



TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS (UAI)

Revisión sistemática cualitativa de los fundamentos científicos de los estudios de bioequivalencia y de la intercambiabilidad de medicamentos.

Directora del Doctorado en Ciencias Médicas: Profesora Dra. Alicia Mattiazzi.

Director de Tesis: Profesor Dr. Roberto Lede *

Doctoranda: Rosa María Vera**.

*Profesor Adjunto y Doctor en Medicina (UBA); Director de la Maestría en Investigación Clínica Farmacológica (UAI).

**Magíster en Investigación Clínica Farmacológica (UAI)

Esta Tesis refleja la perspectiva de la autora después de llevar a cabo la investigación actual y no necesariamente refleja los puntos de vista o la política de las agencias reguladoras objeto de estudio.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
GLOSARIO	5
1. LÍNEA PRIORITARIA DE INVESTIGACIÓN.....	7
2. RESUMEN TÉCNICO	7
2.1 Justificación.....	7
¿Qué se entiende por bioequivalencia y/o biodisponibilidad en la Argentina?	7
¿Qué significa para los laboratorios esta medida?	8
¿La población asume la condición de que mientras sea bioequivalente un medicamento el proceso terapéutico de recuperación: ET, también será equivalente?	8
Estudios Clínicos de Bioequivalencia vs. Estudios de Equivalencia Terapéutica.....	9
2.2 Alcance de la investigación	12
3. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	13
3.1 Pregunta de investigación.....	13
4. OBJETIVO GENERAL	14
a) Identificación y análisis de los fundamentos científicos	15
b) Investigación sobre la normativa argentina actualmente vigente.....	16
4.1. Objetivos específicos (OE).....	24
4.1.a Actualizar los conceptos	24
4.1.b Valorar el principio de la transitividad	25
4.1.c Investigar los lineamientos de las diferentes agencias regulatorias	25
5. ESTADO DEL ARTE	33
6. MARCO TEÓRICO	38
7. MATERIAL Y METODOLOGÍA	40
7.1 Localización	40
7.2 Procedimiento.....	41
7.3 Análisis	41
8. RESULTADOS	42
Estudios de dosis única y dosis múltiples.....	45

Tamaño de la muestra	46
Condición de estudio (en ayunas o alimentado)	49
Selección de Temas	51
Criterios de bioequivalencia	54
Otros aspectos considerados en los estudios de bioequivalencia	57
9. DISCUSIÓN	61
Alimentos vs estado en ayunas	61
Fármacos muy variables	63
pH gástrico	63
Larga vida media	64
Criterios de aceptación.....	65
Datos atípicos.....	65
10. CONCLUSIÓN	66
Implicaciones de la intercambiabilidad de medicamentos	67
ANEXO.....	71
Cuadro comparativo 1	71
Cuadro comparativo 2	72
Tabla 1	73
Tabla 2	74
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	75

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

ARS: Alto Riesgo Sanitario.

BD: Biodisponibilidad.

BE: Bioequivalencia.

DCI: Denominación Común Internacional.

EM: Especialidad Medicinal.

ET: Equivalencia Terapéutica.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

I&D: Investigación y Desarrollo de Medicamentos.

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos.

IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PR: Producto de Referencia.

PT: Producto Test.

SCBF: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

VTE: Ventana Terapéutica Estrecha.

BPRel: Buenas Prácticas de Reliance.

GLOSARIO

Alternativa Farmacéutica: Productos que dentro del concepto de producto similar contienen “el mismo principio terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología”.(1)

Biodisponibilidad: Cantidad y velocidad con las que el principio activo –contenido en una forma farmacéutica– alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria.(1, 2)

Bioequivalencia: Dos especialidades medicinales son bioequivalentes cuando, siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas, sus biodisponibilidades –después de la administración en la misma dosis molar– son semejantes en tal grado que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. (1, 2)

Equivalente Farmacéutico: Dos especialidades medicinales son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y, por último, cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica ya que, si poseen diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, etc., pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos.(1, 3)

Equivalencia Terapéutica: Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando (luego de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in-vitro), estos siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos –con respecto a la eficacia y seguridad– resultan esencialmente los mismos.(1, 3)

Medicamento de Alto Riesgo Sanitario: IFA que tiene la probabilidad de aparición de complicaciones de enfermedades amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentre dentro de la ventana terapéutica.(1,3)

Medicamento Multifuentes: Equivalente o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los productos farmacéuticos multifuentes que son equivalentes terapéuticos son considerados intercambiables.(4)

Producto de Referencia: Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia, o para cada caso el que determine la autoridad sanitaria.(1, 2)

Medicamento Similar: Medicamento que contiene la(s) misma(s) sustancia(s) terapéuticamente administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país o países de procedencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil o envase primario.(1)

Ventana Terapéutica Estrecha: Se considera de ventana terapéutica estrecha a todo medicamento en cuya farmacocinética, el cociente entre la *Dosis letal media* (DL50) y la *Dosis eficaz media* (DE50), resulte ser menor de 2.

1. LÍNEA PRIORITARIA DE INVESTIGACIÓN

De acuerdo con las líneas de investigación del Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS), el presente proyecto se adscribe a la correspondiente de: *Farmacología Clínica*.

2. RESUMEN TÉCNICO

2.1 Justificación

En la República Argentina, se considera que dos medicamentos son bioequivalentes si ambos presentan similar biodisponibilidad –en términos de concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (T_{máx}) y grado de absorción (área bajo la curva - AUC)– después de su administración en la misma dosis molar.(1) En la actualidad, y a 3 años del comienzo de la pandemia por el virus SARS COV-2, el empobrecimiento socioeconómico nuevamente abre el debate (político, científico y académico) en materia de salud pública frente a la *intercambiabilidad y sustitución* del uso y prescripción de medicamentos bioequivalentes con y sin biodisponibilidad. Diversas son las posturas tomadas a nivel mundial respecto al término de intercambiabilidad y/o sustitución de medicamentos, observándose que, hasta ahora, no existe consenso entre las autoridades reguladoras (1, 5-9).

¿Qué se entiende por bioequivalencia y/o biodisponibilidad en la Argentina?

Una definición de este tipo tiene bastantes limitaciones y debido a las mismas, se generan diversas controversias tanto en el campo de la bioequivalencia como de las ciencias que las estudian. En EE. UU, por ejemplo, la agencia de alta vigilancia sanitaria *Food and Drug*

Administration (FDA), a fin de disponer en el mercado de productos más accesibles económicamente hablando, estableció que una vez vencida la patente del producto innovador, un laboratorio productor, presentando de antemano estudios de equivalencia farmacéutica y bioequivalencia, podría producir nuevamente, con el mismo principio activo, un nuevo medicamento .(5)

¿Qué significa para los laboratorios esta medida?

Estos estudios para los fabricantes son mucho menos costosos en comparación con el desarrollo de un producto con una nueva molécula (fases preclínica y clínica I; II y III), por lo tanto, y tras optar por esta medida, la producción deberá tener un precio vendedor/consumidor de menor inversión en el mercado. Al mismo tiempo, la FDA en algunos de sus estados, estableció que los estudios, tanto de equivalencia farmacéutica como los de bioequivalencia, serían suficientes para inferir la Equivalencia Terapéutica (ET), a pesar de que dichos estudios, hasta el momento tanto en EE.UU como en Latinoamérica, no suelen incluir en sus pruebas pacientes en condiciones reales, sino que involucra a sujetos voluntarios sanos.(10-14)

¿La población asume la condición de que mientras sea bioequivalente un medicamento el proceso terapéutico de recuperación: ET, también será equivalente?

En general, cuando se dice que un medicamento demostró bioequivalencia con otro se asume, se infiere, pero no se asegura, su efecto terapéutico: ET.

La ET se demuestra mediante el Ensayo Clínico Controlado de Equivalencia (con límites máximo y mínimo estadísticos o clínicos), cuando los resultados obtenidos con el Producto Test “caen” totalmente dentro del intervalo prefijado de equivalencia respecto al producto de preferencia, es decir, que para algunas drogas las concentraciones sanguíneas estarían en equilibrio o en equivalencia farmacéutica (EF) en el lugar de acción (Biofase): formas

farmacéuticas sintéticas y semisintéticas de administración oral. La EF es la demostración “in-vitro” de la liberación del principio activo desde las formas farmacéuticas test y referencia, basándose en el test de disolución y en el perfil de disolución, que posee como indicador de similitud de perfiles, el denominado Factor F2 o factor de similaridad. (Modelo matemático en base al grupo de IFAs de curvas determinadas que se interpreta de la siguiente manera: existe similaridad farmacéutica si el resultado es superior a 50 de la curva determinada por el producto test; no existe similaridad, si es menor a 50).

Teniendo en cuenta esta situación, se establece que tanto los estudios preclínicos, como las tres fases de ensayos clínicos y los estudios de biodisponibilidad, serían sustituidos o “subrogados” por las concentraciones plasmáticas para medicamentos de síntesis y semisíntesis de administración oral, generando el siguiente paradigma: *Similitud de concentraciones plasmáticas - similitud de concentraciones en biofase - similitud de respuesta clínica.*

Estudios Clínicos de Bioequivalencia vs. Estudios de Equivalencia Terapéutica

En los estudios clínicos de bioequivalencia, se mide exclusivamente la concentración plasmática y se asume que para la mayoría de las AR existe un correlato entre esa y la concentración en la biofase. Mediante estos estudios clínicos, la equivalencia terapéutica nunca es demostrada, solamente es ***inferida o asumida***; es una prueba donde se comparan dos formas farmacéuticas orales idénticas, conteniendo el mismo principio activo, pero de dos productores diferentes; esto lleva a la problemática de definir si el principio activo es o no, en un todo, exactamente igual al que presenta el producto en prueba y el producto de referencia.

Por lo expresado hasta aquí, puede concluirse que con los estudios clínicos de bioequivalencia se determinan con certeza sólo las “concentraciones plasmáticas y su derivados $C_{\text{máx}}$ y AUC (t, ∞) y que, mediante los ensayos clínicos controlados, se

determinará la equivalencia terapéutica del producto en prueba respecto al producto de referencia.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, resulta más sencillo abordar el tema de la **intercambiabilidad**. Para ello, es necesario previamente establecer que:

- a) La biodisponibilidad es una “metodología” que permite explorar velocidad y cantidad de principio activo que accede a la circulación mayor (biofase).
- b) La bioequivalencia es una metodología que compara las biodisponibilidades de un producto en prueba y uno de referencia.
- c) La intercambiabilidad, no es una metodología, es un acto médico y/o farmacéutico en el sentido de sustituir la marca comercial prescrita de un producto conteniendo un principio activo por otra marca conteniendo el mismo principio activo en la misma concentración y en la misma forma farmacéutica.

Planteados los anteriores conceptos, se facilita la comprensión del último de ellos: la intercambiabilidad de medicamentos.

Al plantearse que un ingrediente farmacéutico activo (IFA) es intercambiable ¿qué objetivo se quiere alcanzar ? Lo que interesa es que el producto en prueba tenga la misma eficacia y seguridad que el producto de referencia, es decir, que posea la misma efectividad clínica-terapéutica.

Entonces, surge otra pregunta: ¿para avalar la intercambiabilidad de un medicamento por otro, es necesario disponer de un estudio de BD/BE? No debe perderse de vista que los estudios clínicos de bioequivalencia exploran (comparan) la “performance” de dos formas farmacéuticas de diferentes productores/elaboradores, es decir, comparan en qué magnitud y con qué velocidad alcanzan el torrente circulatorio ambas formas farmacéuticas, y de allí se infiere la eficacia terapéutica.

Desde una perspectiva más clara y precisa, se puede afirmar que la bioequivalencia no constituye, de manera directa, una evaluación de la eficacia y seguridad de un medicamento. Para obtener información sobre la eficacia y seguridad de un medicamento, se requiere la realización de ensayos clínicos controlados de equivalencia terapéutica. Estos ensayos clínicos tienen como objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en cuestión.

En contraste, los estudios de bioequivalencia se centran en analizar parámetros relacionados con las concentraciones plasmáticas del fármaco y sus derivados, como el área bajo la curva ($C_{\text{máx}}$ y $AUC_{t, \infty}$). Estos parámetros son indicativos de la forma en que el medicamento se absorbe y se distribuye en el organismo. Sin embargo, no se proporcionará una evaluación directa de la eficacia clínica o la seguridad del medicamento en condiciones reales de tratamiento.

Es importante tener en cuenta que la bioequivalencia es una parte importante del proceso de evaluación de medicamentos multifuentes y se utiliza para garantizar que un medicamento multifuente sea equivalente en términos de absorción y disponibilidad en el organismo en comparación con el medicamento de referencia. Esto ayuda a asegurar que los medicamentos multifuentes sean sustituidos con sus contrapartes de marca en términos de calidad y eficacia farmacológica, pero no reemplazar la necesidad de ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes.

A pesar de que los estudios clínicos de bioequivalencia no son la máxima expresión de la demostración de eficacia y seguridad, en los últimos veinte años se han convertido en un requisito regulatorio para asumir “*similitud*” de eficacia y seguridad de productos de diferentes productores conteniendo el mismo IFA. La experiencia ha demostrado que este paradigma se cumple en el 95% de las veces que se realiza la sustitución entre productos cuyos IFAs pueden ser intercambiables, ya sea al pasar de producto de referencia a producto test o viceversa.

No debe olvidarse mencionar que, a pesar de todos estos interrogantes que plantean los estudios de BE, la FDA especifica que la experiencia indica que se está en el camino correcto respecto a eficacia terapéutica, dado que en los más de 30 años que lleva con este sistema, no ha habido prácticamente problemas de “ineficacia”.

Sin embargo, las autoridades reguladoras, los médicos y los farmacéuticos deberíamos aceptar más las evaluaciones de los estudios *in vitro*. Estos estudios, que se pueden realizar en el laboratorio, como la velocidad de disolución, pueden demostrar de manera efectiva una posible intercambiabilidad (incorporación del factor F2 de similaridad para todos los productos similares, respecto a un producto de referencia), como se manifiesta en el párrafo anterior.

Los estudios de BD/BE tienen mucha variabilidad y sesgos por eso, a la hora del registro (REM), la agencia reguladora se regía solicitando equivalencia farmacéutica y sólo los IFAs contemplados en el cronograma operativo realizan los estudios clínicos de bioequivalencia. Dicho cronograma incorpora en forma gradual la exigencia de bioequivalencia para un IFA determinado, entre ellos, los de alto riesgo sanitario, inmunosupresores, psicofármacos, anticonvulsivantes, y otros.

2.2 Alcance de la investigación

Como se explicó anteriormente, la BE se realiza en IFAs de ARS, dichos medicamentos son de estrecha ventana terapéutica (el cociente entre la Dosis letal media (DL50) y la Dosis eficaz media (DE50), es menor de 2), con lo cual la investigación clínica de BE no alcanza para fundamentar su intercambiabilidad por más que esta sea demostrada. En la práctica clínica diaria se realiza el monitoreo permanente a los pacientes cuando se realizan cambios de productos con el mismo IFA, un ejemplo de ello es la prescripción de anticonvulsivantes (ARS).

La importancia de realizar este estudio de investigación también reside en que, al indagar y exponer las diferencias existentes en las normativas vigentes respecto a los estudios clínicos de BE e intercambiabilidad de medicamento tanto entre las autoridades de alta vigilancia sanitaria y la autoridad sanitaria local como entre los productores de medicamentos, permitirá fundamentar la política de la prescripción racional de los medicamentos, en vista que el desconocimiento y las divergencias entre los conceptos científicos que enmarcan este tema confunden a prescriptores y usuarios y conllevan el riesgo de prescripciones incorrectas.

3. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

Aconteció que, entre los años 2018 y 2019, se generaron cambios en las políticas públicas de medicamentos bioequivalentes que modificaron sustancialmente la prescripción farmacológica de ellos frente a patologías donde se deben extremar los resultados terapéuticos por su condición de Riesgo Sanitario Alto. Es muy importante comprender a qué nos referimos cuando mencionamos a los IFAs de ARS: estos son medicamentos con la probabilidad de producir aparición de complicaciones de enfermedades amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (OMS) cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentre dentro de la ventana terapéutica.

La presente investigación está destinada a contribuir en la clarificación y explicitación del conocimiento disponible en esta temática, lo que puede impactar y contribuir a la mejora en la toma de decisiones por parte de los médicos prescriptores y usuarios, así como en la elaboración de políticas públicas en torno a los productos farmacéuticos bioequivalentes.(15)

3.1 Pregunta de investigación

Para contribuir a la protección de la salud de la población mediante la mejor prescripción de los medicamentos, es imperioso elaborar la respuesta a la siguiente pregunta:

¿La demostración de bioequivalencia es un aval suficiente para aceptar la intercambiabilidad de un medicamento con su similar?

