

## REUNION CONJUNTA



**XLVII REUNION ANUAL DE LA SOCIEDAD  
ARGENTINA DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL**



**VI CONGRESO IBEROAMERICANO DE  
CIENCIAS FARMACEUTICAS (COIFFA)**



**III CONGRESO SUDAMERICANO DE  
BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA (BFFC)**

**4 de Noviembre al 6 de Noviembre de 2015  
CORDOBA, ARGENTINA**

### **COMISION ORGANIZADORA ASAMBLEA Y CONGRESO COIFFA**

**PRESIDENTE:** Dr. Gustavo Chiabrando (Decano FCQ-UNC) **VICE-PRESIDENTE:** Dr. Rubén Manzo (Presidente COIFFA- FCQ-UNC)  
**SECRETARIA:** Dra. Marcela Longhi (Vocal Regional COIFFA – FCQ-UNC)  
**PRO-SECRETARIA:** Dra. Ariana Zoppi (FCQ-UNC) **TESORERA:** Mag. Carolina Romañuk (FCQ-UNC) **PRO-TESORERA:** Dra. Carolina Aloisio (FCQ-UNC) **VOCALES:**

Dr. Daniel Allemandi (FCQ-UNC)  
Dra. Fabiana Alovero (FCQ-UNC)  
Dra. María Cecilia Becerra (FCQ-UNC)  
Mag. César Collino (FCQ-UNC)  
Dra. Claudia Garnero (FCQ-UNC)  
Dra. Gladys Granero (FCQ-UNC)  
Dr. Alvaro Jimenez Kairuz (FCQ-UNC)  
Dra. María Eugenia Olivera (FCQ-UNC)  
Dra. Cristina Ortiz (FCQ-UNC)  
Dr. Santiago Palma (FCQ-UNC)  
Dr. Mario Alfredo Quevedo (FCQ-UNC)

### **COMISIÓN ORGANIZADORA INTERNACIONAL – COIFFA**

Dra. Lidiette Fonseca (CR)  
Dr. Benito del Castillo (ESP)  
Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda (MEX)  
Dr. Iván Torres Marquina (PER)  
Dra. Patricia Parra Cervantes (MEX)  
Dr. Elfego Rolando López (GUA)

### **COMITÉ CIENTIFICO (COIFFA-SAFE-BFFC)**

**PRESIDENTE:** Dr. Rubén Manzo.  
**SECRETARIA:** Dra. María Eugenia Olivera

#### **VOCALES:**

Dra. Marta Vázquez  
Dr. Pietro Fagiolino  
Dr. Sergio Sánchez Bruni  
Dr. Daniel Allemandi  
Dr. Santiago Palma  
Dr. Alvaro Jimenez-Kairuz  
Dra. Marcela Longhi  
Dra. Cristina Ortiz  
Dra. Gladys Granero  
Dra. Fabiana Alovero  
Dra. María Luján Flores  
Dra. María Luz Traverso  
Dra. María Roxana Gómez  
Dra. Ana María Genaro  
Dra. Silvia Wikinski

## COLABORADORES

Dra. Daniela Quinteros (FCQ-UNC)  
Dra. Natalia Ángel Villegas (FCQ-UNC)  
Dra. Virginia Aiassa (FCQ-UNC)  
Dra. María Laura Guzmán (FCQ-UNC)  
Dra. María Julia Mora (FCQ-UNC)  
Dra. María Celeste Palena (FCQ-UNC)  
Dr. Luis Ignacio Tártara (FCQ-UNC)  
Dra. Soledad Gualdesi (FCQ-UNC)  
Dra. Sonia Uema (FCQ-UNC)  
Dr. Sergio Ribone (FCQ-UNC)  
Dra. Paulina Paez (FCQ-UNC)  
Farm. Carolina Boiero (FCQ-UNC)  
Farm. Melisa Corti (FCQ-UNC)  
Farm. María Lina Formica (FCQ-UNC)  
Farm. Mónica García (FCQ-UNC)  
Farm. Liliana Paola Alarcón Ramirez  
Farm. Laura Carolina Luciani Giacobbe (FCQ-UNC)  
Farm. René Onnainty (FCQ-UNC)  
Farm. Alejandro Paredes (FCQ-UNC)  
Farm. María Florencia Sánchez (FCQ-UNC)  
Farm. Yamil Joaquín Sánchez (FCQ-UNC)  
Farm. Vanesa Sterren (FCQ-UNC)  
Farm. Julieta Abraham Miranda (FCQ-UNC)  
Farm. Franco Battistini (FCQ-UNC)  
Farm. Ivana Romina Scolari (FCQ-UNC)  
Farm. Esteban Schenfeld (FCQ-UNC)  
Farm. Jimena Vara (FCQ-UNC)  
Farm. María Noel Urrutia (FCQ-UNC)  
Farm. Juan Pablo Real (FCQ-UNC)  
Farm. Luciana Campagno (FCQ-UNC)  
Asistente de Secretaría: Sra. Carina Rearte  
(UNITEFA- CONICET)

