

Genéricos y Bioequivalencia

*balance y perspectivas
en América Latina*



Mesa de Expertos
Lima, Abril 15 - 16 de 2004

En abril del 2004, Acción Internacional para la Salud, convocó a expertos nacionales y extranjeros para tratar el tema de la bioequivalencia en relación con los productos genéricos. Lo que presentamos en este documento es un resumen de los tópicos abordados y que son motivo de un debate que todavía no ha concluido, y que debe llamar la atención de los gobiernos y, particularmente, de las autoridades reguladoras de medicamentos.

Agradecimientos

Acción Internacional para la Salud agradece a los siguientes profesionales por sus ponencias y participación en la Mesa de Expertos: **Dr. Ricardo Bolaños** (ANMAT, Argentina), **Dr. Davi Rummel** (INVISA, Brasil); **Dr. Federico Meixueiro** (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Comisión de Evaluación y Autorización Sanitaria de México); **Dr. Francisco Rossi** (PNUD, Brasilia); **Dra. Claudia Vacca** (Ex funcionaria del INVIMA, Colombia); **Dra. Regina Pezoa** (Sección de Biofarmacia del Instituto de Salud Pública, Chile); **Dra. Elvira Marchand** (Instituto Nacional de Higiene, Ecuador); **Dra. Teresa Samamé** (DIGEMID, Perú); **Dr. Miguel Grande Ortiz** (Instituto Nacional de Salud, Perú); **Dra. Amelia Villar** (DIGEMID, Perú) y al **Dr. Alejandro Midzuaray** (OPS – Perú).

La reunión pudo ser realizada gracias al apoyo del Ministerio de Cooperación Británica (DFID) y del Policy Project.

GENÉRICOS Y BIOEQUIVALENCIA: *balance y perspectivas en América Latina*

Acción Internacional para la Salud
Noviembre 2004



Acción Internacional para la Salud

Calle Mario Florián, Mzna. 3. Lote 22
Urb. Javier Prado - San Borja
Lima, Perú
Telf: + (51) (1) 3462325 Fax: + (51) (1) 3461502
e-mail: ais@aislac.org
website: www.aislac.org

Diagramación
Nadya Herrera Catalán

Impresión
Clevigraf SRL
Calle Candamo 448 Lince
Telf: 2656518

GENÉRICOS Y BIOEQUIVALENCIA

balance y perspectivas en América Latina

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos genéricos constituyen una alternativa apropiada para mejorar el acceso a los medicamentos que la población necesita y para dar sostenibilidad a programas de salud tanto públicos como privados, que incluyen la atención con medicamentos.

Aunque existe un debate nacional, regional e internacional sobre una supuesta calidad diferencial entre los medicamentos genéricos y los medicamentos del innovador o inventor del principio activo, conviene precisar que para proteger la salud pública, las autoridades reguladoras fijan exigencias de calidad en el registro sanitario que, en principio, no deben hacer distinción entre productos innovadores y productos competidores.

Los países con menos recursos, con grandes segmentos poblacionales empobrecidos, donde la mortalidad prevalente no se puede atribuir al consumo de medicamentos de calidad sub óptima, sino por no acceder a los que se necesitan, con disparidades significativas en cuanto a recursos técnicos y equipamiento, tienen que examinar cuidadosamente las bases técnicas del problema para encontrar salidas apropiadas para asegurar y garantizar la calidad de todos los medicamentos que se ponen en el mercado.

Sin embargo, algunos sostienen que una política de genéricos debe incorporar la exigencia de pruebas de bioequivalencia a todos los productos competidores para garantizar la calidad, por lo que es importante afirmar que antes de las pruebas de bioequivalencia, cada país debe exigir que todos los fabricantes (no importa el origen) cuenten con un sistema integral de calidad.

Los genéricos, así como los medicamentos de marca innovadora y los similares

(«genéricos de marca») deben ser examinados desde una perspectiva de la calidad y no simplemente desde el concepto de «intercambiabilidad». Uno de los principales requisitos para asegurar la calidad es el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Esta es la regla de oro para asegurar la calidad. Otras normas como las buenas prácticas de almacenamiento, de laboratorio y de distribución, deben ser también puestas en vigencia para garantizar la calidad en todas las fases del suministro de medicamentos.