De allí se desprendió una contribución relevante del presente estudio para la salud pública de nuestro país, pues la respuesta permitirá evaluar si las normativas vigentes en la República Argentina, que definen la intercambiabilidad de los medicamentos, son coincidentes con los requerimientos que sugieren otras agencias regulatorias de Alta Vigilancia Sanitaria.

4. OBJETIVO GENERAL

La presente investigación tiene como intención contribuir en el campo de la salud pública, proponiendo una respuesta a las múltiples interrogantes respecto de las garantías que ofrecen los actuales estudios clínicos de bioequivalencia con relación a la intercambiabilidad de medicamentos similares (medicamentos multifuentes o copias), tanto para el campo disciplinar académico (ciencias de la salud) como para el paciente/consumidor.

Para ello, el objetivo general se divide de la siguiente manera:

a) Identificar y analizar los fundamentos científicos que determinan los requerimientos que una especialidad medicinal debe cumplimentar para establecer su intercambiabilidad con otro producto determinado.

b) Investigar si la normativa argentina actualmente vigente cumplimenta los requerimientos considerados óptimos para establecer la intercambiabilidad de un medicamento.

a) Identificación y análisis de los fundamentos científicos que determinan los requerimientos que una especialidad medicinal debe cumplimentar para establecer su intercambiabilidad con otro producto determinado.

La intercambiabilidad entre dos productos farmacéuticos significa que estos productos pueden ser usados de manera intercambiable sin que se produzca una diferencia significativa en la seguridad o eficacia del tratamiento. La intercambiabilidad, como se mencionó anteriormente, es un acto del profesional de la salud que tiene a cargo el tratamiento de una determinada patología que padece un paciente.

La bioequivalencia, en cambio, se refiere a la comparación de la absorción y distribución de un medicamento en el cuerpo con el mismo principio activo en otro medicamento. Los estudios de bioequivalencia se realizan para demostrar que la sustancia activa se absorbe en la misma cantidad y velocidad en ambos productos, lo que sugiere que la calidad, eficacia y seguridad del tratamiento serán equivalentes.

Para establecer la intercambiabilidad de dos productos farmacéuticos, se deben cumplir ciertos requisitos científicos, como los nombrados a continuación:

i) Bioequivalencia: Los productos deben demostrar que son bioequivalentes en términos de velocidad y cantidad de absorción de la sustancia activa en el organismo que lo ingiere.

ii) Farmacocinética: Los productos deben tener perfiles farmacocinéticos similares, lo que significa que la concentración de la sustancia activa en el cuerpo debe ser la misma o similar en ambos productos.

iii) Perfil de seguridad: Los productos deben tener un perfil de seguridad similar, lo que significa que los efectos secundarios y reacciones adversas del tratamiento deben ser comparables.

iv) Formulación y excipientes: Los productos deben tener formulaciones y excipientes similares para asegurar una liberación de la sustancia activa

equivalente y evitar interacciones químicas que puedan afectar la eficacia o seguridad del tratamiento.

v) Estabilidad: Los productos deben tener una vida útil similar y estar almacenados y transportados adecuadamente para garantizar que mantengan su eficacia y seguridad.

Los fundamentos científicos que determinan los requisitos que una especialidad medicinal debe cumplir para establecer su intercambiabilidad con otro producto determinado, se basan en la evidencia de que ambos productos son equivalentes en términos de calidad, eficacia y seguridad en los pacientes. Esto se demuestra mediante la realización de estudios comparativos que evalúan los diferentes aspectos mencionados anteriormente.

b) Investigación sobre la normativa argentina actualmente vigente y si cumplimenta los requerimientos considerados óptimos para establecer la intercambiabilidad de un medicamento.

En la República Argentina la Ley de Medicamentos N°16.463, y su Decreto reglamentario N°9.763 del año 1964, fue promulgada y sancionada en la presidencia del Dr. Arturo Illia, bajo la gestión del Dr. Arturo Oñativa, Ministro de Salud, quién estableció al medicamento como un “bien social”; mediante la sanción de la mencionada ley se crea el Instituto Nacional de Normatización de Drogas y Medicamentos, más adelante Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología (I.N.F. y B.) y, posteriormente, Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), nombre que hoy conserva. (16, 17)

En enero de 1992, casi treinta años más tarde, a través del Decreto N°150, se transparentaba la forma de registrar los medicamentos en nuestro país.(18) Ese mismo año, el 20 de agosto, por el Decreto N°1490, se crea la A.N.M.A.T. (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).(19)

La A.N.M.A.T. es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional creado como parte de la revisión y adecuación de las funciones básicas que debe prestar el Estado y en cumplimiento de objetivos sanitarios de las Políticas Sustantivas de Salud dispuestas por el P.E.N. mediante Decreto N° 1269/92. Depende de las normas y directivas que le imparte la Secretaría de Políticas de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud y Acción Social. Posee un régimen de autarquía económica y financiera y su jurisdicción comprende todo el territorio nacional.(20)

Sus objetivos son:

a) El control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana.

b) El control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de los alimentos acondicionados, incluyendo los insumos específicos, aditivos, colorantes, edulcorantes e ingredientes utilizados en la alimentación humana, como también de los productos de uso doméstico y de los materiales en contacto con los alimentos.

c) El control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de los productos de higiene, tocador y cosmética humana y de las drogas y materias primas que los componen.

d) La vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos, elementos y materiales comprendidos en los incisos a), b) y c) del presente artículo, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancia o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población.

e) El contralor de las actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina, alimentación y cosmética humanas.

f) La realización de acciones de prevención y protección de la salud de la población, que se encuadren en las materias sometidas a su competencia.

g) Toda otra acción que contribuya al logro de sus objetivos.

La ANMAT y el Registro de Medicamentos

La ANMAT realiza un análisis racional de cada medicamento en todas sus etapas de elaboración, exigiendo en principio tres propiedades fundamentales:

A. Que posea **Eficacia**. Es decir que produzca el efecto beneficioso esperado sobre la salud, que sea capaz de realizar las acciones que se buscan de él. Es una condición absoluta. Si un medicamento no tiene el efecto que se pretende, no hay ninguna razón para administrarlo, por barato o inocuo que sea.

B. Que tenga **Seguridad** o, dicho de otra manera, que no posea efectos adversos o no deseados, o bien que los mismos se encuentren en consonancia con la indicación respectiva de acuerdo a su relación Beneficio/Riesgo. Es una condición relativa, porque todos los medicamentos tienen un potencial riesgo de provocar efectos no deseados.

C. Que sea elaborado con la debida **Calidad**, respetando normas nacionales e internacionales, de tal manera, que asegure el cumplimiento de sus propiedades de eficacia e inocuidad y no agregue efectos indeseables.

La misión de la autoridad, al permitir el uso de un medicamento para el cuidado de la salud, es la de establecer que sus propiedades de eficacia, seguridad y calidad hagan posibles indicaciones que signifiquen para el paciente, en determinadas condiciones clínicas, beneficios substancialmente mayores que los riesgos a los que es sometido por su administración.

Tipos de Registro de Medicamentos existentes en Argentina

En Argentina actualmente se registran en el mercado nacional tres tipos de medicamentos, según el Decreto N°150 del año 1992 (18), compartidas a nivel nacional y provincial, estos se denominan:

a) Artículo 3º: En el año 1991 la necesidad de ampliar la oferta de medicamentos en el mercado originó la sanción del Decreto 908/91 que normaba el registro de medicamentos similares a aquellos ya comercializados en la Argentina, es decir, aquel producto de elaboración nacional que tiene una “evidencia de similaridad” en el país o afuera, pertenece al Anexo I y artículo 3º inc. e. Anexo II.(21)

Los países del **Anexo I** corresponden a: Estados Unidos, Japón, Suecia, Confederación Helvética, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Francia, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, España e Italia y los pertenecientes a la Unión Europea; los de **Anexo II** son: Australia, Estados Unidos de México, República Federativa de Brasil, República de Cuba, República de Chile, República de Finlandia, República de Hungría, Irlanda, República Popular China, Gran Ducado de Luxemburgo, Reino de Noruega y Nueva Zelandia.

b) Artículo 4º: En enero de 1992, el Decreto 908/91 fue suplantado por el Decreto N°150/92 que incorporaba, entre otras cosas, un trámite reducido de registro para aquellos medicamentos a importarse de países de alta vigilancia sanitaria y mantenía el registro abreviado para productos similares tanto a los ya comercializados en Argentina como en países de alta vigilancia sanitaria. La filosofía del Decreto 150/92 y normas complementarias aseguró una mayor competencia en el mercado así como el ingreso de nuevos principios activos a nuestro país. De esta manera, coexisten productos innovadores y similares, nacionales e importados. Por eso, un **producto multifuente** que se inscribe en nuestro país bajo el artículo 4º es aquel producto inscripto en países de Alta Vigilancia sanitaria, es decir, un producto importado y que ya está en el mercado y, por ende, consumido en su país de origen.(18, 21)

c) Artículo 5º: Son todos aquellos productos novedosos ya sea en sí mismo o en asociaciones de IFAs que antes no se encontraban formuladas en una misma forma farmacéutica. Siempre que se mencione Artículo 5º hablamos de productos que tienen las fases preclínica y clínicas absolutamente completas pero son “**novedad terapéutica**”. Un

buen ejemplo de esto son los antirretrovirales combinados que fueron registrados en nuestro país con los Estudios Clínicos de Bioequivalencia.

Todos estos productos farmacéuticos son regulados y fiscalizados por la ANMAT y, en su gran mayoría, son producidos (salvo los innovadores) por la industria farmacéutica nacional, la que para registrarlos debe seguir las Buenas Prácticas de Fabricación y Control y deben demostrar equivalencia farmacéutica.

La ANMAT y la exigencia de Estudios Clínicos de Bioequivalencia

A lo largo de los años, se produjeron modificaciones en las normas que regulan el registro y la autorización de nuevos medicamentos para su comercialización en el país, motivadas por cuestiones tanto técnicas como por factores político-económicos. Respecto al tema que convoca en este trabajo, es relevante destacar que a partir del año 1999, con la sanción de la Disposición ANMAT N°3185, se inicia en la República Argentina la evaluación de trámites de Estudios Clínicos de Bioequivalencia por parte de la Autoridad Reguladora (ANMAT), con el objeto de asegurar un “control de calidad superador” en medicamentos de Alto Riesgo Sanitario, iniciando la “era de la bioequivalencia (BE)” en el país.(1)

Dicha Disposición define las características técnicas, los primeros ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) y establece un cronograma de realización de estudios in vivo en aquellos fármacos según el riesgo sanitario, teniendo en cuenta la clasificación de los IFAs en: alto, intermedio y bajo riesgo sanitario. Esta definición se basa en el riesgo de provocar efectos adversos severos de un determinado IFA si éste no se encuentra dentro de su rango terapéutico, es decir, fuera de la concentración terapéutica mínima y la mínima concentración tóxica.

Atendiendo al “principio de gradualidad” comenzó la implementación de esta norma, tal como lo estableció en su Documento Técnico N° 8 la OPS, en su Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE) en Caracas, enero de 1999.(4) La Disposición ANMAT N°3185, fue

la disposición fundacional de un desarrollo paulatino y progresivo para el avance en los Estudios Clínicos de Bioequivalencia.

Sin dudas no fue fácil instituirlos, y mucho menos, lograr que se cumpliera en el tiempo estipulado.

La evaluación clínica de los estudios de bioequivalencia consiste, además de la evaluación punto por punto del Protocolo Clínico, Consentimiento Informado y Resultados Estadísticos, en la realización de una Inspección al Centro de Investigación Clínica donde se desarrollaría el estudio; esto implica el contacto previo con el Investigador Principal y el Patrocinante del estudio de BE. Esta inspección, en los primeros años, se realizó autorizando el protocolo estudio por estudio, es decir, toda vez que se presentó un expediente. Si ese centro aún no hubiera sido visitado, se realizaba la inspección bajo la normativa de la Disposición N° 3598/02, la cual era una Declaración Jurada donde el Investigador Principal (IP) y el centro debía cumplimentar determinados requisitos para ser autorizados.(22) Una vez finalizado el estudio se evaluó la concordancia entre el protocolo aprobado y los resultados presentados con un especial enfoque en todo el resultado desde el punto de vista estadístico. Para esto, se utilizó en los primeros años el software BIOEQUIV 3.7; actualmente se utiliza el software “EQUIVTEST”.(23) En este sentido, cabe consignar, que hasta transcurridos los primeros once años de implementado el Programa de BE, los resultados estadísticos fueron recalculados por los profesionales clínicos. En la actualidad esto se realiza sólo cuando surge alguna duda farmacométrica, ya no se realiza sistemáticamente dado que en el año 2012 fue sancionada la Disposición ANMAT N°4133, que establece que solamente se deberán presentar los resultados de estos estudios que se hallen comprendidos dentro del Intervalo de Confianza 90%, rango 0,80-1,25, tanto para Concentración Máxima como para Área Bajo la Curva.(24) Los Resultados se evalúan en la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ex Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), en cuanto a sus resultados estadísticos lo que permite la declaración de Producto Bioequivalente. Teniendo en cuenta los principios de la Ciencia Reguladora, esta Disposición

establece cuál es la Hipótesis Alterna a demostrar; de no ser demostrada por el estudio, el mismo no debe presentarse.(25)

En el sitio web de la ANMAT pueden visualizarse todos los trámites de IFAs incluidos en el Cronograma de BE, antirretrovirales, inmunosupresores y demás, aprobados a la fecha 31 de agosto de 2023 con declaración de BE, como así también los Centros Clínicos de Bioequivalencia autorizados.(6) A medida que se aprueban los estudios clínicos se van subiendo a la página, permitiendo visibilizar lo actuado.(26)

Desde el año 1999 estos trámites en modalidad papel fueron aprobados en forma separada con dos actos dispositivos según Protocolo o presentación de Resultados. Veinte años después, a partir de la sanción de la Disposición ANMAT N°3289/19, la aprobación de dichos trámites será presentada y aprobada en un solo acto dispositivo y en modalidad digital por Implementación trámites electrónicos (GDE/TAD) según Resolución N°91 del 14 de agosto y según Disposición ANMAT N°7856 del 26 de setiembre, ambas del año 2019.(27) Asimismo, se realizarán mediante la Plataforma de Trámites a Distancia (TAD) aprobada por el Decreto N°1063 de fecha 4 de octubre de 2016 y reglamentada por la Resolución N°90-E de fecha 19 de septiembre de 2017 del Ministerio de Modernización de la Nación y las normas que en el futuro las modifiquen, complementen o sustituyan.(28, 29)

No se puede dejar de mencionar que el 28 de agosto del año 2002 se sanciona la Ley N°25.649 de Prescripción de Medicamentos por su Nombre Genérico (DCI), que estableció que toda receta y/o prescripción médica u odontológica debía efectuarse expresando la “denominación común internacional del medicamento”, seguida de su forma farmacéutica, cantidad de unidades por envase y concentración, a partir de la cual, se espera que la prescripción no se realice por marca (Innovadores); de esta manera, se esperaba aumentar la accesibilidad de los medicamentos (similares con BE).(30)

El espíritu de la ley tiene que ver fundamentalmente con amplificar el derecho de los pacientes a elegir libremente el medicamento y que los laboratorios produzcan en el país

aquellos medicamentos sobre los que pretendan una patente, a pesar de ello, actualmente existe confusión entre medicamento genérico y denominación común por nombre genérico. Nada tiene que ver una cosa con la otra a la hora de hablar de especialidad medicinal, confusión que este trabajo actualmente espera aclarar.

Para ello, previamente debemos definir los términos siguientes: Bioequivalencia, Equivalencia Farmacéutica, Equivalencia Terapéutica, Alternativa Farmacéutica.

¿Cuándo un Ingrediente Farmacéutico Activo es Bioequivalente?

Equivalencia Farmacéutica:

Se refiere a dos medicamentos que contienen el mismo principio activo, en la misma forma farmacéutica, en la misma dosis y que han sido fabricados con los mismos estándares de calidad.

Alternativa Farmacéutica:

Se refiere a un medicamento que, además de ser equivalente farmacéutico, tiene una marca comercial diferente al medicamento de referencia.