## III CONGRESO SUDAMERICANO DE BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA (BFFC)

**PRESIDENTE:** Dr. Pietro Fagiolino

**VICEPRESIDENTE:** Dra. Marta Vazquez

### **COMISION DIRECTIVA SAFE**

Presidente

**Sergio Sanchez Bruni**

Vicepresidente

**Ana María Genaro**

Secretaria

**Silvia Wikinski**

Tesorero

**Paula Schaiquevich**

Vocales

**Adriana Torres**

**Gabriela Acosta**

**Santiago Palma**

Revisores de Cuentas Titulares

**Carlos Reyes Toso**

**Miriam R. Wald**

Revisores de Cuentas Suplentes

**Alicia Consolini**

**Ventura Simonovich**

### **Representante ante**

a) Foro de la Ciencias

**Graciela Balerio**

b) Asociación Argentina para el Progreso de la  
Ciencia

**Ana María Genaro**

### **Representantes Regionales**

**María Victoria Aguirre** (Corrientes)

**María Eugenia Olivera** (Córdoba)

**Lilian Peltzer** (San Luis)

**Aristides Pochettino** (Rosario)

**Ignacio Alvarez** (Tandil)

**Ricardo Cabrera** (Mendoza)

**Roberto Rule** (La Plata)

**Gabriel Orce** (Tucumán)

**José Bermudez** (Salta)

## EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA: SITUACIÓN REGULATORIA EN LOS PAÍSES DE CENTROAMÉRICA." ANTECEDENTES

Lidiette Fonseca

Según la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH), la historia del registro de los productos medicinales ha seguido un patrón de: iniciación, aceleración, racionalización y armonización. Para la mayoría de los países fue alrededor de los años 1960 a 1970, cuando se produce un rápido incremento de las leyes, regulaciones y guías para el reporte y evaluación de los datos relacionados con seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Desde 1975 la Asamblea Mundial de la Salud, en su resolución WHA28.66, le solicitó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que estableciera medios para ayudar a los Estados Miembros a formular políticas en materia de medicamentos y mantenía conversaciones bilaterales con Estados Unidos y Japón sobre la posibilidad de armonización. Sin embargo fue hasta la realización en 1989 de la Conferencia de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en París, que comienzan a materializarse los planes específicos de acción a nivel Internacional.

En Latinoamérica, se realizó la I Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en Washington D.C., en noviembre de 1997 y se presentó por parte de la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) el documento "Hacia la Armonización de Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos", que identificó entre otros asuntos: que la legislación de la mayoría de los países de las Américas no exigía pruebas de equivalencia terapéutica para el Registro Sanitario del producto multiorigen.

En esta I Conferencia Panamericana sobre Armonización se identificaron prioridades en el tema regulatorio, siendo la Bioequivalencia el segundo lugar, por lo que se decide la conformación de un Grupo de Trabajo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (GT/BE). Las principales responsabilidades del GT/BE fueron: el desarrollo de un conjunto de criterios para los ensayos de bioequivalencia-biodisponibilidad de medicamentos multiorigen (genéricos), la implementación de seminarios técnicos educativos sobre bioequivalencia y la identificación de las vías para el seguimiento de la implementación de la BE en la Región.

