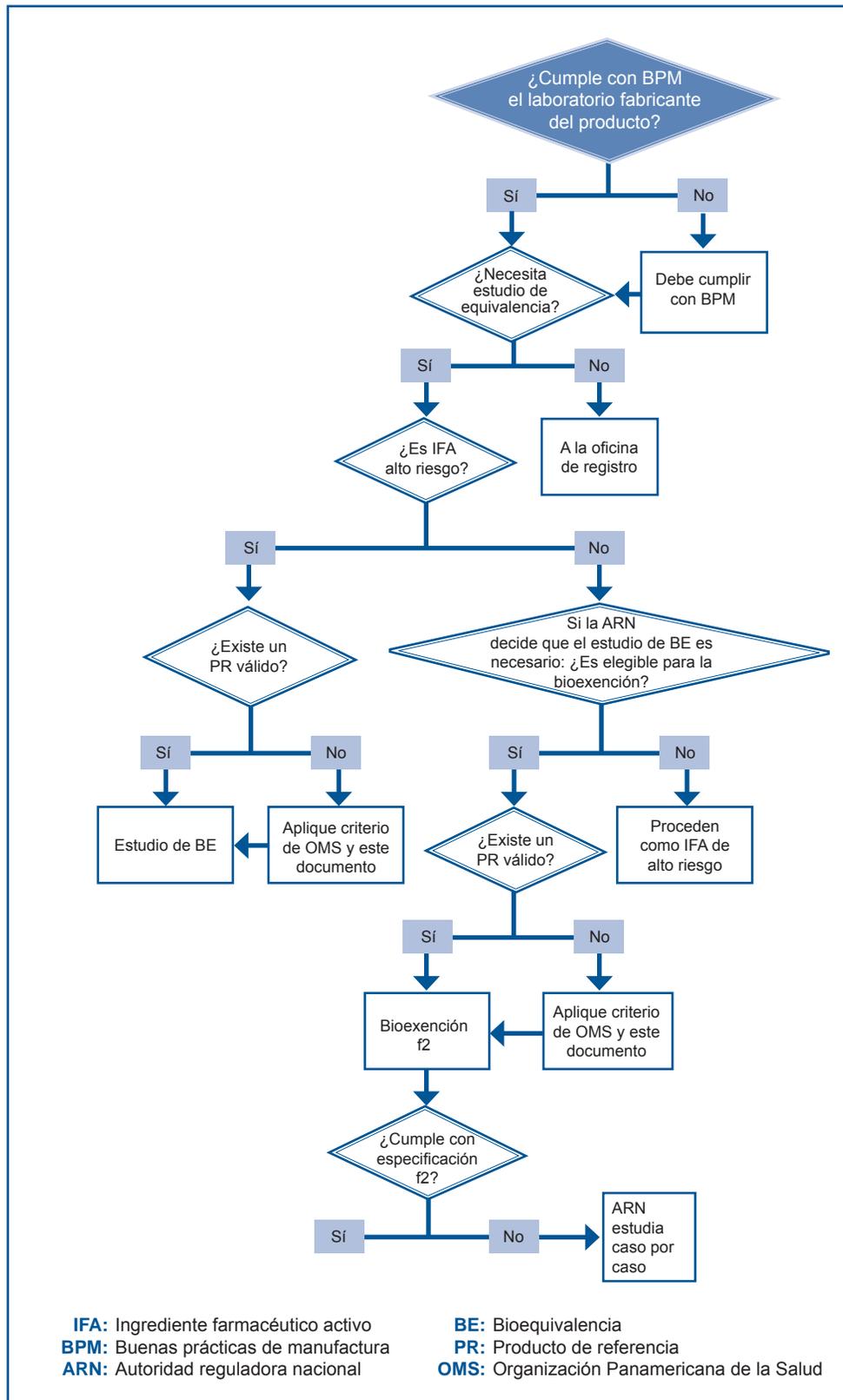
- Establece que el criterio de riesgo sanitario es crítico.
- Incorpora la herramienta del SCB y las bioexenciones (equivalencia *in vitro*: f2), a efectos de demostrar la equivalencia terapéutica.
- Se plantea la importancia primordial de las BPM.
- Condiciona la realización de estudios a la previa demostración de la validez y confiabilidad del producto de referencia a emplear.
- Sirve de orientación para las ARN en cuanto a la definición de prioridades en la exigencia de estudios de BE.
- Las ARN deben tener en cuenta las recomendaciones del documento de la OMS (Informe Técnico No. 937, Informe 40, 2006, Anexo 8) y sus actualizaciones y podrán aplicar criterios adicionales de riesgo para establecer prioridades en la exigencia de estudios de bioequivalencia.