Bioequivalencia:

Se refiere a la capacidad de dos medicamentos de tener la misma biodisponibilidad. Esto significa que, cuando se administran a la misma dosis, proporcionan la misma cantidad de principio activo en el torrente sanguíneo del paciente.

Consultar “Cuadro comparativo 1” incluido en el Anexo.

Para evidenciar esta comparación se establecieron puntos para cubrir aspectos relacionados con: los sujetos del estudio, el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, la administración de dosis única o múltiple, las condiciones del estudio (en ayunas o con

alimentos), el analito a medir, la selección de la potencia del producto, el contenido del fármaco, manejo de sustancias endógenas, criterios de aceptación de bioequivalencia y otros aspectos de diseño considerados en un estudio de bioequivalencia.

¿Con estas diferencias, qué podemos concluir?

La equivalencia farmacéutica, la alternativa farmacéutica y la bioequivalencia son conceptos diferentes que se refieren a diferentes aspectos de un medicamento de ARS comercializado para consumo de pacientes.

La equivalencia farmacéutica se refiere a la composición y calidad de un medicamento.

La alternativa farmacéutica se refiere a la composición de un medicamento.

La bioequivalencia se refiere a la biodisponibilidad de un medicamento.

4.1. Objetivos específicos (OE)

- 4.1.a. Actualizar los conceptos de medicamento genérico, similar, bioequivalente, intercambiable.
- 4.1.b. Valorar el principio de la transitividad que conllevan los estudios de bioequivalencia.
- 4.1.c. Investigar los lineamientos de las diferentes agencias regulatorias de alta vigilancia sanitaria en cuanto a sustitución, bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos.

4.1.a En la declaración de posición del Colegio Mexicano de Reumatología se establece que la sustitución automática sin previo aviso en pacientes estables durante el seguimiento no es ética, que la aprobación de un medicamento solo debe darse luego de una revisión exhaustiva de los datos preclínicos y clínicos marcados por la normatividad local.

El artículo quizás más claro encontrado es el que discute la bioequivalencia e intercambio de los fármacos genéricos en comparación con los fármacos de marca patentados.(31)

Los fármacos genéricos son versiones similares más económicas de los medicamentos de marca que contienen los mismos ingredientes activos y se consideran bioequivalentes si alcanzan los mismos niveles en la sangre después de su administración.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos establece estándares estrictos para garantizar que los fármacos genéricos sean equivalentes a los medicamentos de marca en términos de calidad, seguridad y eficacia. Los estudios de bioequivalencia se llevan a cabo para comparar la velocidad y la cantidad en que los ingredientes activos de un fármaco genérico se absorben en comparación con los de un medicamento de marca.

Se considera que un fármaco genérico es intercambiable con un medicamento de marca si produce los mismos efectos terapéuticos y se espera que tenga el mismo perfil de seguridad. Sin embargo, existen algunas excepciones en las que la intercambiabilidad puede ser más compleja, como en el caso de los medicamentos de estrecho margen terapéutico o los medicamentos que actúan de manera diferente en diferentes partes del cuerpo (biofase).

Es importante destacar que los fármacos genéricos son sometidos a pruebas rigurosas antes de recibir la aprobación de la FDA y se espera que cumplan con los mismos estándares de calidad que los medicamentos de marca. Los médicos y pacientes pueden confiar en la seguridad y eficacia de los fármacos genéricos siempre y cuando se utilicen de acuerdo con las indicaciones y bajo la supervisión adecuada.

4.1.b. Su búsqueda bioequivalencia ley de transitividad no arrojó resultados.(32)

4.1.c. Investigar los lineamientos de las diferentes agencias regulatorias de alta vigilancia sanitaria en cuanto a sustitución, bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos.

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) tiene normativas muy estrictas para la demostración de bioequivalencia entre medicamentos genéricos y sus equivalentes de marca. Los fabricantes de medicamentos genéricos deben demostrar que su producto es bioequivalente al medicamento de marca a través de estudios clínicos adecuados y bien diseñados.(33)

La FDA exige que los estudios de bioequivalencia se realicen en condiciones rigurosas y controladas que aseguren la precisión de los resultados. Los estudios deben comparar la farmacocinética de la sustancia activa del medicamento genérico con la del medicamento de marca. Además, se requiere que el rango de confianza de los intervalos sea del 90% para que las diferencias en la Cmax (concentración máxima de la sustancia activa en el cuerpo) y AUC (área bajo la curva) estén dentro de un margen preestablecido de la variabilidad interindividual.

La FDA también tiene pautas específicas para la realización de estudios de bioequivalencia para diferentes formas de dosificación, como comprimidos, cápsulas, inyecciones y cremas. Estas pautas abordan cuestiones específicas relacionadas con la liberación de la sustancia activa del producto y la absorción en el cuerpo.(34)

En general, la normativa de bioequivalencia de la FDA se centra en garantizar que los medicamentos genéricos sean equivalentes en términos de eficacia y seguridad a sus equivalentes de marca. Esto garantiza que los pacientes pueden confiar en los medicamentos genéricos y reducir el costo de los tratamientos sin comprometer la calidad.

Health Canada es el organismo regulador de medicamentos de Canadá y tiene normas similares a las de la FDA de los Estados Unidos en lo que respecta a la demostración de bioequivalencia entre medicamentos genéricos y sus equivalentes de marca.(35)

Los fabricantes de medicamentos genéricos en Canadá deben demostrar la bioequivalencia de su producto a través de estudios clínicos adecuados y bien diseñados. Al igual que en los Estados Unidos, se requiere que los estudios de bioequivalencia se realicen en condiciones rigurosas y controladas para asegurar la precisión de los resultados.

Health Canada también exige que los estudios de bioequivalencia se realicen utilizando un número suficiente de participantes para garantizar la representatividad de la población general. Los estudios deben comparar la farmacocinética de la sustancia activa del medicamento genérico con la del medicamento de marca, y se deben utilizar métodos estadísticos rigurosos para determinar la bioequivalencia.

Además, Health Canada tiene pautas específicas para la realización de estudios de bioequivalencia para diferentes formas de dosificación, como comprimidos, cápsulas, inyecciones y cremas. Estas pautas abordan cuestiones específicas relacionadas con la liberación de la sustancia activa del producto y la absorción en el cuerpo.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tiene normativas detalladas para la demostración de bioequivalencia entre medicamentos genéricos y sus equivalentes de marca.

Los fabricantes de medicamentos genéricos en la Unión Europea (UE) deben demostrar la bioequivalencia de su producto a través de estudios clínicos adecuados y bien diseñados. La EMA exige que los estudios de bioequivalencia se realicen en condiciones rigurosas y controladas que aseguren la precisión de los resultados.(36)

Además, la EMA tiene pautas específicas para la realización de estudios de bioequivalencia para diferentes formas de dosificación, como comprimidos, cápsulas, inyecciones y cremas. Estas pautas abordan cuestiones específicas relacionadas con la liberación de la sustancia activa del producto y la absorción en el cuerpo.

Los estudios de bioequivalencia deben comparar la farmacocinética de la sustancia activa del medicamento genérico con la del medicamento de marca, utilizando un número suficiente de participantes para garantizar la representatividad de la población general. Los métodos estadísticos utilizados para determinar la bioequivalencia son rigurosos y deben cumplir con los requisitos de la EMA.

En general, la normativa de bioequivalencia de la EMA se centra en garantizar que los medicamentos genéricos sean equivalentes en términos de eficacia y seguridad a sus equivalentes de marca. Esto garantiza que los pacientes puedan confiar en los medicamentos genéricos y reducir el costo de los tratamientos sin comprometer la calidad.

Sin embargo, del análisis realizado, EMA es la única de las tres autoridades que establece la diferenciación entre **sustitución** del medicamento que desarrolló el estudio de BE, estableciendo su imposibilidad de intercambiarlos entre los de marca y los nuevos.

En la República Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es el organismo regulador encargado de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos en el país. La ANMAT establece normativas de bioequivalencia similares a las de otras agencias reguladoras internacionales, como la FDA, Health Canada y la EMA.

La gran diferencia entre las agencias mencionadas es que nuestro país no tiene Ley de medicamentos genéricos, por lo tanto, no se le exige el estudio clínico de bioequivalencia previo al registro de medicamentos a todos, sino que se le solicita solo a los de ARS, medicamentos con ventana terapéutica estrecha como se mencionó anteriormente.

Los fabricantes de medicamentos multifuentes en Argentina deben demostrar la bioequivalencia de su producto a través de estudios clínicos adecuados y bien diseñados. Al igual que en otros países, se requiere que los estudios de bioequivalencia se realicen en condiciones rigurosas y controladas para asegurar la precisión de los resultados. La ANMAT

exige que los estudios de bioequivalencia se realicen utilizando un número suficiente de participantes sanos para garantizar la representatividad de la población general, esto se establece mediante el cálculo del n por la fórmula de Balant. Los estudios deben comparar la farmacocinética del IFA del producto test con la del medicamento de referencia, y se deben utilizar métodos estadísticos rigurosos para determinar la bioequivalencia. Además, la ANMAT tiene pautas específicas para la realización de estudios de bioequivalencia para diferentes formas de dosificación, como comprimidos, cápsulas y tabletas (VO). Estas pautas abordan cuestiones específicas relacionadas con la liberación de la sustancia activa del producto y la absorción en el cuerpo.

Consultar “Cuadro comparativo 2” incluido en el Anexo.

Por lo expuesto en el cuadro comparativo, las cinco agencias reguladoras requieren rigurosos requisitos para la demostración de bioequivalencia entre medicamentos multifuentes y sus equivalentes de marca.

La principal diferencia entre las agencias reguladoras radica en el número mínimo de participantes requeridos en los estudios de bioequivalencia. La FDA y Health Canada exigen al menos 24 voluntarios, mientras que la EMA requiere un número suficiente para representar a la población y Argentina exige al menos 12 voluntarios, esto último ha cambiado ya que se observó, a lo largo de los estudios presentados, la falta de número de voluntarios para determinar la robustez de dichos estudios.

Es importante señalar también la diferencia que existe entre prescribibilidad e intercambiabilidad de medicamentos:

La prescribibilidad y la intercambiabilidad son dos conceptos distintos en el contexto de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) relacionados con la regulación de medicamentos.

- Prescribibilidad (Prescribability): La prescribibilidad se refiere a la decisión de la FDA sobre si un medicamento en particular requiere receta médica o si puede estar disponible sin receta (medicamento de venta libre). La FDA evalúa la seguridad y la eficacia de un medicamento para determinar si es adecuado para su uso sin la supervisión de un profesional de la salud. Los medicamentos de venta libre son aquellos que se consideran que los pacientes pueden utilizar de manera segura y efectiva sin la necesidad de una receta médica. Por otro lado, los medicamentos que requieren receta son aquellos que tienen un perfil de seguridad o eficacia que requiere una evaluación médica o seguimiento especializado.

- Intercambiabilidad (Interchangeability): Se refiere a la capacidad de un medicamento genérico (multifunte) para ser sustituido de manera segura y efectiva por el medicamento de marca (referencia) o por otro medicamento genérico equivalente sin que se produzcan diferencias significativas en la seguridad o eficacia del tratamiento.(37) La FDA evalúa la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos mediante estudios y pruebas específicas para determinar si pueden ser considerados intercambiables con el medicamento de marca. La designación de intercambiabilidad implica que el medicamento genérico puede ser sustituido por el médico o el farmacéutico sin necesidad de consultar nuevamente al médico que originalmente prescribió el medicamento de marca.

La prescribibilidad se relaciona con si un medicamento requiere receta médica o no, mientras que la intercambiabilidad se refiere a la capacidad de un medicamento genérico para ser intercambiado de manera segura por el medicamento de marca o por otros medicamentos genéricos equivalentes. Ambos conceptos son fundamentales para la regulación y la disponibilidad de medicamentos en los Estados Unidos y están destinados a garantizar la seguridad y la efectividad de los tratamientos farmacológicos.(38)

La prescribibilidad, la bioequivalencia y la intercambiabilidad de medicamentos son tres conceptos diferentes que se refieren a diferentes aspectos de un medicamento.

La prescribibilidad se refiere a la capacidad de un médico de recetar un medicamento. Un medicamento puede ser prescrito si ha sido autorizado por una autoridad reguladora para su uso en humanos. La prescripción de un medicamento es un acto médico que se basa en la evaluación del médico de las necesidades del paciente.

La bioequivalencia se refiere a la capacidad de dos medicamentos de tener la misma biodisponibilidad. Esto significa que, cuando se administran a la misma dosis, proporcionan la misma cantidad de principio activo en el torrente sanguíneo del paciente. Un medicamento es bioequivalente si ha demostrado que tiene la misma biodisponibilidad que un medicamento de referencia.

La intercambiabilidad se refiere a la capacidad de un medicamento de ser sustituido por otro medicamento sin que se produzcan cambios significativos en la eficacia o seguridad del tratamiento. Un medicamento es intercambiable si ha demostrado ser bioequivalente y clínicamente intercambiable con otro medicamento. La intercambiabilidad de medicamentos es un acto administrativo que se basa en la evaluación de la autoridad reguladora de los datos científicos que respaldan el medicamento.

Consultar “Tabla 1” incluida en el Anexo.

Ejemplos:

- Un medicamento nuevo puede ser prescrito por un médico, pero no puede ser intercambiable si aún no se han realizado los estudios necesarios para demostrar su bioequivalencia y su intercambiabilidad con otros medicamentos.

- Un medicamento multifuente puede ser prescrito e intercambiable si ha demostrado ser bioequivalente y clínicamente intercambiable con el medicamento de referencia.
- Un medicamento de marca puede ser prescrito e intercambiable si ha demostrado ser bioequivalente con un medicamento multifuente.

Implicaciones:

La prescripción, la bioequivalencia y la intercambiabilidad de medicamentos son tres conceptos importantes para el sistema sanitario. La prescripción permite a los médicos recetar los medicamentos que consideran más apropiados para sus pacientes, mientras que la bioequivalencia y la intercambiabilidad pueden ayudar a mejorar el acceso a los medicamentos y a reducir los costes sanitarios.

En particular, la intercambiabilidad de medicamentos puede tener las siguientes implicaciones:

- a) Ahorro de costos: Los medicamentos multifuentes suelen ser más baratos que los medicamentos de marca. La intercambiabilidad de medicamentos puede ayudar a los pacientes a ahorrar dinero en sus medicamentos.
- b) Mejor acceso a los medicamentos: Los medicamentos bioequivalentes pueden estar disponibles en más lugares que los medicamentos de marca. La intercambiabilidad de medicamentos puede ayudar a los pacientes a encontrar los medicamentos que necesitan.
- c) Mayor competencia: La intercambiabilidad de medicamentos puede aumentar la competencia en el mercado, lo que puede conducir a una reducción de los precios.

Es importante tener en cuenta que la intercambiabilidad de medicamentos no siempre es posible. En algunos casos, un medicamento puede no ser intercambiable con otro

medicamento debido a factores como la vía de administración, la forma farmacéutica o las características del paciente. En estos casos, el médico debe recetar el medicamento específico que considere más apropiado para el paciente.

5. ESTADO DEL ARTE

Just as health systems differ significantly between countries in terms of structure and organization, national regulatory systems similarly differ depending on the capacity of the pharmaceutical research, development and manufacturing sector, and the objectives of the health system. Nonetheless, national regulatory systems for medicines and health technologies must guarantee a set of essential functions to ensure that medicines produced nationally, exported or imported meet international norms in quality, safety and efficacy .(39)

Traducción: Así como los sistemas de salud difieren significativamente entre países en términos de estructura y organización, los sistemas regulatorios nacionales difieren de manera similar dependiendo de la capacidad del sector de investigación, desarrollo y fabricación farmacéutica, y los objetivos del sistema de salud. Sin embargo, los sistemas regulatorios nacionales de medicamentos y tecnologías sanitarias deben garantizar un conjunto de funciones esenciales para asegurar que los medicamentos producidos a nivel nacional, exportados o importados cumplan con las normas internacionales en calidad, seguridad y eficacia.

Actualmente, coexisten normas referentes a los estudios clínicos de bioequivalencia que establecen que ellos son condición para la intercambiabilidad de cada producto. Dichas normativas plantean variados conceptos entre los encuadres de los estudios clínicos de

BD/BE por las diferentes agencias reguladoras, por lo cual se desarrollarán los lineamientos establecidos por algunas de ellas.

a-Un documento de la OMS sobre bioequivalencia, Anexo 9 - Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable en su “Primera parte. Evaluación reglamentaria de los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que son intercambiables” , proporciona orientación sobre los requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos. (2)

El documento comienza definiendo la intercambiabilidad como la capacidad de un medicamento genérico para ser sustituido por un medicamento de marca sin riesgo de cambios en la seguridad, la eficacia o la calidad.

