



## RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA



### GRUPO DE TRABAJO EN BIOEQUIVALENCIA (GT/BE)

#### Antecedentes<sup>1</sup>

Los medicamentos juegan un papel importante tanto en la salud de las personas como en la economía de los países, estos dos intereses pueden ser causa de conflicto. Actualmente se encuentran disponibles miles de medicamentos, los cuales son distribuidos por un gran número de fabricantes, importadores y distribuidores. Sin embargo las leyes y reglamentos para su autorización y control son con frecuencia inconsistentes e incompletos lo que incide en el alcance de los objetivos contenidos en las políticas de salud.<sup>2</sup>

Los tres componentes principales que debe contener un marco legal sobre medicamentos son: registro de productos (evaluación y autorización de medicamentos y seguimiento de su efectividad y seguridad); regulación de la manufactura, importación y distribución y regulación de la promoción e información. Esta normativa debe ser aplicable tanto para medicamentos originales (innovadores) como genéricos/productos multifuentes.

La OMS ha trabajado en el establecimiento y promoción de estándares internacionales para la calidad de medicamentos, en el Artículo 2 de la constitución de la OMS se establece “desarrollar establecer y promover estándares internacionales con respecto a alimentos, productos biológicos, medicamentos y otros productos similares.

En respuesta a esta demanda la OMS constituyó el Comité de expertos en especificaciones para preparaciones farmacéuticas el cual ha desarrollado un gran número de guías en el área de aseguramiento de la calidad. Estas guías son actualizadas continuamente acorde a los avances de la ciencia farmacéutica y tecnología. Los países miembros por su parte las han adaptado a sus necesidades y circunstancias o bien han sido parte de la discusión en los grupos regionales de armonización.<sup>3</sup>

La existencia de iniciativas de armonización en diversas partes del mundo ha demostrado la importancia que los gobiernos han dado a la reglamentación de medicamentos, ofreciendo una oportunidad a los países en la revisión e implementación de sus sistemas regulatorios.

En el documento de OMS “*Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource Generic Products: A Manual for Drug a Drug Regulatory Authority* (1999)” se desarrolló todo un capítulo con relación a la evaluación de medicamentos genéricos en cuanto calidad, materia prima, etiquetado datos toxicológicos y farmacológicos e intercambiabilidad, en el 2004 este documento ha sido actualizado incorporando parte de las discusiones de expertos que se han realizado en diferentes grupos regionales de armonización.<sup>4</sup> Dichas normas han sido aplicadas dentro del proyecto de precalificación de OMS con el fin de garantizar la calidad y eficacia en la adquisición de

<sup>1</sup> Documento preparado por el Secretariado para la IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Marzo 2005

<sup>2</sup> WHO, *The World Medicines Situation, 2004*

<sup>3</sup> WHO, *Medicines Strategy 2004-2007*

<sup>4</sup> WHO, *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products, a manual for a Drug Regulatory Authority, 1993*

medicamentos antiretrovirales, para tuberculosis y malaria que son comprados por los organismos de Naciones Unidas y por ONGs socias.

En el caso de América Latina la reglamentación en bioequivalencia ha sido incorporada en algunos países mostrando diverso grado de exigencia, tal es el caso de: México, Costa Rica, Colombia, Venezuela, Argentina, Brasil, Paraguay y Chile. En algunos casos también se tiene contemplado la realización de estudios de bioequivalencia en laboratorios acreditados o centros de investigación.<sup>5, 6</sup>

En la IX Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA), con el fin de armonizar lo referente a los análisis de biodisponibilidad y bioequivalencia se solicitó a la OMS lo siguiente: desarrollar definiciones y guías comunes sobre cuando se requieren estudios de equivalencia in vivo y cuando son aceptables los estudios in vitro; el desarrollo de un listado internacional de productos comparadores ampliamente disponibles, indicando a las autoridades reguladoras como debe ser usado en su contexto nacional; identificar necesidades de capacitación en cada región y el desarrollar y promover la introducción de guías apropiadas para la acreditación de laboratorios de control de calidad de medicamentos.<sup>7</sup> En respuesta a esta solicitud ratificadas en subsiguientes ICDRAS (Hong Kong y Madrid) la OMS esta elaborando el documento "*Multisource (Generis) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*"<sup>8</sup>.