Una vez analizada la situación particular en la Región, en marzo 2005, en la IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, en República Dominicana, el grupo GT/BE emitió el borrador del documento: "Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bio-exenciones y las estrategias para su implementación", el cual se convirtió en el Documento "Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos", aprobado en la V Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, realizada en Noviembre del 2008 y que sirve como referencia a las autoridades reguladoras y de instrumento en los procesos de armonización en la región de las Américas. El GT/BE recomendó en este documento:

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 Buenas Prácticas Clínicas (BPC), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y Bioequivalencia (BE).
- La estrategia de comunicación con los socios clave, involucrados en la efectiva implementación de estos requerimientos: Autoridades Reguladoras, 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.

En el caso específico de Panamá y Costa Rica, estos países tomaron como base para desarrollar su normativa las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los diferentes Informes elaborados por el "Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas", tales como el Informe 34 Anexo 9: Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable, publicado en 1996; Informe 36 Anexo 11: Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assesment of interchangeable multisource (generic) products, publicado en el año 2002; Informe 40 Anexo 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to stablish interchangeability, Anexo 8: Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms y Anexo 9: Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies, publicado en el año 2006. Así como también, el documento emitido por el GT/BE de la Red PARF "Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos, la normativa mexicana y las diferentes Guías emitidas por la Food and Drug Administration (FDA).

Panamá: Implementación de la norma de Bioequivalencia.

La Ley N° 1 de 10 de enero de 2001, "Sobre Medicamentos y Otros Productos para la Salud Humana" es el marco legal sobre medicamentos en Panamá. Esta Ley, establece en su Capítulo IV lo relativo a Equivalencia y Eficacia Terapéutica y la necesidad de contar una norma específica sobre la materia. En base a este precepto se promulga el Decreto Ejecutivo N° 6 de 21 de febrero de 2005 "Por lo cual se reglamenta lo relativo a equivalencia terapéutica".

Con el Decreto Ejecutivo N° 6 de 2005, se crea la Sección de Bioequivalencia (SEBEQ) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud de Panamá como unidad técnica responsable de implementar la norma de Bioequivalencia en Panamá. Se estableció la necesidad de capacitar al personal de la Sección de Bioequivalencia y a todos los actores involucrados en la implementación de la norma; es así, que se realizaron pasantías en Autoridades Reguladoras de América con experiencia en la

materia: ANMAT en Argentina y ANVISA en Brasil, y consultorías nacionales. Como resultado de este proceso se crearon los Manuales de Procedimientos, Guías Técnicas sobre Bioequivalencia y se capacitaron a la Industria Farmacéutica, Universidades, Instituciones de Salud, Profesionales de la Salud y Pacientes.

Se utilizó el concepto de Riesgo Sanitario establecido por la Organización Mundial de la Salud para una implementación gradual de la norma. Se establecieron las evidencias de equivalencia terapéutica que deben presentar los laboratorios farmacéuticos, ya se evidencias in vivo (Estudios Farmacocinéticos, Estudios Farmacodinámicos o Ensayos Clínicos); evidencias in vitro (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, Proporcionalidad de dosis y cambios post aprobación de la equivalencia terapéutica).

Actualmente existen 266 principios activos dentro de las listas de riesgo sanitario. Se impulsa una política de sustitución genérica en las farmacias privadas y el establecimiento de la bioequivalencia obligatoria para medicamentos utilizados en condiciones críticas. Costa Rica: Reglamentación de los estudios de bioequivalencia

En agosto del 2005 se publica en el Diario Oficial La Gaceta el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos que requieren demostrar Equivalencia Terapéutica, con el principal objetivo de establecer las directrices que deben cumplir en materia de equivalencia terapéutica, los medicamentos multiorigen e innovadores de origen alterno que así lo requieran para realizar el trámite de registro sanitario.

El Ministerio de Salud de Costa Rica solicita para ciertos medicamentos los estudios de equivalencia in vitro y/o in vivo a través de la ponderación del riesgo sanitario de estos en un listado priorizado dividido en 3 secciones. Este listado publicado se actualiza mínimo cada año, incluyendo más fármacos a la lista. En este reglamento se establece cuáles son los documentos que se deben presentar para demostrar bioequivalencia ante las autoridades sanitarias, así como los casos en se puede exonerar de la presentación de los anteriores requisitos.

En la resolución CTI-001-07 en Enero del 2007 se publica la lista priorizada de medicamentos que deben demostrar equivalencia terapéutica y es en ese mismo mes que se establece en la Reforma al Decreto Ejecutivo N°33076-S las fechas en que comienzan a regir los requisitos de presentación de informes de estudio in vitro e in vivo al Ministerio de Salud para inscribir el medicamento multiorigen.