Luego, discute los requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad. Estos requisitos incluyen:

- a) Evidencia de bioequivalencia: Los medicamentos genéricos deben demostrar ser bioequivalentes a los medicamentos de marca. Esto se puede demostrar mediante estudios de bioequivalencia in vivo o in vitro.
- b) Evidencia de identidad: Los medicamentos genéricos deben ser idénticos a los medicamentos de marca en términos de composición cualitativa y cuantitativa.
- c) Evidencia de calidad: Los medicamentos genéricos deben cumplir con los estándares de calidad establecidos por la OMS.

El documento también discute las excepciones a los requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad. Estas excepciones incluyen:

Medicamentos con un estrecho margen terapéutico: Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico pueden requerir estudios adicionales para demostrar su intercambiabilidad.

Medicamentos nuevos: Los medicamentos nuevos pueden requerir estudios adicionales para demostrar su intercambiabilidad.

En general, el documento de la OMS proporciona una guía clara sobre los requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos. Esta guía ayuda a garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad, independientemente del fabricante.

A continuación, se presentan algunos puntos clave del documento:

La intercambiabilidad es la capacidad de un medicamento genérico para ser sustituido por un medicamento de marca sin riesgo de cambios en la seguridad, la eficacia o la calidad.

Los medicamentos genéricos deben demostrar ser bioequivalentes a los medicamentos de marca para ser considerados intercambiables.

Los medicamentos genéricos también deben ser idénticos a los medicamentos de marca en términos de composición cualitativa y cuantitativa.

Los medicamentos genéricos deben cumplir con los estándares de calidad establecidos por la OMS.

El documento de la OMS es una herramienta importante para los reguladores, los fabricantes y los profesionales de la salud. Ayuda a garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad, independientemente del fabricante.(2)

Definiciones de este documento (2)

Equivalencia farmacéutica:

Los productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas en la misma forma farmacéutica, si cumplen las mismas normas o normas equivalentes y si está previsto que se administren por la misma vía. Sin embargo, la

equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en los excipientes o el proceso de fabricación pueden dar por resultado diferencias en el modo de actuar del producto.

Equivalencia terapéutica:

Dos productos farmacéuticos son terapéuticamente equivalentes si son equivalentes desde el punto de vista farmacéutico y, después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a la eficacia y la inocuidad, serán esencialmente los mismos, según se determina por estudios adecuados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in vitro).

Forma farmacéutica:

Forma de un producto farmacéutico acabado, por ejemplo: comprimido, cápsula, elixir, inyección, supositorio.

Producto de referencia:

Producto de referencia es un producto farmacéutico en relación con el cual el nuevo producto pretende ser intercambiable en la práctica clínica. Normalmente, el producto de referencia será el producto innovador con respecto al cual se ha establecido la eficacia, inocuidad y calidad. Cuando no se cuenta con un producto innovador, se puede usar como producto de referencia el producto que sea líder del mercado, siempre y cuando haya recibido autorización para comercializarse y se hayan documentado su eficacia, inocuidad y calidad.

Producto farmacéutico innovador:

En general, el producto farmacéutico innovador es aquel que recibe primero la autorización para la comercialización (de ordinario como un fármaco patentado) sobre la base de la documentación relativa a la eficacia, inocuidad y calidad (de conformidad con los requisitos contemporáneos). Cuando los medicamentos han estado en el mercado durante muchos años, tal vez no sea posible identificar un producto farmacéutico innovador.

Producto farmacéutico intercambiable:

Producto farmacéutico intercambiable es aquel que se considera terapéuticamente equivalente al producto de referencia.

Producto genérico:

El término «producto genérico» tiene significados un tanto diferentes en distintas jurisdicciones, por consiguiente, en el presente documento se evita en lo posible su empleo, y en su lugar se utiliza el término *«producto farmacéutico de fuentes múltiples»*. Los productos genéricos se pueden comercializar ya sea bajo el nombre común aprobado o bajo un nuevo nombre comercial (de patente). En ocasiones se comercializan bajo formas farmacéuticas o concentraciones distintas a las de los productos innovadores. Sin embargo, cuando el término «producto genérico» ha tenido que usarse en el presente documento, significa un producto farmacéutico, generalmente intercambiable con el producto innovador que, por lo común, se fabrica sin licencia de la empresa innovadora y se comercializa tras haber vencido la patente u otros derechos de exclusividad.

Productos farmacéuticos de fuentes múltiples:

Productos farmacéuticos de fuentes múltiples son productos farmacéuticamente equivalentes que pueden ser o no equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que son terapéuticamente equivalentes se consideran intercambiables.

b-FDA: Diferentes estados de EEUU poseen diferentes políticas a la hora de la Intercambiabilidad de medicamentos.

c-EMA: Establece Medicamentos No Sustituibles.(40)

d-ANMAT: “Programa de Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos” (41)

e-ANVISA prevé la vigilancia de la salud, establece medicamentos genéricos, prevé el uso de nombres genéricos en productos farmacéuticos y dispone otras medidas.(9, 42)

6. MARCO TEÓRICO

La legislación vigente establece que los estudios clínicos de BE entre IFAs, sustenta su intercambiabilidad una vez que está declarada la (BE) entre ambos.

Este cambio de paradigma está regulado por la creación del “Programa de Biodisponibilidad / Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos”.(41)

Sin embargo, desde su implementación los estudios de BE (1999) hasta mediados del año 2018, no establecían la consecuente intercambiabilidad, de hecho, los medicamentos de alto riesgo sanitario (ARS) son denominados “medicamentos no sustituibles” aunque hayan demostrado (BE) y se halla declarando la BE entre el PT y el PR.

Esto ha sido así también para la AEMPS, hasta que en 2019 se produjo el cambio mediante la derogación y nueva normativa. (La clasificación de medicamentos de Especial Control Médico se elimina tras la publicación del Real Decreto 717/2019, de 5 de diciembre. En ella se indica el procedimiento que debe seguirse para eliminar las siglas en los envases de los medicamentos afectados, las implicaciones relativas a la posible sustitución y los cambios legislativos que esta derogación conlleva).(43, 44)

En el caso de nuestro país, en los comienzos se decidió no utilizar la palabra intercambiabilidad, ya que la misma se utiliza en algunas agencias regulatorias de alta vigilancia para los medicamentos “genéricos” que cumplen con premisas específica, es decir, aquellos que cumplen con cuatro premisas:

1. El ingrediente farmacéutico activo (IFA) posee la patente vencida.
2. Se han realizado estudios clínicos de BE.

3. No posee marca, sino que debe ser denominado por su denominación común internacional (DCI).

4. Debe tener menos costo que el original (Accesibilidad del medicamento).

Debido a que estas condiciones no se daban todas en conjunto en la regulación de ANMAT, se decidió denominar “Producto bioequivalente” a aquel que demostró la bioequivalencia de acuerdo a normativa vigente habiendo llevado a cabo dicho estudio clínico.

Es importante mencionar además que la Ley 25.649 del año 2002 establece la obligatoriedad de prescribir todo medicamento por su denominación común internacional (por nombre genérico DCI) esta ley permite la sustitución condicionada, la cual implica que hay medicamentos que no debieran sustituirse, aunque tengan BE demostrada.

Si “se impone” condición de BE para realizar Intercambiabilidad estaría incumpliendo la Ley 25.649. (39)

IFAs No Intercambiables deben tener un especial cuidado del médico tratante (Inmunosupresores, isotretinoína, anticonvulsivantes-no sustituibles-, estrecho margen terapéutico) Para todos estos IFAs pequeños cambios en su BD podrían provocar niveles fuera de su ventana terapéutica.

Este trabajo no pretende profundizar sobre dicha definición ya que en nuestro país no existe la figura del medicamento genérico, por ello utilizaremos la denominación de Medicamento multifuente.(45)

Desde lo estrictamente metodológico, BE no puede establecer intercambiabilidad de medicamentos como muchos farmacéuticos, médicos, decisores de la industria farmacéutica, autoridades hospitalarias y usuarios están comenzando a decir a partir de la creación del

“Programa de BD/BE e Intercambiabilidad del medicamento”; esa es sólo una parte del proceso para establecer la intercambiabilidad del medicamento.

Es prioritario enfatizar que estos estudios de BE sólo se realizan en medicamentos de forma farmacéutica sólida oral de origen sintético y/o semisintético pudiendo estas ser AF o EF como se explicó anteriormente, y que estos sean de ARS.

¿Qué sucede entonces con las formas farmacéuticas que no realizan estos estudios? ¿Desde dónde se explica su intercambiabilidad? En la práctica clínica, incluso el mismo paciente puede intercambiar su medicamento sin saber si este ha realizado o no estudios de BE, en general, los pacientes desconocen estos estudios.

Por otro lado, existen medicamentos cuya forma farmacéutica no requiere BE, internacionalmente se acepta que existe un grupo de especialidades medicinales que son consideradas equivalentes, en atención a las características de su forma farmacéutica y/o vías de administración, entre ellas podemos destacar formas farmacéuticas inyectables, parenterales, gases, y otras más.

Según lo planteado hasta aquí, se visibiliza claramente que la intercambiabilidad de los medicamentos en un tratamiento dado no se sustenta en los estudios clínicos de BE cómo erróneamente se usa cotidianamente por profesionales de la salud y como la autoridad sanitaria establece en su “Programa de BD/BD e Intercambiabilidad de Medicamentos” (Disposición ANMAT N° 271/19).(41)

7. MATERIAL Y METODOLOGÍA

7.1 Localización

Esta investigación se realizó en la República Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires en el periodo comprendido entre el año 2021 a 2023.

7.2 Procedimiento

Para analizar los criterios que imponen las normativas, se decidió proceder a investigar los fundamentos científicos que avalan las mismas. Para ello, se realizó una revisión sistemática (RS), también conocida como meta síntesis, en conocimiento que la misma es una investigación clínica formal, en la cual las unidades de análisis son las publicaciones pertinentes halladas y que mediante un proceso estandarizado y sistemático aporta la síntesis de la experiencia en el tema seleccionado. Esta síntesis, se constituyó en una conclusión original propia del trabajo de la autora.

En la actualidad, frente a la profusión de publicaciones primarias, es relevante disponer de la síntesis de la experiencia acumulada, realizada de manera protocolizada y aceptada, tal como se efectúa en una RS permitiendo al lector interesado recabar el conocimiento mediante la lectura de ese solo documento (publicación secundaria).

En síntesis, se realizó una RS cualitativa de los fundamentos científicos que sostienen el concepto de bioequivalencia e intercambiabilidad y se investigó el grado de inclusión de esos criterios en las normativas adoptadas por las agencias de alta vigilancia sanitaria. Posteriormente, se cotejaron los criterios aplicados con los exigidos en la normativa nacional y se elaboró una propuesta de modificación que fortalezca a la misma.

La revisión se realizó mediante una búsqueda bibliográfica en las bases bibliográficas PUBMED y MEDLINE utilizando las palabras claves: “bioequivalencia” e “intercambiabilidad”.

De la bibliografía obtenida se seleccionaron solo los artículos que mostraron lineamientos actualizados y relevantes de las diferentes ARs, cuyo resumen se muestra en la Tabla 2 al final de esta tesis.

7.3 Análisis

Dadas las características del procedimiento de investigación que se realizó (RS cualitativa), donde las unidades de análisis son los requisitos establecidos por las diferentes

agencias regulatorias sobre los criterios de interés, no es procedente calcular un tamaño muestral ni la aplicación de medidas cuantitativas de resultados. Recordar que se define a la RS cualitativa como una manera de presentar la evidencia en forma descriptiva narrativa, no requiriendo análisis estadístico.

Se cumplieron las siguientes etapas de procesamiento y análisis:

- Análisis, revisión y síntesis de las evidencias halladas para determinar la sustitución o intercambiabilidad de medicamentos que declaran ser bioequivalentes.
- Identificación de los criterios normativos en el tema de las agencias regulatorias definidas como de Alta Vigilancia Sanitaria.
- Evaluación y revisión de los requerimientos farmacocinéticos exigidos por las agencias regulatorias en los estudios de bioequivalencia.

En base a la evidencia mejor fundamentada, se diagramó un cuadro que integra los requerimientos necesarios para cumplir los estudios de BE y para demostrar intercambiabilidad de medicamentos que se muestra en la Tabla 2 al final de este trabajo.

Se investigó si la normativa vigente en la República Argentina sobre el tema contempla la evidencia seleccionada.

Se elaboró en base a la evaluación del sustento científico que sostiene a los estudios clínicos de BD/BE y la intercambiabilidad de los medicamentos y se expusieron las diferencias existentes entre las normativas emitidas por las autoridades regulatorias de alta vigilancia sanitaria, con un análisis crítico e interpretación de documentos existentes.

8. RESULTADOS

Las diferencias y puntos en común de diseño del estudio de bioequivalencia para las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata en las diferentes ARs se observan en el Cuadro 2 del ANEXO.

La disponibilidad de productos multifuentes de calidad juega un papel cada vez más importante en la promoción del acceso a los medicamentos en todo el mundo y ayuda a abordar los crecientes costos de la atención médica.

Esto, sin embargo, ha llevado a presiones significativas sobre las autoridades reguladoras de medicamentos encargadas de la revisión y aprobación de estos productos.

Las ARs que compararemos en esta oportunidad son:

- 1-Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, Argentina),
- 2-Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, Brasil).
- 3-Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, México).
- 4-Comisión Europea/Agencia Europea de Medicamentos (EC/EMA, Unión Europea [UE]).
- 5-Health Canadá (HC).
- 6-Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA, Japón).
- 7-Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US FDA).
- 8-Organización Mundial de la Salud (OMS).

El propósito de un estudio de bioequivalencia es determinar si existe un efecto de formulación relevante que influya significativamente en la biodisponibilidad del producto de prueba en comparación con el producto de referencia. La bioequivalencia implica que se puede esperar que el producto de prueba sea terapéuticamente equivalente al producto de referencia cuando se administra a pacientes en las condiciones de uso especificadas.

Este estudio proporciona una recopilación exhaustiva de la información disponible en diferentes agencias reguladoras.

Se tomaron en cuenta los requisitos técnicos más relevantes en un estudio de bioequivalencia para comparar la postura de las diferentes agencias seleccionadas:

a) Diseño de estudios de bioequivalencia para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata. Esta información se obtuvo de los respectivos documentos de orientación regulatoria.(46)

Diseños de estudios cruzados y paralelos

Para todas las ARs, el uso de un diseño de estudio cruzado de dos períodos es el más común en el que a cada sujeto se le administran las formulaciones de prueba y de referencia y cada sujeto actúa como su propio control.

Otros puntos para considerar incluyen la estrategia para seleccionar ciertos diseños de estudio. Por ejemplo, el diseño **cruzado replicado** puede ser una estrategia cuando la variabilidad intra-sujeto es alta. En estos casos, las formulaciones de estudio se administran al mismo sujeto más de una vez y se requieren menos sujetos ya que se aumenta el número de observaciones.

Por otro lado, se puede considerar un diseño cruzado con un período con fármaco (es decir, lavado activo) entre formulaciones para estudios realizados en estado estacionario en pacientes en los que no sería ético interrumpir el tratamiento durante un período de lavado (lavado pasivo). En lugar de un período de lavado sin fármacos, los fármacos del estudio se administran durante un tiempo suficiente antes de la toma de muestras para permitir la eliminación de la formulación administrada anteriormente. Esta es una propuesta que se está evaluando actualmente, por la autoridad de Argentina, para el IFA clozapina administrada en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia refractaria en estado estacionario.

Aunque es poco frecuente en el caso de productos multifuentes, cuando se comparan más de dos formulaciones (p. ej., en estudios piloto para seleccionar las formulaciones para el estudio fundamental) o cuando se comparan formulaciones en condiciones variables (p. ej., para investigar el efecto de los alimentos en diferentes condiciones: ayuno vs alimentación baja en grasas vs alimentación alta en grasas), se pueden considerar más períodos y secuencias y luego, teniendo en cuenta los diseños paralelos, puede ser útil cuando

se estudian fármacos con vidas medias de eliminación muy largas o algunas formulaciones de depósito para evitar el período de lavado prolongado necesario en el caso de diseños cruzados, lo que aumentaría la probabilidad de abandonos. Sin embargo, cualquier desequilibrio entre los grupos puede causar diferencias que no están relacionadas con los tratamientos que se comparan, como pueden ser el estado metabólico, sexo, peso corporal o cualquier otra característica demográfica que pueda afectar la farmacocinética del fármaco en investigación y que pueda ser desconocida. En consecuencia, generalmente se recomienda un diseño cruzado incluso en el caso de largos períodos de lavado.