El abordaje desde la «intercambiabilidad» se basa en la demostración que dos medicamentos pueden ser usados indistintamente, por ser equivalentes terapéuticos; es decir, que producirán el mismo efecto esperado. Pero existen muchas formas de demostrar equivalencia terapéutica entre dos productos que tienen el mismo principio activo. Puede ser demostrada o inferida utilizando distintos mecanismos y es la normatividad vigente en un país o región la que va a definir los caminos a seguir.

En consecuencia, lo que se debe garantizar es la calidad del medicamento. Así, dos productos con el mismo principio activo, deben cumplir un standard de calidad definido por la farmacopea (o las farmacopeas) de uso oficial en el país. Para algunos productos podría exigirse pruebas específicas como las de disolución que permite acercarse al comportamiento que tendrá el fármaco en el organismo o las pruebas de bioequivalencia cuando sean estrictamente necesarias.

La mesa de expertos convocada por Acción Internacional para la Salud, que contó con la participación de expertos nacionales y de otros países como Argentina, Brasil, Chile,

Colombia, México y Ecuador tuvo precisamente como objetivos, conocer lo que está ocurriendo en los países de la región en relación a este tema y examinar las posibles alternativas que tienen los

países en desarrollo para asegurar que el uso de medicamentos genéricos cumpla su rol de acercar los medicamentos a la población que los necesita, garantizando la calidad.

2. MECANISMOS PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE GENÉRICOS EN PAÍSES DE AMÉRICA LATINA

Argentina

El organismo regulador de medicamentos (ANMAT) sostiene que no todos los medicamentos requieren pruebas de bioequivalencia para poner en práctica la sustitución genérica. Para esto cuentan con un Programa de Bioequivalencia que clasifica a los medicamentos que requieren esta prueba sobre la base de la importancia de los efectos que pueden ocasionar en concentraciones fuera de la llamada «ventana terapéutica»; a esto denominan «riesgo sanitario». De esta manera se clasifican a los medicamentos en tres categorías: a) riesgo sanitario alto: complicaciones graves o RAM graves; b) riesgo sanitario intermedio: complicaciones y RAM graves; c) riesgo sanitario bajo: complicaciones y RAM menores. Adicionalmente se considera la calificación hecha en otros países como Alemania, Canadá y EEUU sobre los medicamentos que requieren bioequivalencia.

Con estos criterios, en Argentina se ha seleccionado un grupo de 29 principios activos a los que se les exige estudios de bioequivalencia para su comercialización. Para estos medicamentos, se establece el patrón de comparación con el producto innovador, el líder del mercado o el que la autoridad reguladora disponga. Estas drogas han sido incorporadas gradualmente al Programa de Bioequivalencia.

Desde 1995, Argentina ha venido desarrollando una normatividad que ha permitido establecer el Programa de Bioequivalencia que actualmente cuenta con 164 protocolos para estudios de biodisponibilidad, los que se clasifican en: a) medicamentos de alto riesgo (63 productos); b) antiretrovirales (76 productos) y c) otros (25 productos). Como resultado de este programa se han retirado

ocho productos a la fecha (abril 2004) y se han aprobado 48 productos farmacéuticos, de los cuales 19 han sido aprobados con estudios in vitro debido a las propiedades biofarmacéuticas de sus principios activos.

La bioequivalencia y biodisponibilidad son pruebas tanto para medicamentos innovadores como para medicamentos genéricos. Los medicamentos innovadores llevan a cabo estas pruebas antes de su etapa de comercialización (durante su fase de investigación clínica), por lo que los medicamentos genéricos que pretenden ser comercializados ya cuentan con los datos clínicos del principio activo estudiados por el laboratorio innovador, pero tienen que asegurar el cumplimiento de normas técnicas adecuadas (como BPM, pruebas de disolución, etc.) que garanticen la producción de medicamentos de calidad. Sólo en el caso de principios activos que tiene una alta variabilidad farmacocinética (coeficiente de variación intraindividual mayor de 25-30%), deben realizar estudios de bioequivalencia pues deben cumplir con los límites de biodisponibilidad aceptados para lograr el efecto terapéutico deseado.