En julio del 2008 se debían presentar los estudios in vitro y hasta en julio del 2009 se debían presentar los in vivo. En diciembre del 2008 la lista priorizada se actualizó e incluyó nuevos principios activos, así como algunos principios activos de la sección 2 pasaron a la sección 1; y con el propósito de que la implementación de los nuevos requisitos de registro sea gradual se otorgó un plazo de varios meses para la presentación de los estudios de bioequivalencia.

Por otra parte, el Ministerio también publica en ese mismo año, en la resolución DRC-560-08 la lista de productos de referencia para formulaciones sólidas donde incluye el nombre de marca, laboratorio fabricante, país, forma farmacéutica y dosis. Para realizar los estudios se debe comparar el medicamento multiorigen con el respectivo medicamento comparador de esta lista.

En junio del 2010 se emitió el decreto ejecutivo N° 36068-S que derogaba la presentación de estudios de bioequivalencia, a raíz de un pronunciamiento de la Sala Constitucional que derogó el Reglamento que permitía la realización de estudios en seres humanos y exigía una ley que amparara este tipo de estudios en el país. No obstante, en marzo del 2012, al tener ya un voto de la misma Sala, que declaró inconstitucional la suspensión de la presentación de los estudios de bioequivalencia, se emite un nuevo decreto que deroga el del año 2010 y se vuelven a emitir varias directrices para el acatamiento del cumplimiento de los requisitos de bioequivalencia.

El 25 de abril del 2014 se publicó la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica y el 17 de julio del 2015 se publica en La Gaceta N° 138 el Reglamento para dicha ley, por lo que actualmente el panorama está abierto para la realización de los estudios de bioequivalencia en el país.

Asimismo y tomando en consideración las recomendaciones del GT/BE se inició por parte de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica y en coordinación con la autoridad reguladora el proceso de capacitación a personal de la industria farmacéutica, la autoridad reguladora y la academia, no solo de Costa Rica, sino también de los otros países de Centroamérica, así como también de profesionales en salud y asociaciones de pacientes. El Ministerio de Salud contrató a una profesional farmacéutica con formación académica en el tema y así se fueron desarrollando las guías y la actualización de listados priorizados que se tienen a la fecha.

Actualmente se mantiene la misma normativa, se han incluido más medicamentos en la lista priorizada. Se espera en octubre 2015 un transitorio en el que se permitirá presentar Declaración Jurada en la que se declara que un medicamento es bioequivalente y que ha sido aprobado por una autoridad sanitaria reconocida para su comercialización en países como: Canadá, Estados Unidos, Europa. Lo que significa que se deben presentar menos documentos, sólo habría que aportar perfil de disolución y la declaración jurada. Guatemala: se esperaba regulación para mayo 2015 pero no ha habido cambios hasta el momento.

El Salvador: hasta muy recientemente no se tenía la bioequivalencia como requisito para el registro de medicamentos, en ocasiones y para ciertos productos se solicita que el producto sea bioequivalente para licitaciones de compra de medicamentos a nivel estatal. Sin embargo, se publicó en octubre de 2015 el Reglamento Técnico Salvadoreño RTS 11.02.01:15 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD. Este Reglamento Técnico Salvadoreño tiene correspondencia parcial con la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Se publicó una lista de 20 principios activos que deben demostrar bioequivalencia.

Conclusiones: En general el proceso de implementación y armonización de los requisitos en materia de estudios de equivalencia terapéutica en los países de Centroamérica ha sido un proceso lento, ya que había prioridades en el tema regulatorio, una de ellas y pilar fundamental para la bioequivalencia es el tema de las Buenas Prácticas de Manufactura, ya actualmente se cuenta con un Reglamento Técnico Centroamericano, se ha armonizado también las exigencias de estabilidad de medicamentos con la aplicación de un Reglamento Técnico Centroamericano de Estabilidad de Medicamentos. Es un asunto que se mejora continuamente y que su alcance primordial siempre es y será obtener la información necesaria que ayude a las Autoridades de Salud a tomar decisiones acertadas en cuanto a garantizar el acceso a medicamentos, con calidad, eficacia y seguridad para la población.