Estudios de dosis única y dosis múltiples

Se puede realizar un estudio de bioequivalencia administrando la misma dosis molar de cada producto, preferiblemente como una forma de dosificación unitaria. Para todas las ARs evaluadas, generalmente se prefiere un estudio de dosis única, ya que tiene una mayor sensibilidad para detectar diferencias en la velocidad y el grado de absorción entre las formulaciones de liberación inmediata.

Cuando los voluntarios sanos no toleran la concentración más alta, todas aceptan un estudio en pacientes con la concentración más alta en EE. UU., Argentina, Brasil y Canadá. La Unión Europea y la OMS prefieren un estudio que use una concentración intermedia tolerada en sujetos sanos en lugar de un estudio en pacientes. Japón y México, evaluarían el tema caso por caso. La exención de realizar estudios de bioequivalencia para cualquier concentración adicional estaría condicionada a las recomendaciones de cada jurisdicción.(47)

Cuando el producto de prueba no se puede administrar a voluntarios sanos en ninguna dosis terapéutica (o en la dosis recomendada) debido a problemas de seguridad, se consideran apropiados estudios de dosis múltiples en pacientes, por ejemplo, cuando el tratamiento del paciente no se puede interrumpir como sería necesario para un estudio de dosis única con un período de lavado.

Argentina estableció para los psicofármacos dosis menores en estos estudios farmacocinéticos, de manera tal que no se perjudique a los voluntarios participantes sanos.

Para los medicamentos capaces de inducir su propio metabolismo, por ejemplo, la carbamazepina, la población más sensible que puede participar en el estudio de bioequivalencia serían los pacientes que hacen uso del medicamento con regularidad.(48)

Tamaño de la muestra

Otro factor considerado en este trabajo es el número de sujetos que participarían en el estudio de bioequivalencia. El tamaño de la muestra debe proporcionar suficiente potencia estadística (al menos $\geq 80\%$) para permitir la demostración de bioequivalencia entre los productos analizados en función de los parámetros farmacocinéticos primarios (es decir, AUC y Cmax). En términos generales, un tamaño de muestra más grande producirá una mayor potencia y un resultado más preciso.

Brasil, Japón, México y EE. UU. recomiendan un cálculo para asegurar una potencia superior al 80 % mientras que Argentina, Canadá, la UE y la OMS no tienen tal requisito. A pesar de la falta de una potencia superior al 80%, todos los miembros recomiendan que todos los cálculos se basen en mantener el error Tipo I general en el 5% mediante el uso de intervalos de confianza del 90%.

Brasil requiere que el poder posterior al estudio sea de al menos el 80 % para confirmar la validez de la conclusión del estudio. Si la potencia posterior al estudio, que se calcula a partir de la estimación puntual de la prueba/comparador observado y la variabilidad intrasujeto, es inferior al 80%, entonces se requiere una prueba para detectar las diferencias entre las distribuciones marginales de las formulaciones de la prueba y del comparador (prueba F ajustada de Pitman-Morgan*). El poder insuficiente posterior al estudio podría deberse a una mayor variabilidad del producto de prueba en comparación con el comparador, lo que generaría preocupación con respecto a la conclusión de la bioequivalencia. En el caso

de que la variabilidad del producto de prueba no se considere estadísticamente diferente a la del comparador, se aceptará el estudio. Por otro lado, si esa variabilidad se considera estadísticamente diferente, esta prueba se considera fallida y el estudio sería rechazado. (49)

Todas las ARs, excepto Japón, aceptarían un estudio piloto iniciado sin un cálculo del tamaño de la muestra, siempre que se haya realizado con al menos 12 sujetos participantes.

En caso de que un sujeto se retire del estudio antes del primer período de dosificación, si así lo especifica el protocolo del estudio, Argentina, Brasil, Canadá, la UE, Japón, México, EE. UU. y la OMS permitirían el reclutamiento de sujetos adicionales para reemplazar a los sujetos sin dosis.

Cuando la tasa de abandono es superior a la esperada después del inicio del estudio, si así lo especifica el protocolo, Argentina, Brasil, Canadá, la UE, EE. UU. y la OMS permiten la inclusión de nuevos sujetos durante el estudio, pero sólo antes del bioanálisis de la muestra.

Los reguladores recomiendan que todos los sujetos que hayan completado un estudio según el protocolo se incluyan en el análisis estadístico.

Cuando falta o no existe información sobre la estimación propuesta de la varianza intrasujeto, es posible realizar un estudio de bioequivalencia por etapas para determinar primero la varianza intrasujeto. Argentina, Canadá, la UE, Japón, México, EE. UU. y la OMS permiten el uso de la varianza intrasujeto observada desde la primera etapa para determinar la muestra final. Por ejemplo, un diseño secuencial grupal y un diseño adaptativo permiten recopilar datos en etapas. Para ambos tipos de diseños, el error Tipo I general debe mantenerse en un 5% y el algoritmo debe definirse a priori en el protocolo. Por lo general, para el diseño de dos etapas más simple con un diseño secuencial de grupo y etapas de igual tamaño, el intervalo de confianza del 94,12% (o 95%) para la relación prueba/comparador de los parámetros farmacocinéticos primarios debe estar entre 80,00 y 125,00%. Estos enfoques

se pueden utilizar tanto para diseños cruzados como paralelos. Brasil y Japón, no han abordado la posibilidad de realizar un estudio de bioequivalencia por etapas.

*La prueba F ajustada de Pitman-Morgan es una herramienta estadística utilizada en estudios de bioequivalencia, que se lleva a cabo para comparar dos formulaciones de un mismo medicamento o fármaco. La estadística de prueba para la prueba F configurada de Pitman-Morgan se calcula de la siguiente manera: Su objetivo es determinar si las dos formulaciones son bioequivalentes, es decir, si producen efectos terapéuticos similares en el organismo.(50, 51)

La prueba F ajustada de Pitman-Morgan se basa en el análisis de la varianza (ANOVA) y compara las diferencias en la biodisponibilidad de los dos productos. La biodisponibilidad se refiere a la velocidad y extensión a la cual un medicamento o fármaco es absorbido y llega a la circulación sistémica para ejercer su efecto.

En el contexto de la prueba F instalada de Pitman-Morgan, se calcula una relación entre las varianzas intra-sujeto y entre-sujetos de las dos formulaciones del fármaco. Esta relación se compara con un valor crítico de la distribución F. Si la relación calculada es menor o igual al valor crítico, se concluye que las formulaciones son bioequivalentes. Por el contrario, si la relación calculada supera el valor crítico, se considera que las formulaciones no son bioequivalentes.(50, 51)

La prueba F ajustada de Pitman-Morgan es porque se tiene en cuenta la diferencia tanto intra-sujeto (variabilidad entre detección tomada al mismo individuo) como entre-sujetos (variabilidad entre diferentes individuos). Esto, la diferencia de otras pruebas de bioequivalencia que solo consideran la diferencia entre-sujetos. Al tener en cuenta ambas fuentes, esta prueba es más robusta y precisa en la evaluación de la bioequivalencia.

Es importante destacar que la prueba F ajustada de Pitman-Morgan es solo una de las pruebas estadísticas utilizadas en estudios de bioequivalencia. También existen otras pruebas,

como el método de los intervalos de confianza, que se utilizan de forma complementaria para llegar a conclusiones más sólidas sobre la bioequivalencia de dos formulaciones de un medicamento.

Condición de estudio (en ayunas o con alimentos)

Al realizar estudios de bioequivalencia, es importante considerar si la dosis del estudio debe administrarse en ayunas y/o con alimentos. Las ARs consideran los siguientes factores para determinar las condiciones relevantes bajo las cuales se debe realizar un solo estudio o más de un estudio: administración de la dosis indicada en la etiqueta del producto, farmacocinética (por ej., lineal frente a no lineal), un posible efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del fármaco, la seguridad de los participantes, la solubilidad del fármaco y la forma farmacéutica. La justificación para definir los estudios necesarios en ayunas o con alimentos para demostrar la bioequivalencia varía entre las ARs.

Con la excepción de Japón y los EE. UU., cuando en la etiqueta del producto se indica que un medicamento debe administrarse solo en condiciones de ayuno o solo con alimentos, se requerirá un estudio de bioequivalencia bajo la condición indicada para la mayoría de las ARs. Consultar Tabla 2 incluida en el Anexo.

EE. UU. recomienda la realización de estudios tanto en ayunas como con alimentos, a menos que existan dudas sobre la seguridad de los participantes en el estado no recomendado. En Japón, el estudio de bioequivalencia debe realizarse en ayunas, incluso si se recomienda tomar el producto de comparación con alimentos, si el estudio es seguro para los participantes y las concentraciones son medibles.

Cuando el producto de comparación se puede tomar en ayunas o con alimentos, la mayoría de las ARs recomiendan solo un estudio en ayunas. México acepta un estudio en ayunas o con alimentos. En los EE. UU. se recomiendan estudios tanto en ayunas como con alimentos.

Brasil también requeriría estudios tanto en ayunas como con alimentos si se sabe que la biodisponibilidad de un medicamento se ve afectada por los alimentos y existe incertidumbre sobre si el efecto de los alimentos es clínicamente significativo. Por ejemplo, el prospecto de la buspirona indica que el producto se puede tomar con o sin alimentos; sin embargo, los alimentos aumentan significativamente la biodisponibilidad de la buspirona, y a su vez se desconoce la importancia clínica del aumento. De manera similar, aunque no se establece en la Guía de la EMA sobre la investigación de la bioequivalencia, algunas guías de bioequivalencia específicas del producto en la UE requieren estudios tanto en ayunas como con alimentos cuando el producto de comparación se puede tomar en ayunas o con alimentos, pero el paciente tiene que elegir uno de estos dos métodos de administración y siempre tomar el medicamento de la misma manera. El fundamento es que las diferencias de biodisponibilidad entre el estado en ayunas y con alimentos son clínicamente relevantes y es necesario confirmar la bioequivalencia en ambas condiciones (52-54)

En Canadá, se requieren estudios en ayunas y con alimentos para medicamentos de dosis crítica (es decir, medicamentos en los que diferencias comparativamente pequeñas en la dosis o la concentración dan como resultado fallas terapéuticas graves dependientes de la dosis y la concentración y/o reacciones adversas graves al medicamento), medicamentos con farmacocinética no lineal debido a la solubilidad limitada y las formulaciones de dispersión sólida. (35, 55, 56)

La UE, Japón, y la OMS exigen estudios de estado tanto en ayunas como con alimentos para productos con características de formulación específicas y tecnología compleja involucrada (por ejemplo, micro emulsiones, nanopartículas, dispersiones sólidas) cuando estos se administran en ayunas o con alimentos. De manera similar, se requieren estudios tanto en ayunas como con alimentos para productos en los que se sabe que la empresa innovadora probó diferentes tecnologías de fabricación durante el desarrollo farmacéutico y estas exhibieron diferentes efectos alimentarios, incluso si la tecnología seleccionada para el producto que se comercializará no es complejo (p. ej., micronización).

Argentina y México, no requieren un estudio tanto en ayunas como con alimentos para una forma de dosificación de liberación inmediata con características de formulación específicas o para formulaciones complejas donde es probable una diferencia en el efecto de los alimentos.

Dado que la comida previa a la dosis puede afectar la absorción del fármaco, la alimentación que se proporciona a los participantes del estudio debe estar estandarizada y el horario de ingesta debe controlarse estrictamente para todas las ARs. A menos que se indique un tipo diferente de comida o dieta en las instrucciones de dosificación del producto de comparación, generalmente se emplea una comida rica en grasas y calorías para garantizar la máxima perturbación de la biodisponibilidad sistémica del fármaco del producto farmacéutico. El contenido calórico de la comida y la distribución de las calorías entre carbohidratos, grasas y proteínas se define en las disposiciones vigentes en Argentina, Canadá, la UE, Japón, México, EE. UU. y la OMS, pero no definido en los documentos de orientación de Brasil.(57)

Selección de participantes

Para todas las ARs, se espera que los estudios de bioequivalencia se realicen con sujetos sanos para minimizar el riesgo para los sujetos del estudio y para reducir la variabilidad inter e intrasujeto no atribuible al medicamento en sí. Además, los sujetos sanos son más fáciles de reclutar y generalmente no requieren atención médica especializada. Hay situaciones en las que un perfil de seguridad del fármaco impide la administración a sujetos sanos, por lo que puede ser necesario un estudio de bioequivalencia en los pacientes. La responsabilidad de aprobar la realización propuesta de un estudio de bioequivalencia, incluida la aceptabilidad ética de utilizar sujetos sanos, es, en su mayor parte, función de un comité de ética de la investigación, por lo que el uso de pacientes generalmente implica un estudio en estado estacionario como se mencionó anteriormente para el IFA Clozapina y la futura normativa en Argentina.

Como se describe en la sección Estudios de dosis única y dosis múltiples, cuando la concentración más alta no se tolera en voluntarios sanos, algunas ARs pueden preferir realizar el estudio de bioequivalencia usando una concentración intermedia en sujetos sanos en lugar de un estudio en pacientes que usan la concentración más alta. Si se solicitan bioexenciones de concentración adicionales, la concentración que se utilizará puede variar entre las ARs.(47, 58)

En un estudio de bioequivalencia en el que el producto está destinado al tratamiento de un solo sexo (p. ej., anticonceptivos orales), Brasil, Japón y EE. UU. recomiendan que este se realice en sujetos del mismo sexo para los que se pretende el uso del medicamento. Para Canadá, la UE, México, los estudios realizados con el género correspondiente no son obligatorios, sin embargo, en México requerirán una justificación en el protocolo de estudio con respecto a las diferencias farmacocinéticas, aspectos éticos, etc., si se selecciona un género específico. Argentina y la OMS no abordan este aspecto en sus documentos de orientación.

Para un producto destinado al tratamiento de la población general (p. ej., antibióticos), los estudios de bioequivalencia deben realizarse con sujetos de ambos sexos para México y EE. UU. Para Argentina, Canadá, la UE, Japón, Brasil y la OMS, aceptarían estudios realizados con sujetos del mismo sexo incluso cuando pueda haber diferencias de biodisponibilidad entre sexos.

En el caso de las sustancias endógenas, donde ya existe una cantidad del analito a medir en el cuerpo humano, realizar el estudio de bioequivalencia en un sexo donde se observa un nivel más bajo de la sustancia endógena disminuiría el impacto de las sustancias en el efecto de la formulación determinado en el estudio de bioequivalencia. Aunque no está definido en todos los documentos de orientación relevantes, este enfoque se consideraría apropiado en todas las ARs.

Algunos productos están destinados al tratamiento de un estado patológico en un grupo de edad específico, por ejemplo, los productos para la demencia que se suelen administrar para tratar a personas mayores. Argentina, Brasil, Canadá, la UE, Japón, México y la OMS no requieren estudios en el grupo de edad indicado, mientras que EE. UU. recomiendan que el diseño del estudio incluya tantos sujetos como sea posible del grupo de edad previsto.

Durante la realización de un estudio de bioequivalencia, pueden ocurrir eventos adversos como náuseas, vómitos o hipotensión. Cuando se indica en el protocolo del estudio, Argentina, Brasil, Canadá, la UE, México, EE. UU. y la OMS, aceptan la administración concomitante de medicamentos para prevenir los eventos adversos previstos, por ejemplo: cuando se prueba la bioequivalencia entre formulaciones de opioides, se administra naloxona concomitantemente para prevenir eventos adversos como náuseas y vómitos. Japón evalúa la situación caso por caso, pero también requieren que la administración de la medicación concomitante se establezca a priori en el protocolo del estudio.