Bajo la premisa de que la biodisponibilidad es alterada por cualquier modificación en las variables de fabricación de un medicamento, cabría pensar que se debe realizar pruebas de biodisponibilidad cada vez que se haga un cambio de técnica de producción o cambio de lugar de fabricación del fármaco; lo que no es viable ni indispensable para todos los medicamentos; esto llevaría a evaluar el costo beneficio para justificar la aplicación de esta estrategia.

En este contexto, se puede concluir que no todos los medicamentos genéricos necesitan pruebas de bioequivalencia para justificar su efecto terapéutico, si no asegurar su calidad por métodos adecuados de acuerdo a las

características de variabilidad farmacocinética de cada principio activo.

Por su parte la Organización Panamericana de Salud, promueve los procesos de Armonización en las Américas a través de la Red Panamericana para la Armonización y Regulación Farmacéutica (PANDRHA ó PARF) que agrupa diferentes instancias de armonización de la región (Grupo Andino, CARICOM, MERCOSUR, NAFTA, Sistema de Integración Centroamericana) así como agencias reguladoras, académicos y consumidores. Dentro de esta red se ha creado el «Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad» desde noviembre de 1999. Este grupo tiene como principales productos: a) Curso modular sobre aspectos de bioequivalencia y biodisponibilidad; b) Propuesta de lista de productos de referencia, que puede ser ampliada o recortada por cada país de acuerdo a sus necesidades; c) Establecimiento de criterios de armonización; d) Guía para la selección de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia; e) Lista de productos para los que no es necesario desarrollar estudios e bioequivalencia

Brasil

En Brasil existen tres categorías de medicamentos: a) medicamentos innovadores o de referencia; b) medicamentos genéricos a los que se exige pruebas de bioequivalencia (intercambiables); c) medicamentos similares no innovadores: fármacos que también tienen nombre comercial pero no tiene pruebas de bioequivalencia comprobada con el fármaco de referencia.

Con el fin de contribuir a la calidad, se exige para el registro de medicamentos la certificación de BPM además de los requisitos particulares que corresponde a cada tipo de medicamento (medicamento nuevo, medicamento similar o medicamento genérico).

La normatividad farmacéutica en Brasil está en continuo cambio con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, para lo cual se establecen criterios como: cumplimiento de las BPM, control de la información y la propaganda,

control de psicotrópicos y narcóticos, monitoreo del mercado farmacéutico y reducción del número de medicamentos cuestionables.

Se han puesto en marcha algunas estrategias: a) monitorización constante de la propaganda; b) control de precios de medicamentos por el gobierno (por ejemplo, los genéricos deben ser por lo menos 35% más baratos que los de marca); c) identificación física de los envases de acuerdo a su categoría de venta (banda negra para psicotrópicos y banda roja para medicamentos de venta bajo prescripción); d) creación de una lista de efectos terapéuticos asociados a principios activos para medicamentos de venta libre; e) la información descrita en los insertos debe ser uniforme; esta estandarización es realizada por la red de centros de información de medicamentos del ANVISA y es publicada para su distribución en los centros de información de medicamentos.

A pesar de los logros, aún existen desafíos importantes como: a) implementación de las nuevas reglas para el registro y renovación del registro de medicamentos; b) control de la proliferación de nombres comerciales distintos para productos iguales (disminuyendo nombres comerciales para la misma formulación de un mismo laboratorio); c) control inspectivo de la materia prima y sus proveedores.

Actualmente el Registro Sanitario en Brasil tiene una vigencia de cinco años. El proceso de renovación de Registro permite al organismo regulador solicitar la presentación de pruebas de calidad y eficacia a los medicamentos que renuevan su inscripción, permitiendo al mismo tiempo el retiro de productos irracionales.