En noviembre de 1997 en la I Conferencia Panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica fue presentado por FIFARMA el documento "*Hacia la Armonización de Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos*", el cual identificó entre otros que la legislación de la mayoría de los países de las Américas no exige pruebas de equivalencia terapéutica; la información científica, técnica y clínica para el Registro Sanitario del original es validada por las autoridades para el registro del similar: se acepta la intercambiabilidad sin equivalencia terapéutica y destacó la importancia de algunas legislaciones que ya incorporan aspectos de bioequivalencia como lo son la Resolución 23-95 del MERCOSUR y el Capítulo XIII de la legislación de Venezuela un estudio los participantes identificaron el tema de bioequivalencia como una segunda prioridad de armonización.<sup>9</sup>

En 1999 en seguimiento a la I Conferencia se convocó un grupo de experto para abordar el tema de bioequivalencia concluyendo y recomendando lo siguiente a) garantizar que los medicamentos genéricos cumplan con las normas de eficacia, seguridad y calidad, recomendando la creación de un grupo de trabajo de la región para discutir guías para ser usadas por las autoridades reguladoras de la región y para organizar programas de intercambio y entrenamiento de personal en relación a evaluación de medicamentos genéricos; b) promulgar criterios, normas o guías sobre las que se base la selección de metodologías in vivo o in Vitro que permitan determinar la bioequivalencia de los productos farmacéuticos<sup>10</sup>.

---

<sup>5</sup> Organización Panamericana de la Salud, Informe de grupo de consulta para el establecimiento del comité directivo de las conferencias panamericanas sobre Armonización de la reglamentación. OPS/OMS 1999

<sup>6</sup> Organización Panamericana de la Salud, Consulta de expertos en bioequivalencia de productos farmacéuticos, Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología, No. 9, Caracas Venezuela, enero 1999.

<sup>7</sup> Informe de International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA) Berlín, Abril 1999.

<sup>8</sup> Draft for revision. Restricted use. 2004

<sup>9</sup> PAHO, I Pan American Conference on Drug Regulatory Harmonization November 1997

<sup>10</sup> Informe I Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Noviembre 1997

En la II Conferencia se estableció el grupo de trabajo respectivo cuyo propósito es contribuir al desarrollo de criterios armonizados de bioequivalencia para la intercambiabilidad de productos farmacéuticos en las Américas mediante la promoción de bases técnicas para asegurar la intercambiabilidad de productos multifuente (Genéricos) dentro del contexto nacional e internacional, y proponer el establecimiento de materiales de referencia y comparadores para realizar estudios de bioequivalencia.<sup>11</sup>

Como actividad previa a la III Conferencia se desarrolló el Taller Evaluación de Medicamentos Multifuentes: énfasis en los medicamentos antiretrovirales. Durante el Taller la OMS presentó el Proyecto de Precalificación de Medicamentos, aplicado por la OMS para las agencias de naciones unidas para comprar productos farmacéuticos que cumplan con los requerimientos de calidad recomendados por la OMS. En tema de Bioequivalencia y capacidades nacionales para su implementación fue discutido ampliamente<sup>12</sup>.

En ausencia de un marco regulatorio armonizado el GT/BE desarrolló tres documentos: a) Criterios para priorizar estudios BE/BD; b) Criterios para seleccionar productos de referencia y c) Indicadores para dar seguimiento a la implementación de estudios de BE. Estos documentos fueron presentados durante la III Conferencia Panamericana donde fueron aprobados, concluyendo que la lista propuesta de medicamentos que requieren estudios de BE sería tomada como una base y cada país podría ampliar o reducir conforme a sus necesidades y condiciones de salud. La misma Conferencia reconoció que el uso del mismo producto de referencia para los estudios de BE facilita la armonización y se refrendó la utilización y conceptos contenidos en el documento *“Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability, OMS”*.<sup>13</sup>

A nivel regional, “The US Food and Drugs Administration” (FDA), como autoridad reguladora coordinadora del GT/BE, hizo un diagnóstico de las necesidades de educación y entrenamiento en Latinoamérica y preparó una propuesta de contenidos y metodología de los seminarios educativos. Dicha propuesta fue analizada y aprobada en la primera reunión del grupo de trabajo y a finales del 2001 se realiza el primer curso para los países de la región andina en Venezuela contando con la participación de 30 personas pertenecientes al organismo regulador, a la academia e industria. A principios del 2002 se realizó un segundo curso para los países de Centroamérica en el que participaron 28 personas pertenecientes al organismo regulador, a la academia y a la industria.<sup>14</sup>