Durante el reclutamiento de voluntarios para participar en un estudio de bioequivalencia, para minimizar las variables que podrían interferir con el efecto de la formulación, es necesario un examen médico de los sujetos potenciales para garantizar que los sujetos estén sanos y cumplan con los requisitos específicos del protocolo. Argentina, Canadá, la UE, Japón, México, EE. UU. y la OMS, afirman que el examen médico está determinado por el protocolo y debe incluir el historial médico y los resultados de las pruebas de rutina de las funciones hepática, renal y hematológica, incluidos los parámetros específicos relacionados con el medicamento, mientras que un conjunto mínimo de investigaciones médicas es obligatorio, independientemente del contenido del protocolo, para Brasil. EE. UU. también ha publicado algunos borradores de documentos de orientación específicos del producto que describen recomendaciones de exámenes médicos adicionales para estudios que involucran ciertos medicamentos, como cobicistat, divalproex sódico, ditosilato de lapatinib, baricitinib y valsartán.(59-61)

Aunque el investigador debe seguir estrictamente el protocolo del estudio y sus criterios de inclusión y exclusión, es posible que los resultados del examen de laboratorio médico de los voluntarios no cumplan necesariamente con los rangos normales establecidos. Cuando los resultados de los exámenes de laboratorio no cumplen con los valores normales establecidos, en Argentina, Canadá, la UE y México, el investigador principal evalúa la importancia clínica y/u opinión médica adicional.

Para los EE. UU. y la OMS, estos temas no deben incluirse, excepto en casos excepcionales. Brasil y Japón evalúan la situación caso por caso.

Criterios de bioequivalencia

La bioequivalencia se determina comparando los parámetros farmacocinéticos primarios obtenidos de cada una de las formulaciones que reflejan la velocidad y el grado de absorción. Como los parámetros farmacocinéticos son generalmente proporcionales a la cantidad de fármaco contenida en cada una de las formulaciones probadas, todas las ARs recomiendan que el contenido de fármaco, medido de los lotes de prueba del bioestudio y del producto de comparación, esté dentro del 5% de diferencia entre sí. Cuando no se puede lograr una diferencia máxima del 5%, Canadá, la UE y la OMS aceptan una corrección de potencia si está predefinida y justificada en el protocolo. Canadá también exige que el análisis de potencia documentado en los certificados de análisis se realice dentro de los seis meses anteriores al inicio del estudio.

Los parámetros más comunes utilizados para demostrar la bioequivalencia son el área bajo la curva de concentración en sangre versus tiempo (AUC), que indica el grado de absorción/exposición, y la concentración máxima en sangre (C_{max}), que está relacionada con la tasa de absorción / máxima exposición y seguridad del fármaco. Según la jurisdicción, para la determinación de la bioequivalencia se utilizan AUC hasta la última concentración cuantificable (AUC 0-t) sola o AUC 0-t y AUC extrapoladas hasta el infinito (AUC 0-∞). El parámetro AUC 0-t se calcula utilizando una regla trapezoidal no compartimental (lineal o

logarítmica lineal) desde el tiempo cero hasta el tiempo “t”, donde “t” es el tiempo de la última concentración cuantificable de fármaco determinada experimentalmente. El parámetro AUC 0- ∞ se calcula de manera similar con la excepción de que el área bajo la curva desde la última concentración cuantificable hasta el infinito se extrapola utilizando la constante de tasa de disposición terminal (k_{el}) como C_t / k_{el} , donde C_t es la última concentración medible.

Argentina, Brasil, Canadá, la UE, Japón, México y la OMS requieren AUC 0-t como parámetro AUC relevante para concluir bioequivalencia, EE. UU. también recomienda AUC 0- ∞ . El intervalo de confianza del 90% para AUC 0-t (o AUC 0-t y AUC 0- ∞) debe estar dentro de los rangos de aceptación de 80 a 125% para Argentina, 80,0 a 125,0% para Canadá y 80,00 a 125,00% para el resto de las ARs.

C_{max} media relativa de la prueba al producto de comparación debe estar entre el 80 y el 125% para Argentina y entre el 80,00% y el 125,00% inclusive para las demás ARs para determinar la bioequivalencia, excepto Canadá. Canadá no exige un intervalo de confianza del 90% para la C_{max} , sino que la media relativa de la C_{max} de la prueba con respecto al producto de comparación (es decir, la estimación puntual) debe estar entre el 80,0% y el 125,0% inclusive.

Japón concluye la bioequivalencia considerando también el número de participantes en el estudio y las tasas de disolución de los productos de prueba y de comparación si los intervalos de confianza para AUC 0-t y C_{max} no se encuentran dentro del rango de aceptación de 80,00 a 125,00%. Un segundo criterio de aceptación requiere que la relación media geométrica para C_{max} y AUC 0-t esté entre 90,00 y 111,11% si el número de participantes es mayor o igual a 20 y las velocidades de disolución de los productos comparados deben ser similares en múltiples medios de disolución. Si el número de participantes es inferior a 20 sujetos o las tasas de disolución de los productos no son similares, no se puede aplicar el segundo criterio.

Cuando se realizan estudios de dosis múltiples para formulaciones de liberación inmediata, el área bajo la curva de concentración versus tiempo en estado estacionario durante el intervalo de dosificación (AUC 0-tau) y la C_{max} en estado estacionario (C_{max,ss}) se utilizan para la determinación de bioequivalencia en Argentina, Brasil, la UE, Japón, México, EE. UU. y la OMS, de manera que el intervalo de confianza del 90% de AUC 0-tau y C_{max} debe estar entre 80,00 y 125,00% inclusive. Para los productos de liberación inmediata, la forma de la parte descendente de la curva concentración-tiempo depende únicamente de la tasa de eliminación (k_e) del fármaco y no de la tasa de absorción (k_a) de la forma de dosificación. Por lo tanto, C_{tau}, que se usa para evaluar el impacto de la tasa de absorción (k_a) en la forma de la curva en el producto de liberación prolongada, no necesita compararse con el producto de liberación inmediata en estos participantes de la encuesta. Sin embargo, en fármacos con cinética flip-flop (eliminación limitada por tasa de absorción) donde $k_a < k_e$, la forma de la curva depende del producto farmacológico. Para Canadá, la determinación de bioequivalencia se basa en AUC 0-tau, C_{max,ss} y la concentración mínima en estado estacionario (C_{min,ss}) donde el intervalo de confianza del 90% para AUC 0-tau debe estar entre 80,0 y 125,0% inclusive, la media relativa de C_{max,ss} y C_{min,ss} debe estar entre 80,0 y 125,0 % inclusive.

Para los medicamentos que se sabe que muestran una alta variabilidad [coeficiente de variación (CV) dentro del sujeto > 30%], algunas ARs pueden permitir la ampliación del rango de aceptación de los intervalos de confianza del 90% en función del CV del producto de comparación. Es importante tener en cuenta que la variabilidad del comparador debe obtenerse en el estudio de BE donde se está ampliando el rango de aceptación (dosificando réplicas del producto de comparación) y no de la literatura o un estudio previo. Argentina, Brasil, la UE, México, pueden permitir que se amplíe el rango de aceptación del intervalo de confianza solo para C_{max}, si se demuestra que estas mayores diferencias de C_{max} no tienen relevancia clínica.

Para medicamentos con un índice terapéutico estrecho o considerados como medicamentos de dosis crítica (Canadá), el rango de aceptación para los intervalos de

confianza del 90% para el AUC se reduce de 80,00 a 125,00% a 90,00 a 111,11% en la UE, y la OMS, y del 90,0 al 112,0% para Canadá. El intervalo de confianza del 90% para Cmax se reduce caso por caso en función de la relevancia clínica de Cmax en una magnitud similar para los mismos países con la excepción de Canadá. Por ejemplo, en la UE el rango de aceptación de la Cmax de la ciclosporina se estrecha, pero no el del tacrolimus. En Canadá, el intervalo de confianza del 90% se calcula para Cmax y debe estar entre 80,0 y 125,0% inclusive.

En los EE. UU., los estudios para medicamentos con un índice terapéutico estrecho deben ser un diseño cruzado de 4 vías completamente replicado para escalar el límite de bioequivalencia a la variabilidad del producto de referencia y para comparar simultáneamente la media y dentro del sujeto, variabilidad de los productos de prueba y de referencia tal como se presenta en el Proyecto de orientación sobre la warfarina sódica. El producto de prueba debe pasar los límites con y sin escala de 80,00-125,00%.(62)

En México se considera un fármaco de índice terapéutico estrecho cuando la relación entre la dosis letal mediana (DL50) y la dosis efectiva mediana (DE50) es menor a 2 y los medicamentos de dosis crítica se definen como aquellos en los que pequeñas diferencias de dosis o concentración en el cuerpo, conducen a fallas terapéuticas graves o reacciones adversas graves. Por lo tanto, para medicamentos con un índice terapéutico estrecho, los intervalos de confianza del 90% para el AUC deben estar entre el 90,00 y el 111,11% y para la Cmax, los intervalos de confianza del 90% deben estar entre el 80,00 y el 125,00%, mientras que, para los medicamentos de dosis crítica, el intervalo de confianza del 90% para AUC y Cmax deben estar entre 80,00 y 125,00 %.

Otros aspectos considerados en los estudios de bioequivalencia

Fármacos de vida media prolongada

Para los medicamentos de vida media prolongada, todas las ARs acuerdan que, para los productos de liberación inmediata, el cronograma de recolección de muestras puede detenerse a las 72 horas para generar un AUC truncado (es decir, AUC 0-72) suponiendo que la absorción será completa en la mayoría de los casos sujetos en 72 horas. Como resultado, Argentina, Brasil, Canadá, la UE, Japón, México y la OMS aceptarían un cronograma de recolección de muestras de al menos 72 horas.

Sin embargo, EE. UU. permite que se produzca el truncamiento en un tiempo inferior a las 72 horas. En este caso, es necesario que el tiempo de truncamiento abarque la fase de absorción completa.

Con respecto a una situación hipotética para un estudio truncado a las 72 horas, donde no se recolectaron algunas muestras a las 72 horas, los EE. UU. considerarían la "t" (como en AUC 0-t) como el momento en que se realizó la última recolección. Canadá y el Programa de Precalificación de la OMS considerarían el tema solo para el cálculo de C_{max} y no para la determinación de AUC 0-72 y Argentina, Brasil, la UE, Japón y México tratarían este tema caso por caso.

ABC parcial

Para los medicamentos en los que el inicio de la acción es importante para el efecto terapéutico (p. ej., analgésicos para el alivio rápido del dolor), algunos reguladores pueden tener parámetros adicionales para concluir la bioequivalencia. Algunas ARs consideran que las AUC parciales son importantes ya que podrían estar estrechamente relacionadas con el inicio del efecto clínico de la formulación. Canadá y EE. UU. informaron que podría ser necesaria una evaluación parcial del AUC. Argentina, Brasil, la UE, Japón, México y la OMS no tienen requisitos de AUC parcial para productos de liberación inmediata. La UE y la OMS señalaron que, si las diferencias en el tiempo requerido para la manifestación del efecto del fármaco pudieran afectar su utilidad clínica, se utiliza T_{max} como parámetro para la evaluación de la bioequivalencia.

En la UE, la mediana y el rango de T_{max} se evalúan visualmente. Aunque no se ha definido un criterio, se espera que T_{max} ocurra en el mismo tiempo de muestreo para prueba y referencia o en tiempos de muestreo adyacentes (o en tiempos de muestreo que se consideren similares) ya que un ligero desequilibrio puede causar que el valor de la mediana cambie entre dos tiempos de muestreo adyacentes (p. ej., si T_{max} en un producto es de 30 min. en 10 sujetos y de 45 min. en 9 sujetos, la mediana es de 30 min., y si en el otro producto T_{max} ocurre a los 30 min. en 9 sujetos y a los 45 min. en 10 sujetos, la mediana es de 45 min. Por lo tanto, una diferencia en un solo sujeto entre dos puntos adyacentes puede cambiar el valor de la mediana).

Canadá requiere un parámetro adicional de modo que el área media relativa bajo la curva hasta el momento de la concentración máxima del producto de comparación (AUC Ref T_{max}) de la formulación de prueba a comparación debe estar entre 80,0 y 125,0% inclusive. La relación AUC Ref T_{max} para cada sujeto debe calcularse utilizando los valores de los productos de prueba y de comparación obtenidos con ese sujeto, y no utilizando un valor central (media o mediana) para el producto de comparación.(63)

Para aquellos reguladores cuyos estudios deban realizarse con AUC parcial, Japón y EE. UU. han definido el intervalo de confianza del 90% entre 80,00 y 125,00%. EE. UU. también indicó la posibilidad de realizar un cálculo de bioequivalencia a escala para el AUC parcial en el caso de fármacos muy variables (CV >30%).

Valores atípicos u outliers

Durante la realización de estudios de bioequivalencia, es posible obtener valores de concentración plasmática atípicos en relación con los demás valores del estudio. Si bien la exclusión de datos atípicos basada en otros datos del mismo estudio puede parecer adecuada,

esta exclusión no se recomienda ya que puede interpretarse como un intento de modificar el conjunto de datos para alcanzar el objetivo del estudio (es decir, mostrar bioequivalencia).

Argentina, Brasil, la UE, Japón, EE. UU. y la OMS no permiten la exclusión de datos aberrantes de sujetos después de completar el estudio, mientras que Canadá consideraría valores atípicos basados en una evaluación estadística. Para Canadá, se debe utilizar una prueba simple de valores atípicos (p. ej., un residuo estudentizado mayor que 3) para justificar la exclusión de valores atípicos de un estudio. Además, el valor atípico debe estar fuera del rango de todos los valores de AUC y Cmax, independientemente de la formulación. Canadá no permitiría que más del 5% de los sujetos se consideren atípicos y se excluyan del estudio, a menos que haya 20 sujetos o menos, en cuyo caso solo se puede eliminar un sujeto.

En México no es posible eliminar datos aberrantes con base únicamente en una evaluación estadística, sino que es necesario investigar las posibles causas de la aparición de uno o más valores extremos, es decir, también se debe contar con evidencia científica que justifique la eliminación de valores atípicos. Brasil, la UE, EE. UU. y la OMS especifican que la exclusión de datos por razones estadísticas o farmacocinéticas únicamente no es aceptable, sin embargo, si se identificaron los resultados atípicos (p. ej., vómitos, diarrea poco después de la administración del medicamento del estudio), y si los motivos de la exclusión y el procedimiento para su identificación se describieron en el protocolo del estudio y se cumplieron, su exclusión sería aceptable.

Puede ser posible verificar algunas concentraciones anómalas mediante el nuevo análisis de la muestra, pero este nuevo análisis solo es aceptable en el caso de muestras previas a la dosis con concentraciones medibles para determinar si se debe a una contaminación cruzada o si es un remanente real de una administración anterior. El reanálisis de una muestra cuya concentración se considera no confiable debido a la observación de una concentración que no coincide con el perfil farmacocinético (es decir, reanálisis por razones farmacocinéticas) no es aceptable en Argentina, Brasil, Canadá, la UE, Japón, México, EE. UU. y la OMS.

Como se describió, los estudios de diseño replicado para medicamentos altamente variables permiten ampliar el rango de aceptación o escalar los criterios de aceptación de bioequivalencia promedio en función de la variabilidad intra-sujeto observada del producto de comparación. La identificación de valores atípicos en tales estudios sería entonces importante dado que los valores atípicos pueden inflar la estimación de la variabilidad y los rangos de los intervalos de confianza. (64)

9. DISCUSIÓN

Este trabajo mostró que, si bien las recomendaciones para realizar y los criterios aceptables para los estudios de bioequivalencia son diversos entre las diferentes ARs comparadas, existen muchos puntos en común y agrupaciones. Todas las ARs prefieren el diseño cruzado de dosis única en sujetos sanos, un tamaño de muestra de más de 12 sujetos en el estudio utilizado para respaldar la aplicación y los datos del fármaco original en lugar de los datos del metabolito siempre que sea posible. La mayor divergencia se observó en las condiciones de estudio (estudios en ayunas o con alimentación), los criterios de aceptación de BE para fármacos muy variables y fármacos de índice terapéutico estrecho y el manejo de fármacos con un inicio rápido de la acción terapéutica.

Estudios con alimentos vs en ayunas

Las recomendaciones para demostrar la bioequivalencia con respecto a la ingesta de alimentos es un tema complejo. Estados Unidos y Japón tienen enfoques relativamente sencillos. Por el contrario, otras ARs incluida la UE, definen estos requisitos caso por caso para reducir el número de estudios cuando sea posible.

Como se indicó anteriormente, se refieren a la condición de dosificación estipulada en el prospecto del producto de comparación para determinar si se recomienda un estudio en ayunas o con alimentos. Sin embargo, se hacen excepciones a esta regla si la condición de comida recomendada para el producto de comparación se basa únicamente en cuestiones de

tolerabilidad (suponiendo que esto dependa del fármaco y no de la formulación), o cuando existan efectos de formulación complejos que puedan afectar la biodisponibilidad del fármaco.