México

En México existen registrados aproximadamente 40000 medicamentos, de los cuales se comercializan alrededor de 3000. Los medicamentos se encuentran clasificados en dos grupos: medicamentos de marca (innovadores y no innovadores) y medicamentos genéricos. Para el otorgamiento del registro sanitario, el cumplimiento de BPM es un requisito indispensable.

Los medicamentos genéricos emplean el término «genérico intercambiable», el cual se encuentra señalado en el envase del medicamento por la sigla «GI». El registro de estos medicamentos figura en el Catálogo de Medicamentos Genéricos conocido como el «Libro Azul» el cual se encuentra en su 12da versión, y contiene actualmente 2646 medicamentos.

Para que un medicamento genérico ingrese a la categoría de GI, puede pasar por alguna o los tres tipos de pruebas que se describen a continuación:

- * **Pruebas «A»:** Cumplimiento de BPM. Aquí se encuentran las soluciones acuosas para uso parenteral con condiciones iguales a las del medicamento innovador; soluciones orales exentas de excipientes que modifiquen la farmacocinética de la droga; gases; inhalables en solución acuosa; inhalables en suspensión con tamaño de partícula equivalente al innovador; medicamentos tópicos de uso no sistémico, cuya absorción no implique riesgo. Aproximadamente se registra en esta categoría el 54% de lo registrado.
- * **Pruebas «B»:** Cumplimiento de BPM más perfil de disolución. Aquí se encuentran todos los sólidos orales, excepto los de la prueba «C». Aproximadamente se encuentra en esta categoría el 13% de los medicamentos genéricos registrados.
- * **Prueba «C»:** Cumplimiento de BPM más perfil de disolución más pruebas de bioequivalencia. En esta categoría se ubican los medicamentos con margen terapéutico estrecho; antibióticos por vía oral (que tiene estrecho margen terapéutico); formas farmacéuticas de liberación modificada; drogas con problemas previos de biodisponibilidad; sustancias con baja solubilidad e inestabilidad, con proporción elevada de excipientes; combinaciones fijas para acción sistémica; tópicos con efecto sistémico. Aquí se encuentran aproximadamente el 33% de los medicamentos registrados.

Se cuenta con 17 laboratorios autorizados por el Ministerio de Salud para realizar los diferentes estudios exigidos por el organismo regulador de medicamentos, incluyendo las pruebas de bioequivalencia.

El uso de medicamentos genéricos fue la principal estrategia para lograr el objetivo de ofrecer a la población medicamentos de calidad a un precio menor. En efecto, se obtuvo medicamentos intercambiables con un precio 57% menor que el del innovador.

Se puede observar que en México, se ha establecido una definición más amplia del término «medicamento intercambiable», no siendo siempre necesaria una prueba de bioequivalencia para esta categoría de medicamento.

Colombia

El Registro Sanitario es un paquete de requisitos, establecidos por consenso entre expertos e interesados y que regula el mercado farmacéutico. El establecimiento de requisitos y criterios de calidad se debe hacer a la luz de la relevancia clínica y el interés público. Este es el punto de partida para establecer controles de calidad efectivos. Bajo esta tesis la exigencia de pruebas de bioequivalencia podría ser un refinamiento, un *plus*, que corre el riesgo de convertirse en una barrera para el acceso a medicamentos.

El tema de calidad de los medicamentos es muy sensible en espacios como la negociación de los tratados de libre comercio, particularmente en el tema de propiedad intelectual o normas técnicas armonizadas. La exigencia generalizada de la prueba puede ser establecida como un condicionante a las preferencias comerciales de los acuerdos bajo el paraguas de «calidad».