6. *Cómo seleccionar el producto de comparación en la Región*

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

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

Figura I. **Árbol de decisión orientador para la implementación de estudios de equivalencia en la Región**



- Es posible que los países no hayan requerido al innovador datos que correlacionen¹⁷ el producto innovador que será 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 ha aumentado en todo el mundo 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 ARN a tomar decisiones. Sin embargo, dada la situación única en América Latina descrita anteriormente, es de suma importancia comprender las diferentes situaciones que las ARN afrontan cuando se eligen esas opciones para seleccionar el producto de comparación en cada país.

En Latinoamérica existen tres situaciones (escenarios) que deben considerarse al seleccionar el producto de comparación:

- Escenario A: Producto innovador.
 1. Importado de un país ICH (Internacional Conference of Harmonization) u observador ICH donde se ha aprobado con base en la 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 pertenece a la ICH, o de un país no 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.
- Escenario C: Producto innovador que 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, caso por 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 el Anexo 11, Informe 36, OMS 2002 o el Anexo 7, Informe 40, OMS 2006).

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 negativa, se trataría de los escenarios A2, A3 y B1:

1. Pregunte al innovador si están disponibles los datos (SUPAC o estudios de BE) que correlacionan al producto comercializado localmente con la información de seguridad y eficacia del

17. Correlación: significa la demostración de que el producto de referencia elegido en un país es bioequivalente con el producto de referencia con el que se demostró la eficacia y seguridad en las fases I-III (ya sea mediante un estudio *in vivo* [BE], mediante una bioexención con determinación de f2, o mediante SUPAC).

18. OPS. Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos. Caracas, Venezuela, Enero 13-15, 1997. Informe Final. Serie de Medicamentos Esenciales y Tecnología No. 9 HSP/HSE. Washington, DC, 1999.

producto innovador registrado y comercializado en el país original. Si la respuesta es afirmativa, entonces úsese como producto de referencia.

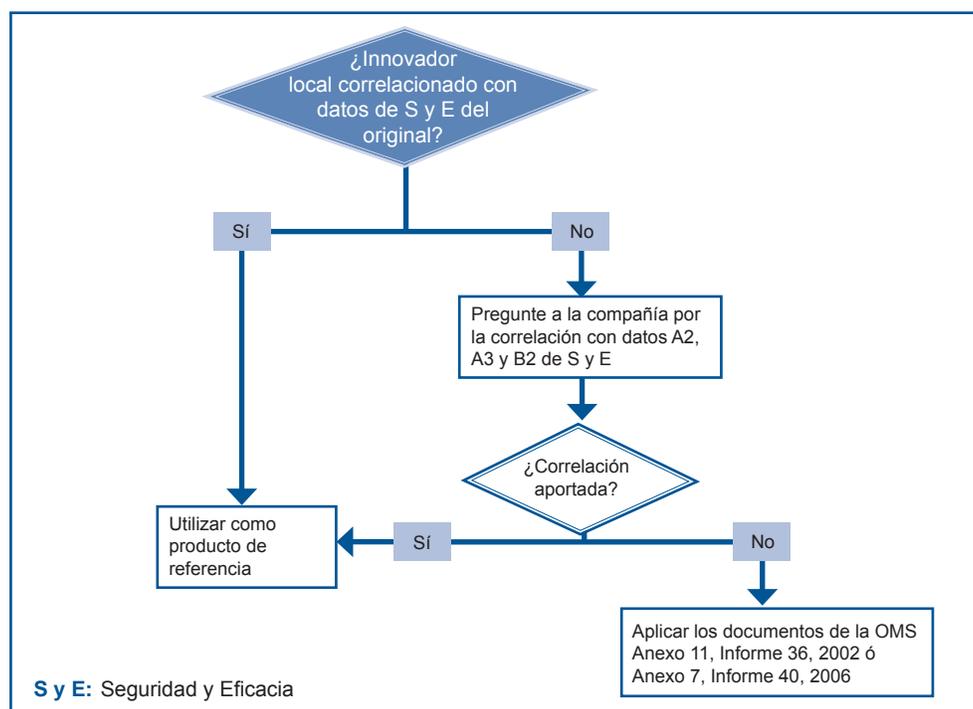
2. Si la respuesta es negativa, o bien se trata de los escenarios C1 y C2, seleccione un producto de referencia que esté relacionado en forma confiable con los datos de ensayos clínicos (véase el Anexo 11, Informe 36, OMS 2002 o el Anexo 7, Informe 40, OMS 2006).