Este último caso suele ser más desafiante para los reguladores y la industria debido a problemas de confidencialidad relacionados con la formulación innovadora, por ejemplo, tecnologías de fabricación patentadas (como microemulsiones) o características específicas de la formulación (por ejemplo, micronización). Los reguladores pueden solicitar estudios con alimentos, ya que es posible que muestren la bioequivalencia en ayunas y no garanticen la bioequivalencia con alimentos. Sin embargo, el motivo de esta recomendación puede no ser evidente para las empresas de productos multifuentes cuando parece haber una falta de efecto alimentario para el producto de comparación.

Algunas agencias manejan este problema con guías específicas del producto. Por ejemplo, los productos de comparación para sirolimus y everolimus (comprimidos, ya sea intactos o como suspensión o comprimidos dispersables) deben tomarse con o sin alimentos de acuerdo con la etiqueta europea. Dado que se sabe que la formulación específica (p. ej., tamaño de partícula y excipientes) es crítica para el desempeño de la formulación en condiciones de alimentación, no se puede suponer que el impacto de los alimentos será el mismo independientemente de la formulación.(53, 54) Por ejemplo, complejos incluyen rivaroxabán y dasatinib.(65) Se podría renunciar al estudio adicional si se emplea la misma tecnología y excipientes similares para el producto multifuente que para el producto de comparación, siempre que los fabricantes dispongan de suficiente información sobre estos aspectos. Por ejemplo, en el caso del tadalafilo, es posible renunciar al estudio de bioequivalencia en estado posprandial si se demuestra que la composición del excipiente y el método de fabricación son similares a los del producto de comparación.

Existe una idea errónea potencial acerca de recomendar estudios tanto en ayunas como con alimentos solo si hay evidencia de un efecto alimentario dependiente del producto con el producto de comparación. La información sobre los efectos alimentarios dependientes del

producto no se investiga ampliamente, por lo tanto, la falta de evidencia que demuestre un efecto alimentario con el producto de comparación no significa necesariamente que no haya un efecto alimentario con el producto de prueba propuesto. La bioequivalencia realizada en condiciones de alimentación no se recomienda o la mayoría de las ARs pueden omitirla, pero si hubiera una recomendación armonizada para realizar estudios de bioequivalencia en condiciones de alimentación, habría datos suficientes para dilucidar si el efecto de los alimentos no solo depende de la sustancia activa sino también dependiente del producto.

Fármacos de alta variabilidad

También hay un desacuerdo notable en la forma en que se evalúan los fármacos altamente variables, donde difieren tanto los parámetros de escala como los métodos estadísticos. En EE.UU. se escala la bioequivalencia media, mientras que el resto de las ARs permiten ampliar los límites de aceptación. La bioequivalencia media escalada podría considerarse estadísticamente adecuada, ya que los límites no se convierten en una variable aleatoria, mientras que ampliar los límites podría considerarse más sencillo de usar y comprender. Algunas ARs todavía usan un rango de aceptación ampliado, pero fijo, que trata a todos los medicamentos altamente variables de la misma manera. Por lo tanto, la armonización será compleja en este campo. Se observa una situación similar con el rango de aceptación de los medicamentos de índice terapéutico estrecho o de dosis crítica, donde EE. UU. reduce la bioequivalencia promedio y compara la variabilidad de los productos entre sujetos, mientras que los otros participantes de la encuesta usan un rango de aceptación fijo (más estrecho) independiente de la variabilidad intra-sujeto.

pH gástrico

En Japón, si los datos de disolución in vitro de los productos de prueba y de referencia mostraron diferencias significativas específicas a un pH de alrededor de 6,8 o entre pH 3,0 y 6,8 para productos que contienen medicamentos básicos, los sujetos con acidez gástrica baja (sujetos aclorhídricos) deben emplearse en el estudio de bioequivalencia. Esto se debe a que el porcentaje de japoneses con baja acidez gástrica es mayor que el de las personas de la UE

y los EE. UU. La primera prioridad es realizar un estudio BE que inscriba sujetos con baja acidez gástrica. También se considera apropiado realizar el estudio con voluntarios adultos sanos mediante la administración conjunta de reductores del ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones). Se ha establecido un paralelo con los requisitos para estudios con inhibidores de la bomba de protones en la UE, además de estudios en ayunas, para fármacos con alta solubilidad a pH ácido, pero baja solubilidad a pH más neutro. Esto tiene como objetivo demostrar que los productos son bioequivalentes no solo en las condiciones ácidas del estómago, sino también en los casos en que el pH del estómago no es tan ácido. Este estudio adicional ha sido requerido para aquellos fármacos donde la ingesta concomitante con inhibidores de la bomba de protones es frecuente (p. ej. dabigatrán etexilato cápsulas duras). (66) En el caso de prasugrel se requiere el estudio bajo pH gástrico aumentado si se cambia la sal o la base se usa en lugar del clorhidrato empleado en el producto de comparación, porque las diferentes sales y bases exhiben diferente solubilidad dependiente del pH. Este aumento del pH se puede obtener con un estudio alimentado o un estudio con tratamiento previo con inhibidor de la bomba de protones (p. ej., lansoprazol 40 mg pajar por 4 días). (67)

Vida media prolongada

En el caso de fármacos con vidas medias prolongadas, es necesario armonizar el enfoque a seguir cuando no se dispone de la muestra a las 72 horas. La imputación de ese valor no parece ser coherente con el uso de datos independientes del modelo, que se emplea con la regla trapezoidal para la estimación de AUC. La exclusión de esos sujetos afecta el poder del estudio, lo que puede ser crítico si se pierde la muestra de 72 horas en varios casos. Por otro lado, la combinación de AUC 0-t en un periodo y AUC 0-72h en otro periodo infla artificialmente la variabilidad intrasujeto y mucho más que en fármacos con vidas medias cortas cuando la diferencia de AUC no es tan grande entre puntos de tiempo de truncamiento adyacentes. Otra posibilidad sería aceptar lo que el patrocinador predefina en el protocolo ya que tal decisión puede determinar el éxito o el fracaso del estudio. Por supuesto, el truncamiento de AUC en momentos posteriores a las 72 horas es aceptable, pero sería

necesario acordar si un truncamiento anterior (por ejemplo, 48 horas) también podría ser aceptable.

Criterios de aceptación

El rango de aceptación de bioequivalencia convencional difiere solo en Canadá, donde solo se emplea una unidad decimal y ninguna, respectivamente. Lo que es más importante, en Canadá, C_{max} no se evalúa en función de intervalos de confianza del 90% para la prueba de relación/comparador, sino en función de la estimación puntual de esa relación. Es importante resaltar que la probabilidad de ubicar el valor verdadero en todos los puntos del intervalo de confianza es la misma. Se emplea un enfoque similar en Japón, donde un estudio de bioequivalencia que no cumple con los criterios de aceptación basados en el intervalo de confianza del 90% puede aprobarse en función de la estimación puntual si los perfiles de disolución son similares, el tamaño de la muestra es de al menos 20 y la estimación puntual está dentro de $\pm 10\%$ (es decir, 90,00 - 111,11%). En este caso, es interesante notar que la demostración de bioequivalencia con un estudio piloto de 12 sujetos no es aceptable, pero un estudio definido como fundamental y con más de 20 sujetos y el IC del 90% fuera del rango de aceptación convencional 80.00-125.00% es aceptable si los perfiles de disolución, que pueden no ser predictivos in vivo especialmente para el fármaco BCS clase II/IV, se concluyen como similares. Los estudios para productos con variabilidad normal (p. ej., 26 %) necesitan $24 + 2$ sujetos, suponiendo que no haya diferencias entre la prueba y el comparador. En consecuencia, sería aprobable una estimación puntual del 110,72% con un IC del 90% de 98,0 a 125,1%, aunque este medicamento no presenta una gran variabilidad.

Datos atípicos u outliers

La mayoría de las ARs no permiten que se excluyan los datos atípicos. Sin embargo, se considera útil una investigación del impacto de los valores atípicos en la conclusión de BE (es decir, un análisis de sensibilidad) porque los valores atípicos también pueden contribuir a favor de la bioequivalencia cuando los productos no son bioequivalentes. Permitir la

exclusión de valores atípicos basados simplemente en una prueba estadística (sin una investigación) también es cuestionable.

10. CONCLUSIÓN

Los estudios de bioequivalencia son la principal herramienta para comparar la biodisponibilidad de dos medicamentos que contienen el mismo principio activo y así establecer su sustitución por parte del médico tratante. Las recomendaciones para realizar estos estudios entre las diferentes ARs para productos de liberación inmediata están más armonizadas en algunos casos (p. ej., dosis única/múltiple y tamaño de muestra) y en otros menos (p. ej., condiciones de ayuno/alimentación y pAUC). Sin embargo, considerando las recomendaciones para la aprobación de estudios, se han identificado diferentes enfoques:

- 1- Entender la diferencia entre un producto bioequivalente y un producto intercambiable.
- 2- Conocer los requisitos necesarios para que un producto sea considerado bioequivalente.
- 3- Comprender las implicaciones de la intercambiabilidad de medicamentos.

Los medicamentos bioequivalentes son aquellos que han demostrado ser equivalentes en términos de biodisponibilidad, eficacia y seguridad a un medicamento de referencia. Esto significa que, cuando se administran en la misma dosis, proporcionan la misma cantidad de principio activo en el torrente sanguíneo del paciente.

Los medicamentos intercambiables son aquellos que, además de ser bioequivalentes, han demostrado ser clínicamente intercambiables. Esto significa que pueden ser sustituidos por el medicamento de referencia sin que se produzcan cambios significativos en la eficacia o seguridad del tratamiento.

Cada laboratorio tiene su propio nivel de calidad y sus procedimientos de control.

Para que un producto sea considerado bioequivalente, debe cumplir los siguientes requisitos:

- Tener el mismo principio activo y la misma dosis que el medicamento de referencia.
- Ser fabricado con los mismos estándares de calidad que el medicamento de referencia.
- Demostrar que la cantidad de principio activo que se libera en el torrente sanguíneo es equivalente a la del medicamento de referencia.

Implicaciones de la intercambiabilidad de medicamentos:

La intercambiabilidad de medicamentos puede tener una serie de implicaciones positivas, entre ellas:

Ahorro de costes: Los medicamentos genéricos suelen ser más baratos que los medicamentos de marca.

Mejor acceso a los medicamentos: Los medicamentos genéricos pueden estar disponibles en más lugares que los medicamentos de marca mejorando la accesibilidad a los mismos.

Aumento de la competencia: La disponibilidad de medicamentos genéricos puede aumentar la competencia en el mercado, lo que puede conducir a una reducción de los precios.

A- Los productos bioequivalentes y los productos intercambiables son importantes para el sistema sanitario. Los productos bioequivalentes ofrecen una alternativa más barata a los medicamentos de marca, mientras que los productos intercambiables pueden mejorar el acceso a los medicamentos y aumentar la competencia en el mercado.

B- Un medicamento es bioequivalente cuando ha demostrado que tiene la misma biodisponibilidad que un medicamento de referencia. Esto significa que, cuando se

administran a la misma dosis, proporcionan la misma cantidad de principio activo en el torrente sanguíneo del paciente. Además, debe ser fabricado con los mismos estándares de calidad que el medicamento de referencia y demostrar que la cantidad de principio activo que se libera en el torrente sanguíneo es equivalente a la del medicamento de referencia.

C- Un medicamento es intercambiable cuando, además de ser bioequivalente, ha demostrado ser clínicamente intercambiable. Esto significa que puede ser sustituido por el medicamento de referencia sin que se produzcan cambios significativos en la eficacia o seguridad del tratamiento.

D- Reliance regulatoria. Es importante tener en cuenta las Buenas Prácticas de Reliance (BPRel) estas proporcionan un medio para la regulación sólida y efectiva de los productos para la salud, como parte importante del fortalecimiento del sistema sanitario. Reliance representa una forma más inteligente de regulación de los productos para la salud que busca fortalecer el sistema regulatorio en concordancia con las BPR y la optimización de los recursos mediante la búsqueda de cooperación y convergencia regulatoria. (68)

E- Simulación: MODELOS PK/PD: Los modelos PK/PD son una herramienta importante para la investigación y el desarrollo de fármacos. Se utilizan para predecir la concentración de un fármaco en el cuerpo y cómo interactuará con el sistema biológico. Estos modelos pueden ser utilizados para evaluar la bioequivalencia de dos formulaciones de un mismo fármaco, es decir, para determinar si tienen el mismo efecto biológico.(69-71)

La bioequivalencia obtenida por simulación computacional es un enfoque prometedor para reducir la necesidad de ensayos clínicos. Este enfoque utiliza un modelo PK/PD para predecir cómo se comportará un fármaco en el cuerpo humano, en lugar de llevar a cabo ensayos clínicos costosos y que consumen mucho tiempo.

Sin embargo, para que una simulación en computadora sea una alternativa viable a los ensayos clínicos, se necesita una validación rigurosa del modelo para asegurar que sea preciso y confiable. Los artículos consultados proporcionan una revisión exhaustiva del estado actual de la bioequivalencia obtenida por simulación en computadora. Destacan las ventajas de este enfoque, así como los desafíos que aún deben abordarse para que sea una alternativa viable a los ensayos clínicos.

La demostración de bioequivalencia entre dos medicamentos es un requisito importante para estimar su seguridad y eficacia, pero no es suficiente para garantizar la intercambiabilidad de un medicamento con su similar.

La preocupación de los médicos y pacientes sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos bioequivalentes señalan que es importante que los médicos y pacientes estén informados sobre estos estudios y comprendan que se espera que sean tan efectivos y seguros como los medicamentos originales. También, discuten la importancia de la vigilancia posterior a la comercialización para garantizar su seguridad y eficacia continua.

La intercambiabilidad de un medicamento se refiere a la capacidad de un paciente para cambiar un medicamento a otro sin afectar la seguridad o la eficacia del tratamiento. Esto implica que los dos medicamentos son equivalentes en términos de calidad, eficacia y seguridad, y pueden ser utilizados de manera intercambiable sin necesidad de definiciones en la dosis o en la administración.

Aunque la demostración de bioequivalencia es un paso importante en la evaluación de la intercambiabilidad de un medicamento, otros factores también deben ser considerados. Por ejemplo: la forma en que se fabrica el medicamento, su excipiente y la estabilidad a largo plazo, también pueden afectar la intercambiabilidad.

Por lo tanto, la intercambiabilidad de un medicamento con su similar debe ser evaluada caso por caso y se deben considerar todos los factores relevantes para determinar si son intercambiables.

La demostración de bioequivalencia es un requisito importante para la aprobación de un medicamento bioequivalente o biosimilar por parte de las autoridades reguladoras, ya que demuestra que el medicamento tiene la misma composición y propiedades farmacocinéticas que el medicamento de referencia (marca original).

Sin embargo, la intercambiabilidad de un medicamento genérico o biosimilar con su medicamento de referencia no solo depende de la demostración de bioequivalencia, sino también de otros factores importantes, como la seguridad y eficacia del medicamento, el perfil de efectos secundarios, la estabilidad, el empaque y la presentación, y la facilidad de uso para el paciente.

No obstante, aunque la demostración de bioequivalencia es un requisito importante, no es suficiente para aceptar la intercambiabilidad de un medicamento genérico o biosimilar con su medicamento de referencia. La intercambiabilidad debe evaluarse de manera individual para cada medicamento y puede requerir estudios clínicos adicionales para demostrar la equivalencia terapéutica y la seguridad en diferentes poblaciones de pacientes.