En este sentido, se considera que la exigencia generalizada de pruebas de bioequivalencia, como otros asuntos reguladores puede ser utilizada para favorecer intereses comerciales. Son muchos los casos en los que la regulación

¹ Existen múltiples preparados para la «disfunción eréctil» (patología «descubierta POR la existencia del sildenafil») casi todos de uso popular. El respaldo de las autoridades regulatorias permitió entrar al mercado a un precio infinitamente superior a sus competidores populares. Le brindó un estatus superior a los demás medicamentos e incluso le dedicó una página completa en Internet en la página de la FDA.

termina sirviendo intereses como por ejemplo el caso de VIAGRA®¹. Por esto se debe tener muy claro a qué nos referimos y cómo asumimos el concepto de calidad y más aún cuando está dentro de la regulación. Para determinar la calidad de los medicamentos se toman en cuenta algunos criterios como la tecnología farmacéutica, bioequivalencia; materia prima e isómeros.

El Registro Sanitario en Colombia se basa en tres evaluaciones; una farmacológica (seguridad y eficacia), una evaluación farmacéutica (calidad del producto de un fabricante concreto, que incluye las BPM) e información legal. Las pruebas de bioequivalencia forman parte de la evaluación farmacéutica solamente en aquellos casos en los que las particularidades de la molécula así lo recomiendan. A diferencia del Brasil, donde las pruebas de bioequivalencia jugaron un papel importante en el plan de mejoramiento de la calidad de todos los medicamentos, Colombia ha dado énfasis al cumplimiento de las BPM, que hoy cubren al 100% de fabricantes con un standar excelente.

El Registro Sanitario busca la calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan. El medicamento es un bien sanitario y no económico. El registro sanitario funciona como principal mecanismo de regulación del mercado farmacéutico, el cual debe separar los medicamentos de calidad para todos, de los medicamentos de calidad inaceptable, más no considerarlo como discriminante entre medicamentos para los pobres y para los ricos.

Actualmente, en Colombia los medicamentos que no cuentan con BPM no entran al mercado. Esto ha servido como un filtro con un impacto considerable en la mejora de la calidad de los medicamentos.

Por este motivo, los medicamentos competidores deben realizar lo que se denomina el registro abreviado o sumario que existe en muchos países. En Estados Unidos, donde funciona un fuerte régimen de patentes, además de este registro sumario se le ha adicionado pruebas de bioequivalencia a los medicamentos

competidores. Esto ha creado un mercado «ideal» de medicamentos «intercambiables», que difícilmente los países en desarrollo podemos alcanzar. Pero la meta que si se debe trazar es asegurar la calidad de los medicamentos. Por este motivo el término «intercambiable» no es viable en nuestros países. En Colombia, esta política de no obligar a la bioequivalencia es una herramienta para crear competidores y mejorar el acceso a medicamentos.

Al discutir estos temas suele establecerse una comparación entre los mercados de países desarrollados con los de nuestros países. En ese esfuerzo de encajar por la fuerza nuestras realidades en realidades ajenas ha conducido no solo a propuestas discutibles (como la bioequivalencia generalizada) sino incluso a problemas serios con el significado de los términos. Para los países desarrollados un genérico es el que ingresa al mercado cuando vence una patente. No existe aún en América Latina la primera patente vencida y sin embargo los mercados están llenos de genéricos. Por ello más que de significado de los términos, nuestros países debieran trabajar en una mejor tipología descriptiva de las realidades de nuestros mercados y de otros mercados con historias no muy distintas, como puede ser el caso de España o Italia.

Desde el año 2001, en Colombia se encuentra en proceso de reglamentación la exigencia de las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia, lo que ha significado un detallado análisis de sus implicaciones, sentido y lugar en los procesos de garantía de calidad, protección de la salud de la población e implicaciones en el acceso a los medicamentos. Dado que los medicamentos deben cumplir con los estándares de calidad básicos exigidos en el proceso de registro de manera que no se permitan productos de riesgo inaceptable en el mercado, se espera dar el lugar que le corresponde a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

El acercamiento desde la gestión de riesgos es tal vez el más adecuado pues implica que la exigencia de estos estudios debería realizarse a medicamentos que demuestren riesgos asociados por su toxicidad, margen

² Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, administrado por la Organización Mundial de Comercio.

terapéutico, comportamiento farmacocinético o problemas documentados de eficacia terapéutica, fortaleciendo adicionalmente las iniciativas de farmacovigilancia.