El GT/BE, en cumplimiento a su Plan de trabajo aprobado por la III Conferencia ha venido desarrollando a) <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/BE-EDITEDVERSION-AUG2004.pdf> Criterios propuestos para los ensayos de bioequivalencia (*in vitro* e *in vivo*) y para las excepciones de los ensayos *in vivo* de medicamentos genéricos; b) Criterios para determinar productos de referencia regional; c) la realización de un Diagnóstico de seguimiento de la implementación de la bioequivalencia en las Américas.

---

<sup>11</sup> PAHO, *II Pan American Conference on Drug Regulatory Harmonization November 1999*

<sup>12</sup> Informe. *Evaluación de Medicamentos Multifuentes: Énfasis en medicamentos antiretrovirales*. OMS/OPS. Washington, DC. 24- 25 de abril de 2002.

<sup>13</sup> PAHO, *III Pan American Conference on Drug Regulatory Harmonization*

<sup>14</sup> *ibid*

El primer documento fue puesto en la página web de OPS/OMS durante varios meses a fin de obtener comentarios de interesados los que serían tomados en cuenta por el mismo GT. El estudio diagnóstico fue realizado en 2003-2004 y abarcó a 20 países de la región (de los cuales 16 fueron Latinoamericanos). Del estudio se desprende que la gran mayoría de los países cuenta con legislación que exige estudios de BE o están en proceso de desarrollo. Solo el 25% reporta no contar con ninguna legislación al respecto. El 73% de los países reporta exigir pruebas de BE según listado restringido de priorización. El estudio también indicó que los estudios de BE se realizan tanto en establecimientos sanitarios como en universidades. Centros éstos autorizados por la autoridad reguladora pero que reportan debilidad en la dotación tanto en términos de número de recursos humanos como en necesidad de entrenamiento. En este último aspecto se destacó la necesidad de fortalecer el plan de seminarios educativos de la Red PARF acompañado de una estrategia efectiva de implementación.

El mismo GT/BE realizó comparaciones en 10 países de 96 principios activos seleccionados de la lista prioritaria de OMS que requieren estudios de BE y determinó que solamente 4 ingredientes activos eran comunes en los 10 países: ácido valproico, carbamazepina, ciclosporina y fenitoína. Situación ésta que indica una necesidad de armonizar los criterios para priorizar requerimiento de estudios de BE. Esa comparación también permitió evidenciar que de los 96 principios activos, los países latinoamericanos con más principios activos que requieren estudios de BE son Cuba (40), México (39) y Brasil (32); y los países con menor número de ingredientes activos con requerimientos de estudio de BE son Colombia (5) seguido por Costa Rica (7). Lo que demuestra una gran diferencia en la realidad regional<sup>15</sup>.

Paralelamente, el Grupo de Trabajo de Registro de Medicamentos formuló una propuesta de armonización de los requisitos de registro de medicamentos, tomando como base un estudio regional realizado por el mismo Grupo en el que se identificaron los requisitos para el registro de medicamentos en los países de la región. En la citada propuesta, los requisitos para el registro de medicamentos genéricos/multifuentes y de los conocidos como “similares” se unifica y el requisito de exigencia de estudios de Bioequivalencia, de pruebas de disolución y de perfiles de disolución, se proponen que se basen en los criterios especificados por el GT/BE<sup>16</sup>.

El GT/BE continuó preparando en el documento “*CRITERIOS CIENTÍFICOS PARA APLICAR PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA, BIO-EXCENCIONES Y ESTRATEGIA DE IMPLEMENTACIÓN*” para que sirva de referencia a las autoridades reguladoras y de instrumento en los procesos de armonización en la región de las Américas.

---

<sup>15</sup> *Estudio Regional de Seguimiento: Situación de implementación de estudios de BE. Red PARF. 2004*

<sup>16</sup> *Propuesta del GT/Registro de Medicamentos par ala IV Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Red PARF. 2004*