ANEXO

Cuadro comparativo 1

Característica	Equivalencia Farmacéutica	Alternativa Farmacéutica	Bioequivalencia
Definición	Dos medicamentos que contienen el mismo principio activo, en la misma forma farmacéutica, en la misma dosis y que han sido fabricados con los mismos estándares de calidad	Un medicamento que, además de ser equivalente farmacéutico, tiene una marca comercial diferente al medicamento de referencia	La capacidad de dos medicamentos de tener la misma biodisponibilidad de acuerdo a sus parámetros Cmax, AUC t-infinito.
Requisito	El mismo principio activo, la misma forma farmacéutica, la misma dosis y los mismos estándares de calidad	El mismo principio activo, la misma forma farmacéutica y la misma dosis, puede tener diferentes excipientes o sales	El mismo principio activo y la misma forma farmacéutica
Conclusión	Los medicamentos son equivalentes en términos de composición y calidad	Los medicamentos son equivalentes en términos de IFA, calidad y marca comercial	Los medicamentos son equivalentes en términos de biodisponibilidad

Cuadro comparativo 2

AGENCIA REGULADORA	FDA	EMA	CANADÁ	ARGENTINA	ANVISA
Medicamento Genérico	SI	SI	SI	NO	SI
Medicamento Similar	NO	SI	NO	SI	NO
Medicamento Intercambiable	SI/NO	NO	SI	NO	NO
Requisitos	Estudios In vivo/in vitro	Estudios in vivo y/o in vitro	Estudios in vivo y/o in vitro	Estudios in vivo y/o in vitro	Estudios in vivo y/o in vitro
Participantes	≥ 24 voluntarios	Suficientes para representar a la población	≥ 24 voluntarios	≥ 12 voluntarios	≥ 24 voluntarios
Diseño del estudio	Aleatorio, cruzado, doble ciego	Aleatorio, cruzado, doble ciego	Aleatorio, cruzado, doble ciego	Aleatorio, cruzado, simple ciego	Aleatorio, cruzado, simple ciego
Pautas específicas	Sí, para diferentes formas de dosificación	Sí, para diferentes formas de dosificación	Sí, para diferentes formas de dosificación	Sí, para diferentes formas de dosificación	Sí, para diferentes formas de dosificación
IC 90%	0,8-1,25	0,8-1,25	Sí, para determinar la bioequivalencia	IC 90% 0,8-1,25	IC 90% 0,8-1,25
Sustitución	SI/NO	SI/NO	NO	NO	NO
Bioequivalencia	SI	SI	SI	SI	SI
Intercambiabilidad	SI/NO	SI	SI	NO	SI

Tabla 1: Comparación final entre prescribibilidad, bioequivalencia e intercambiabilidad.

Característica	Prescribibilidad	Bioequivalencia	Intercambiabilidad
Definición	Capacidad de un médico para ser recetado.	Capacidad de dos medicamentos de tener la misma biodisponibilidad	Capacidad de un medicamento de ser sustituido por otro medicamento
Base	Evaluación del médico de las necesidades del paciente	Datos científicos que respaldan la BE de los medicamentos	Datos científicos que respaldan la ET de los medicamentos
Autoridad responsable	Autoridad reguladora	Autoridad reguladora	Autoridad reguladora

Tabla 2: Diferencias conceptuales de Medicamento Intercambiable entre AR¹

	ANMAT	ANVISA	COFEPRIS	EMA	CANADA	JAPON	FDA	OMS
IFA²	ARS	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos
FF³	FF de VO	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos
IC⁴ 90%	(80-125)	(80-125) (a)	(80-125) (a)	(80-125)	(80-125) (a) ò (90-111)	(80-125) (a) ò (90-111)	(80-125) (a)	(80-125)
ARS⁵	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Diseño de Estudio	Cruzado Secuencial	Cruzado No	Cruzado Secuencial	Cruzado Secuencial	Cruzado Secuencial	Cruzado Secuencial	Cruzado Secuencial	Cruzado Secuencial
Voluntarios participantes	Sano	Sano/ Enfermo	Caso a caso	Sano	Sano/ Enfermo	Caso a caso	Sano/ Enfermo	Sano
Ayunas/ Alimentos	Con o Sin		Con o Sin	Con o Sin	Con o Sin	Con o Sin	Con o Sin	Con o Sin
Vida media larga Truncamiento	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Intercambiable- bilidad	NO	SI	SI	SI/NO	SI	SI	SI/NO	SI/NO

¹ Autoridad Regulatoria

² Ingrediente Farmacéutico Activo

³ Forma Farmacéutica

⁴ Intervalo de Confianza |(a) puede ampliar Cmax si documenta que no altera la seguridad y eficacia, estrechando el rango en los casos de Canadá y Japón para IFAs de ARS.

⁵ Alto Riesgo Sanitario

AUC: Área Bajo la Curva

Cmax: Concentración Máxima

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Riesgo Sanitario Significativo – Recomendaciones. Disposición ANMAT 3185 / 1999 de 25 de junio. Boletín Nacional de la República Argentina (02-Jul-1999).
2. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 1996. OMS Serie de Informes Técnicos 863, Informe 34°. ISBN 92 4 320863 2 ISSN 05042507
3. who.int [Internet]. Ginebra: World Health Organization (WHO); c2023 [citado 28 nov 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/> o <https://www.who.int/es>
4. Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos. Washington D.C: Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE), Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Organización Panamericana de la Salud; junio de 2011. Serie Red PARF, Documento Técnico N°8. ISBN 978-92-75-33222-1
5. fda.gov [Internet]. Meryland: U. S. Food and Drug Administration; c2019-2023 [citado 28 nov 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
6. ANMAT [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; c CC BY 4.0 DEED, Atribución 4.0 Internacional [Citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
7. EMA [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
8. Canada.ca [Internet]. Ottawa: Government of Canada; cR.S.C., 1985, c. C-42 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en.html>
9. ANVISA [Internet]. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; cCreative Commons Atribuição-SemDerivações 3.0 Não Adaptada [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
10. Considerations in Demonstrating Interchangeability with Reference Product Guidance for Industry [Internet]. Meryland: U.S. Department of Health and Human

Services FDA, CDER, CBER; 2019. [citado 28 nov 2023]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/media/124907/download>

11. Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications [Internet]. Maryland: FDA; 2013. [citado 28 nov 2023]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/media/87621/download>
12. Ahmed MA, Patel C, Drezner N, Helms W, Tan W, Stypinski D. Pivotal Considerations for Optimal Deployment of Healthy Volunteers in Oncology Drug Development. ClinTranslSci. 2020; 13(1):31–40. doi:10.1111/cts.12703 PMID: 30509294 PMCID: PMC6278009
13. Karakunnel JJ, Bui N, Palaniappan L, Schmidt KT, Mahaffey KW, Morrison B, et al. Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development. J Transl Med. 2018; 16:336. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1710-5>
14. IMBRUVICA: Información para prescripción [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021. [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf.
15. Rodríguez-Saavedra L, Cruz-Aranda L, Cruz-Julca C, Alva-Plasencia P. Calidad biofarmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos. Ars Pharm. 2021; 62(3): 315-327. <https://doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>
16. Reglamentase Ley 16463. Decreto Reglamentario 9763 / 1964 de 2 de diciembre, P.E.N. Boletín Nacional de la República Argentina (0 07-Dic-1964).
17. Medicamentos: Importación y Exportación. Ley N° 16.463 de 23 de julio de 1964, Honorable Congreso de la Nación Argentina. Boletín Nacional de la República Argentina (08-Ago-1964).
18. Medicamentos: Normas de Registros, Elaboración, etc. Decreto 150 / 1992 de 20 de enero, P.E.N. Boletín Nacional de la República Argentina (23-Ene-1992).
19. Salud Pública: Interés Nacional - Atención de la Salud. Decreto 1490 / 1992 de 20 de agosto, P.E.N. Boletín Nacional de la República Argentina (27-Ago-1992).

20. Pearson ME, Do Carmo ML. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [Internet]. [publicado en marzo de 2017; citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://salud.gob.ar/dels/printpdf/134>
21. Medicamentos: Decreto N°908/91 – Rectificación. Decreto 998 / 1991 de 28 de mayo, P.E.N. Boletín Nacional de la República Argentina (03-Jun-1991).
22. Salud Pública: Resolución MSAS 282/94 - Adopción de Criterios Básicos. Disposición ANMAT 3598 / 2002 de 8 de agosto. Boletín Nacional de la República Argentina (15-Ago-2002)
23. Fuglsang A, Schütz H, Labes D. Reference datasets for bioequivalence trials in a two-group parallel design. AAPS J. 2015 Mar;17(2):400-4. doi: 10.1208/s12248-014-9704-6.
24. Presentación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia. Disposición 4133 / 2012 de 19 de julio. Boletín Nacional de la República Argentina (24-Jul-2012)
25. Disposición N°761/2019- Modificación. Disposición ANMAT 1127/2023 de 8 de febrero. Boletín Nacional de la República Argentina (10-Feb-2023)
26. Estado argentino, Argentina.gob.ar [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; c2023 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Biodisponibilidad y bioequivalencia; [alrededor de 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentos/bioequivalencia1>
27. Autorización de Estudios de Bioequivalencia In Vivo - Procedimiento. Disposición ANMAT 3289 / 2019 de 9 de abril. Boletín Nacional de la República Argentina (11-Abr-2019)
28. Proceso de Actualización de Datos. Disposición ANMAT 7856 / 2019 de 23 de septiembre. Boletín Nacional de la República Argentina (25-Sep-2019)
29. Ministerio de Modernización: Trámites a Distancia – Implementación. Decreto 1063 / 2016 de 4 de octubre, P. E. N. Boletín Nacional de la República Argentina (05-Oct-2016)
30. Especialidades Medicinales: Medicamentos Genéricos. Ley 25649 del 28 de agosto del 2002, Honorable Congreso de la Nación Argentina. Boletín Nacional de la República Argentina (19-Sep-2002)

31. Xibille D, Carrillo S, Huerta-Sil G, Hernández R, Limón L, Olvera-Soto G, et al. Current state of biosimilars in Mexico: The position of the Mexican College of Rheumatology, 2016. *Reumatología clínica*. 2018 Mayo – Junio; 14(3): 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.002>
32. National Library of Medicine [Internet]. Maryland, Estados Unidos. [consultado el 28 de noviembre de 2023]. National Institutes of Health [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=bioequivalencia+ley+de+transitividad>
33. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Maryland: FDA; c2023 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Medicamentos Genérico; [alrededor de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/medicamentos-genericos>
34. Center for Drug Evaluation and Research. Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an Abbreviated New Drug Application [Internet]. FDA-2013-D-1464. [Borrador publicado el 20 de agosto de 2021; consultado el 31 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug>
35. Guidance Document: Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies [Internet]. Canada: Health Canada; 2023. [Consultado el 28 de noviembre de 2028]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduct-analysis-comparative.html#a27>
36. Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers [Internet]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency. [Consultado el 28 de noviembre de 2028]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers#4.-product-%20secci%C3%B3n-de-bioequivalencia-espec%C3%ADfica>

37. U. S. Food and Drug Administration [Internet]. Maryland: FDA; c2023 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Orange book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations; [alrededor de 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
38. Smith Marsh DE. Bioequivalencia e intercambiabilidad de los fármacos genéricos [Internet]. Manual MSD versión para público general. [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-ar/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/f%C3%A1rmacos-con-nombre-comercial-patentado-y-f%C3%A1rmacos-gen%C3%A9ricos/bioequivalencia-e-intercambiabilidad-de-los-f%C3%A1rmacos-gen%C3%A9ricos>
39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence [Internet]. London: European Medicines Agency; 20 de enero de 2010 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Árbitro. Doc.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad; c2023 [Citado el 28 de noviembre de 2023]. Legislación sobre medicamentos de uso humano – Medicamentos no sustituibles por el farmacéutico; [alrededor de 2 pantallas]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/legislacion_espana_medicamentosusohumano/med-no-sostituibles-farmaceutico/#
41. Programa Integral de Biodisponibilidad, Bioequivalencia e Intercambiabilidad de Medicamentos. Disposición ANMAT 271 / 2019 de 10 de enero. Boletín Nacional de la República Argentina (14-Ene-2019)
42. Lei N°9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Diário Oficial da União, Republica Federativa do Brasil (11-fev-1999)
43. Real Decreto 717/2019 de 5 de diciembre. Boletín Oficial del Estado español N°293 (6-dic-2019)

44. aemps.gob [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); c2023 [citado 28 nov 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
45. Cantafio, FF. Medicamentos [Internet]. [publicado en marzo de 2017; citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://salud.gob.ar/dels/printpdf/134>
46. Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência de Medicamentos. Resolução - RE 1.170 de 19 de abril de 2006. Diário Oficial da União N°77, segunda-feira, (24-abr-2006)
47. Van Oudtshoorn JE, García-Arieta A, Santos GML, Crane C, Rodrigues C, Simon C, et al. A Survey of the Regulatory Requirements for BCS-Based Biowaivers for Solid Oral Dosage Forms by Participating Regulators and Organisations of the International Generic Drug Regulators Programme. JPPS. 2018; 21(1):27–37. <https://doi.org/10.18433/J3X93K>
48. Tothfalusi L, Endrenyi L. Approvable generic carbamazepine formulations may not be bioequivalent in target patient populations. Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Junio de 2013; 51(6): 525-528. <https://doi.org/10.18433/J3X93K>
49. Chow SC. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 2da ed. New York: Marcel Dekker; 2000.
50. Pitman EJG, Morgan JN. La estimación de las curvas características de los artículos. Psicometría. 1968; 33(1):29-46.
51. Morgan HLJ, Paulson JW. Una prueba F modificada para varianzas desiguales. Tecnometría. 1967; 9(3):331-334.
52. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers; [alrededor de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers#4.-product->
53. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Sirolimus product-specific bioequivalence guidance;

- [alrededor de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/sirolimus-product-specific-bioequivalence-guidance>
54. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Everolimus product-specific bioequivalence guidance; [alrededor de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/everolimus-product-specific-bioequivalence-guidance>
55. Canada.ca [Internet]. Ottawa: Health Canada; cR.S.C., 1985, c. C-42 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Guidance Document - Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects; [alrededor de 19 pantallas]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects.html>
56. Canada.ca [Internet]. Ottawa: Health Canada; cR.S.C., 1985, c. C-42 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Bioequivalence of Proportional Formulations: Solid Oral Dosage; [alrededor de 20 pantallas] Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/policies/bioequivalence-proportional-formulations-solid-oral-dosage-forms.html>
57. Especialidad Medicinales: Regimen de Buenas Prácticas - Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia. Disposición ANMAT 5040/2006 de 6 de septiembre. Boletín Nacional de la República Argentina (8-sep-2006)
58. Ministerio de Salud: Solicitudes de Bioexenciones de Ingredientes Farmaceuticos Activos. Disposición ANMAT 6766 / 2016 de 29 de junio. Boletín Nacional de la República Argentina (30-jun-2016)
59. Food and Drug Administration. Guidance on Valsartan [Internet]. FDA. [Borrador publicado en mayo del 2008; consultado el 31 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Valsartan_tab_21283_RC11-06.pdf

60. Lechat P. Interchangeability between Generic and Reference Products: Limits of Average Bioequivalence Methodology. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2022 Nov;47(6):777-787. doi: 10.1007/s13318-022-00785-6. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35986193.
61. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. ICH Guideline M13A on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms - Scientific guideline; [alrededor de 3 pantallas]. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-m13a-bioequivalence-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-scientific-guideline>
62. Food and Drug Administration. Draft Guidance on Warfarin Sodium [Internet]. FDA. [Borrador recomendado en diciembre de 2012; consultado el 31 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Warfarin_Sodium_tab_09218_RC12-12.pdf
63. Medina MDP. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifunte : estudio comparativo en países latinoamericanos [Tesis doctoral]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
64. Schall R, Endrenyi L, Ring A. Residuals and Outliers in Replicate Design Crossover Studies. Journal of Biopharmaceutical Statistics. Julio de 2010; 20(4):835-49. <https://doi.org/10.1080/10543401003618876>
65. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Rivaroxaban product-specific bioequivalence guidance; [alrededor de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/rivaroxaban-product-specific-bioequivalence-guidance>
66. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Dabigatran etexilate product-specific bioequivalence guidance; [alrededor de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/dabigatran-etexilate-product-specific-bioequivalence-guidance>

67. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; c1995-2026 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Prasugrel product-specific bioequivalence guidance; [alrededor de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/prasugrel-product-specific-bioequivalence-guidance>
68. Gerez E, Fuertes S, Pardo V, Servicio de Sistema de Calidad de Procesos Regulatorios. Manual Buenas Prácticas de Reliance [Manual en Internet]. 1000-MAN08 Versión:00. Argentina: ANMAT; 2022. [acceso 10 de Octubre 2017]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/1000-man08-00_manual_de_buenas_practicas_de_reliance.pdf
69. Barbosa FC, Monteiro JP. Bioequivalence by computer simulation: A review. J Pharm Sci. 2002; 111(2):1020-1032.
70. Feng Y, Liu Q, Li J. Computer simulation-based bioequivalence assessment: A review of recent progress. J Pharm Sci. 2021; 110(12):5077-5092.
71. López-Muñoz MD, Martínez-López S. Computer-simulated bioequivalence: A review of its potential and limitations. J Pharm Sci. 2020;109(10):4485-4499.