No se debe olvidar que los estudios de bioequivalencia no están destinados a cumplir un principio de beneficencia; es decir, no se hacen para demostrar que un producto es mejor que otro, solo pretende demostrar que es igual y que para algunos, estos ensayos son desde lo médico y científico completamente inútiles, pues argumentan que sirven para facilitar que se apruebe una nueva marca con una investigación que solo busca hacer respetar el mercado.

Chile

El Estado Chileno considera un deber garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que se comercializan en su mercado. Y como consecuencia de este deber cuenta con una Política Nacional de Medicamentos desde abril del 2004.

Asimismo Chile considera a los TLC como instrumentos de su política de profundizar su inserción financiera en el ámbito internacional, favorecer la modernización, estimular la innovación y aprovechar las oportunidades de la globalización. Cuentan a la fecha con tratados multilaterales como Convenio de Paris y ADPIC-OMC² y bilaterales con Estados Unidos, Corea y la Unión Europea.

El tratado más exigente en materia de propiedad intelectual es con los EEUU, donde se plantea aplicar estándares superiores al ADPIC. Tiene un apartado especial para medicamentos y productos agroquímicos, con especial interés en el tema de la información no divulgada y la protección de datos de pruebas por un periodo de 5 años para medicamentos y de 10 años para agroquímicos, contados a partir de la aprobación de la comercialización del producto.

Desde 1991 existe el reconocimiento de patentes en Chile para los productos nuevos. Actualmente el número de patentes farmacéuticas solicitadas asciende a 4433 (20% del total de patentes), de las cuales

han sido aceptadas 682(16%). El 43% corresponden a solicitudes presentadas por compañías estadounidenses.

El control de calidad de los medicamentos en Chile, se hace a través de los siguientes programas: programa de control de estantería, programa de control de serie, programa de control de cadena de frío, programa de control de productos cosméticos, programa de control de preparados magistrales y muestras por denuncia. Actualmente se está comenzando con el programa de biofarmacia.

En Chile, se define al medicamento genérico como un medicamento intercambiable. Para que un medicamento pueda ser intercambiable en Chile, debe ser equivalente farmacéutico y equivalente terapéutico. No todos estos medicamentos requieren bioequivalencia para ser intercambiables. Se ha creado normas y guías técnicas en las cuales se señalan los medicamentos que requieren estudios de bioequivalencia y los procedimientos para desarrollarlos. Estos documentos han sido elaborados por la Sección de Biofarmacia en el Instituto de Salud Pública de Chile.

Existe una clasificación biofarmacéutica de los medicamentos que requieren pruebas de bioequivalencia, ubicándolos en cuatro grupos de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad:

Grupo	Característica
I	Alta solubilidad y alta permeabilidad
II	Baja solubilidad y alta permeabilidad
III	Alta solubilidad y baja permeabilidad
IV	Baja solubilidad y baja permeabilidad

Cada medicamento que conforma estos grupos ha sido sometido a pruebas para evaluar la relevancia de su variabilidad farmacocinética intrínseca, su perfil de disolución y su bioequivalencia. Los resultados han demostrado que los medicamentos correspondientes al grupo I y grupo III se ajustan bien a las pruebas de perfil de disolución y mantienen un rango de variabilidad aceptable comparado con los determinados por bioequivalencia. Por lo tanto, para los medicamentos de estos grupos, el perfil de disolución es una alternativa válida para demostrar

intercambiabilidad – si ese es el propósito - sin recurrir a pruebas de bioequivalencia.

Esta es una muestra de que existen avances y evidencias técnicas y científicas que brindan alternativas para vencer las barreras de infraestructura, humanas y tecnológicas y mejorar la calidad de medicamentos, con alternativas viables que mantengan el mismo nivel de calidad requerido.