Cuando el producto de referencia (contra el que se realiza la comparación) confiable sea finalmente elegido y éste no sea el producto innovador localmente comercializado, todos los productos (multifuentes e innovadores) localmente comercializados deben someterse a los estudios de equivalencia apropiados, empleando el producto comparador elegido en última instancia como referencia.

7. *Árbol de decisiones para seleccionar el producto de comparación en la Región*

En la medida en que se apliquen los criterios expuestos, se facilitará la definición de los mismos productos de comparación entre países, lo que beneficiará a los mercados subregionales y/o regionales. En tal sentido, se recomienda que las ARN intercambien información sobre el proceso y los resultados en la selección de los productos de comparación. La definición de productos de comparación regionales continúa siendo un reto para las ARN de la Región y el GT/BE de la Red PARF seguirá trabajando en este concepto.

Figura II. **Árbol de decisiones para seleccionar el producto de comparación en la Región**



IV. Conclusiones

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

El listado de principios activos utilizado en este documento deberá emplearse 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 las experiencias de varios países en la utilización de ésta y otras metodologías, que pueden ser útiles para el desarrollo de planes de implementación por parte de las ARN.

Como se muestra en el Anexo (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 de Latinoamérica. Cada nación debe analizar su situación y sus realidades y definir su propio método de implementación, llevando a cabo con ánimo esta ardua pero necesaria tarea para desarrollar dicho concepto.

V. 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](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. *Fuentes*

[Http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm):

Bajo “Biopharmaceuticals”:

- 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

Bajo “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*

- Guideline on Preparation of DIN Submissions (February 22, 1995). Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guideld/din/pre_din_ind_e.html.
- Conduct and analysis of bioavailability and bioequivalence studies Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/bio-a-eng.pdf.

- Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part B: Oral Modified Release Formulations. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/bio-b-eng.pdf.
- 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.*

Anexo:

Casos de Países en Regulación de Equivalencia

Chile

En este país han tenido lugar importantes avances en salud durante los últimos años, de los siguientes tres destacan: la Nueva Política Farmacéutica (Res Ex 515 publicado en el Diario Oficial el 2 de abril de 2004); la ley “AUGE” (Nº 19966), hoy conocida como las Garantías Explícitas en Salud (Garantías Explícitas en Salud, ley de “GES”), publicada en el Diario Oficial el 3 de septiembre de 2004 y los cambios en la Reglamentación del Sistema Nacional del Control de Productos Farmacéuticos (DS 1876). Cabe destacar que este último avance está relacionado con la bioequivalencia y equivalencia terapéutica, entre otras cuestiones.

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) tiene a su cargo la reglamentación de los productos farmacéuticos que garantice 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. Al inicio 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 desarrollado 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 se han desarrollado en colaboración con la Federación Internacional Farmacéutica, el AAPS, la 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 el 29 de noviembre de 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 el 29 de noviembre de 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 la 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, la Sección de Biofarmacia es responsable de la selección del producto de referencia que se empleará en los estudios de bioequivalencia clásicos o estudios *in vitro* para optar a una bioexención. Asimismo se ha comenzado 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 lleven a cabo en países como Brasil o Argentina, previa verificación de las condiciones del centro en este último país. Finalmente, el Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Pública, decidieron crear una comisión para estudiar la incorporación de

nuevas moléculas que deben demostrar equivalencia terapéutica, y que complementan el listado de la resolución N° 727. Este nuevo listado incluye moléculas a las que se ha dado prioridad por riesgo sanitario y criterios económicos que afectan el presupuesto del sector público de salud, y cuya condición de bioequivalencia es fundamental para garantizar el acceso a los medicamentos genéricos seguros y eficaces.

Costa Rica

El Decreto N° 28466-S, del año 2000, incorporó los criterios de aplicación y exención del requisito de bioequivalencia (BE) para los productos farmacéuticos de distintos orígenes. El requisito BE tendría que implementarse seis meses después de publicados en la Gaceta Oficial, los principios activos priorizados y los productos de referencia.

En el año 2000, la autoridad reguladora nacional (ARN) creó una comisión asesora en la calidad de los medicamentos (industria, academia, reguladores), cuyo objetivo era desarrollar propuestas de reglamentación, además de las necesidades de capacitación. Se crearon subcomisiones para trabajar en temas de prioridad (BPM, bioequivalencia, estabilidad, validación de métodos analíticos etcétera).