Ecuador

Ecuador cuenta con una legislación para el registro sanitario que contempla medicamentos registrados y homologados. Estos últimos fueron insertados en el mercado como estrategia económica para incrementar la competencia y disminuir los precios de medicamentos; pero a su vez significó una desventaja en la calidad de los medicamentos, debido a que los criterios de calidad que se habían logrado por vía diplomática, eran menos exigentes para estos medicamentos homologados.

Desde 1996 el reglamento de Registro Sanitario incluye en sus normas algunos requisitos para mejorar la calidad de los medicamentos: a) documentación sobre estudios de biodisponibilidad para nuevos medicamentos que sean sólidos orales; b) pruebas de bioequivalencia para medicamentos con productos similares registrados; y c) ensayos de disolución para medicamentos que son señalados por la Farmacopea.

Desde el año 2000, Ecuador mantiene el registro de medicamentos bajo homologación con 35 países. Ahora se está promoviendo la obligatoriedad para las empresas fabricantes el cumplimiento de las BPM para el registro de todos los medicamentos, como parte del proyecto de reforma del reglamento de Registro Sanitario.

Existen 12158 medicamentos registrados en Ecuador. De ellos el 80,62% (9802) corresponde a productos de marca y el 19,38% (2356) a los genéricos. Dentro de los genéricos solo 96 medicamentos están en la categoría de homologados.

Actualmente, Ecuador está incidiendo en lo que es el control post-registro, con inspecciones continuas en establecimientos

donde se fabrican y dispensan medicamentos, publicando los resultados de sus pesquisas en un boletín institucional pero con cierta consideración (sólo se publican los resultados de los laboratorios que aprueban el control de calidad).

El proyecto de reforma del registro sanitario contempla cuatro pasos para mejorar la calidad de los medicamentos: a) fortalecimiento de las pruebas farmacotécnicas específicas (ensayos de disolución); b) sistemas de clasificación biofarmacéutica; c) adopción de un listado básico de sustancias que requieren estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad; d) trabajo conjunto entre gobierno, empresa privada y academia para las pruebas de biodisponibilidad. El objetivo final de las medidas es contribuir a establecer una correlación in vivo/in vitro (IV/IV) y desarrollar localmente estudios de biodisponibilidad.

Perú

En el Perú, la legislación no exige estudios de bioequivalencia para otorgar el Registro Sanitario a un medicamento genérico, pero se promueve compulsivamente la certificación del cumplimiento de la BPM, ya que la reforma legislativa en este punto, apunta incluir las BPM como un requisito para el otorgamiento del Registro Sanitario.

Actualmente se está diseñando una propuesta gradual para establecer criterios y requisitos para el diseño y ejecución de estudios de equivalencia, bioequivalencia y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos que lo requieran. Este proceso consta de tres etapas: a) conformación de una Comisión que se encargará de elaborar las propuestas técnicas y normativas, incluyendo la obligatoriedad de las BPM hasta la biodisponibilidad y bioequivalencia; b) aprobación y aplicación de las normas e instalación de capacidad para que el Instituto Nacional de Salud (INS) realice pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia; c) estructurar una lista de medicamentos que requieran estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia para su registro sanitario; y d) conformación de una red regional de laboratorios de control de calidad con capacidad para desarrollar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