La subcomisión de BE analizó los distintos reglamentos y criterios publicados por las organizaciones con mayor experiencia en el tema (como la European Medicines Agency) en EUA, Brasil, Canadá, otros países latinoamericanos, documentos de la OMS y artículos técnicos de la literatura. Por otra parte, los miembros de la subcomisión desarrollaron una lista base de principios activos priorizados (PAP) que podrían requerir BE *in vivo*. En dicha lista se incluyó la ponderación de distintos criterios de riesgo: farmacocinéticos, fisicoquímicos, NTI, y consumo. En el año 2001 se publicó la primera lista con siete principios activos para los cuales se había establecido el requisito de ser sometidos a BE: ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, levotiroxina y verapamilo.

En el año de 2005, se publicó el Reglamento para el Registro Sanitario de los Medicamentos que Requieren Demostrar Equivalencia Terapéutica (Decreto N° 32470-S), donde se incluyeron aspectos sobre la logística de la implementación del requisito, así como los documentos técnicos y legales necesarios para el registro, los, y los criterios de selección del producto de referencia y de exención. En ese mismo año se dio inicio al proceso de implementación.

Por otra parte, en el año de 2008 el Consejo Técnico de Inscripciones resuelve ampliar la lista de PAP (Resolución.CTI-001-07) para los cuales es necesario demostrar la equivalencia terapéutica. Entonces se agregaron los siguientes medicamentos: nelfinavir, ciclosporina, didanosina, lamotrigina, levodopa + carbidopa, anastrozol, tamoxifeno, zidovudina y warfarina. Se publicó una medida transitoria (Reforma al Decreto Ejecutivo N°33076-S) donde se establecía el tiempo requerido para la aplicación de los requisitos de pruebas de bioequivalencia o de estudios de perfiles de disolución mediante un sistema de implementación gradual por grupos de PAP. Asimismo, se publicó un listado acumulativo de los productos de referencia para todas las formulaciones registradas en el país y relacionadas con los PAP (Resolución DRC-560-08).

Actualmente se analizan las modificaciones aprobadas en los reglamentos actuales de BPM; se han intensificado las actividades de capacitación y se trabaja en documentos que complementen y consoliden la implementación de la BE. De esta manera, se han publicado guías técnicas para la industria; se elaboran instrumentos para la solicitud y presentación de resultados de los estudios; se ha hecho una nueva selección de PAP para el año 2009; se han actualizado los productos de referencia y, finalmente, se ha desarrollado un medio de divulgación pública en la página de la ARN en Internet, sobre regulación vigente en BE, listados de productos aprobados como bioequivalentes para efectos de intercambiabilidad, etcétera.

Se percibe, por otro lado, la necesidad de una política de genéricos, el aseguramiento de recursos adicionales para trabajar en los temas técnicos y de educación, y la formación de una unidad de BE dentro de la ARN. La participación de Costa Rica en el Grupo de Trabajo de BE de la Red PARF, ha permitido a la ARN desarrollar más actividades de educación y capacitación con expertos nacionales e internacionales, y se ha reiterado la disposición para divulgar la experiencia y los aspectos armonizados sobre regulación entre las ARN de Centroamérica y el Caribe.

Venezuela

La implementación en esta nación 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 definen los principios activos para los cuales deberán presentarse estas pruebas, estableciendo un plazo para su cumplimiento que abarca 30 meses a partir de la fecha de publicación de la normativa.

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 que funciona en la Facultad de Medicina de la UCV. Comenzó asimismo la capacitación tanto al personal de la autoridad Reguladora como a la industria, aunque aún está pendiente la tarea de brindar mayor capacitación al área analítica.

La industria en general se ha mostrado dispuesta al cumplimiento de la normativa; la mayoría los miembros de la industria farmacéutica se inclinan por la exigencia de los estudios “*in vitro*” y por las exigencias definidas en el SCB y esperan una clasificación de los medicamentos de acuerdo a esta última normativa. Asimismo, están interesados en recibir las guías para la certificación de centros para estudios de bioequivalencia.

Argentina —Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)—

En Argentina no existe el registro de medicamentos genéricos. Los similares se registran y pueden ser equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas. Lo anterior incluye diferentes sales y ésteres y diferentes formas farmacéuticas, aunque la vía de administración es la misma. El programa de estudios de BE está basado prospectiva y retrospectivamente en el riesgo sanitario. Existen aproximadamente 150 productos cuyos estudios de BE ya se han completado e incluyen la revisión de los datos de los productos originales. Los protocolos de BE se presentan ante la ANMAT junto con la solicitud de autorización para su ejecución y posteriormente 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; en caso contrario, ANMAT sigue el árbol de decisiones de la OMS de 2002. Antes de llevar a cabo el estudio de BE, ANMAT requiere la uniformidad en las BPM en tres lotes y los registros de estos lotes completos. Annex 2: Model of Format for Reporting Results



ISBN 978-92-75-33222-1



9 789275 332221