3. COMENTARIOS FINALES

- La sustitución genérica es una estrategia normativa que mejora el acceso a medicamentos que se sustenta en el hecho que todos los medicamentos ingresan al mercado en iguales condiciones, con respecto a los criterios de calidad, a excepción de aquellos medicamentos que por su riesgo sanitario importante requieren necesariamente pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad.
- Es necesario considerar la relevancia clínica de las pruebas de calidad a las que debe ser sometido un medicamento, ya que el esfuerzo requerido para desarrollarlas puede no ser relevante respecto al beneficio esperado y por el contrario la razón costo/beneficio puede ser marcadamente desfavorable e incrementar innecesariamente los costos de los medicamentos y restringir la competencia.
- Las pruebas para demostrar la calidad de un medicamento no deben representar un incremento importante en el precio final de éste, y convertirse en un factor limitante para el acceso a los medicamentos. El cumplimiento de las BPM como requisito para el registro de medicamentos ha demostrado ser una estrategia efectiva para garantizar la calidad de los medicamentos en los mercados farmacéuticos.
- Sin embargo, se debe tener en cuenta que la realización de las pruebas de calidad solicitadas por la legislación farmacéutica de un país, es responsabilidad de la compañía farmacéutica que registra el producto. El estado supervisa el cumplimiento de medidas que garanticen la calidad de los medicamentos y realiza controles de calidad antes y después de su comercialización
- Existe una amplia interpretación de «intercambiabilidad», que varía entre países y no siempre incorpora las pruebas in vivo. En general, esta definición está orientada a distinguir en el mercado los productos que han presentado las pruebas correspondientes, que los califican como intercambiables (de bioequivalencia u otras que el Estado exija). Pero el objetivo de un país en materia sanitaria debe encaminarse a asegurar un mercado de *medicamentos de calidad*, con estrategias accesibles y viables que cumplan normas internacionales como las BPM, y no centrarse únicamente en la configuración de un mercado de *medicamentos intercambiables*.
- Algunos países han incorporado en su legislación algunas pruebas de control de calidad de medicamentos alternativas a las pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad. Estas pruebas alternativas involucran perfiles de disolución entre otras pruebas in vitro para la mayoría de medicamentos; mientras que las pruebas in vivo, se destinan sólo a un número reducido de medicamentos que las requieren. Esto demuestra que las pruebas de bioequivalencia deben ser realizadas por una exigencia selectiva sobre la noción de riesgo clínico y sanitario de cada medicamento. Para medicamentos con un riesgo clínico y sanitario bajo, existen alternativas técnicas que son muchos más recomendables desde una perspectiva de factibilidad para los países en desarrollo y que no signifique un inconveniente para el acceso a medicamentos.
- Teóricamente, las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia son sólo válidas para los lotes del producto que se han sometido a esta prueba. Su validez solo podría extenderse a otros lotes de medicamentos fabricados bajo el mismo proceso (en las mismas condiciones físicas, químicas, ambientales y geográficas del medicamento examinado). Cualquier modificación en alguna de estas variables (cambio de técnica de fabricación, cambio de lugar de fabricación, etc.) implicaría el desarrollo de nuevas pruebas de biodisponibilidad o bioequivalencia. De esto, en la misma lógica teórica, podríamos concluir que los medicamentos, sean de marca o genéricos, que son fabricados en un determinado país y que correspondan a laboratorios extranjeros, deberían tener pruebas de bioequivalencia locales, ya que las pruebas de bioequivalencia desarrolladas en el país de origen se

- llevaron a cabo en otras condiciones, además de las ambientales y geográficas. En este contexto, la pregunta inevitable es: ¿sería costo/beneficio viable y sostenible en un país en desarrollo el establecimiento de una política de calidad de medicamentos basados en pruebas de bioequivalencia, existiendo otras pruebas *in vitro* que pueden aplicarse perfectamente a la mayor parte de los medicamentos del país?
- La bioequivalencia debe considerarse una prueba «adicional» de calidad, necesaria para determinados medicamentos cuyo «margen terapéutico» o «ventana terapéutica» es estrecho, debido a los riesgos que significa para el paciente las ligeras variaciones de la concentración del fármaco en la sangre.
 - Se debe evitar que la bioequivalencia pase de ser una técnica de evaluación a una barrera para el ingreso de productos al mercado, favoreciendo la comercialización de medicamentos costosos. Por ningún motivo, esta prueba debe significar un obstáculo para el acceso bajo la errónea idea de que sólo la bioequivalencia puede «garantizar la calidad de un medicamento».

Lima, abril 2004



Acción Internacional para la Salud es una red conformada por organizaciones y personas involucradas en asuntos de salud y medicamentos en más de 70 países. AIS promueve activamente el desarrollo y aplicación de Políticas Nacionales de Medicamentos, para lograr el acceso universal a medicamentos esenciales y el uso racional de todos los medicamentos.