

¿Bioequivalente o no?, Análisis de los criterios de evaluación para definir las moléculas sujetas a bioequivalencia

Bioequivalent or not? analysis of evaluation criteria for active pharmaceutical ingredients subject to bioequivalence

Wendy Arriaza¹, Anyoleth Pérez¹, Jorge Sorto¹, A Gómez¹
Ricardo Vargas¹, Luis Ayala²

¹ Unidad de Registro de Medicamentos

² Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:

11 de julio de 2022

Aceptado:

6 de septiembre de 2022

Publicado:

4 de noviembre de 2022

Resumen

La bioequivalencia sirve para demostrar si un medicamento es equivalente en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente respecto a un medicamento de referencia, teniendo en cuenta que ambos tienen el mismo principio activo y dosis, pero diferentes orígenes de fabricación. Para poder seleccionar los principios activos que integran un listado de bioequivalencia es necesaria la utilización de criterios establecidos en guías internacionales y tener en cuenta la realidad de cada país. Actualmente en El Salvador, la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), como autoridad sanitaria reguladora de medicamentos y productos afines, ocupa diferentes criterios para definir si un principio activo debe o no ser incorporado al referido listado, tales como: tipo de riesgo sanitario, clasificación biofarmacéutica, estrecho margen terapéutico, grupo terapéutico, total de registros sanitarios relacionados al principio activo y existencia del producto innovador o de referencia.

Estos criterios nos brindan un amplio panorama de la situación de cada activo y permite priorizar, además de ser aplicables o no para bioequivalencia, las fases de incorporación gradual de los mismos. Esto con el fin de evitar desabastecimiento y permitir el acceso de medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Por lo anterior, en

el presente artículo se ha desarrollado cada uno de ellos para que el lector pueda comprender la importancia de los mismos.

Palabras clave:

bioequivalencia, medicamentos genéricos, regulación, medicamentos de referencia, calidad

Abstract

Bioequivalence serves to demonstrate whether a drug is equivalent in terms of quality, efficacy, and patient safety with respect to a reference product, taking into account that both have the same active ingredient and dose, but different manufacturing origin. In order to select the active ingredients that make up a bioequivalence list, it is necessary to use the criteria established in international guidelines and to consider the reality of each country. Currently in El Salvador, the National Directorate of Medicines (DNM), as the regulatory health authority for drugs and related products, uses different criteria to define whether or not an active ingredient should be included in the aforementioned list, such as type of health risk, biopharmaceutical classification, narrow therapeutic margin, therapeutic group, total health registrations related to the active ingredient and existence of the innovative or reference product. These criteria provide us with a broad overview of the situation of each asset and allow us to prioritize, in addition

to being applicable or not for bioequivalence, the phases of their gradual incorporation. This avoids shortages and allow access to quality, safe and effective medicines. Therefore, in this article, each of them has been developed so that the lector can understand their importance.

Keywords:

Bioequivalence, generic drugs, regulation, reference product, quality

Introducción

Actualmente a nivel mundial los medicamentos genéricos son una alternativa para garantizar el acceso de productos farmacéuticos a toda la población, cumpliendo con uno de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud, OMS, que es fortalecer el sistema de salud y apoyar su sostenibilidad, por ello se ha vuelto necesario establecer estrategias en todos los países de acuerdo con su realidad.

En El Salvador, la DNM es la autoridad reguladora que establece las normativas necesarias para garantizar que los productos farmacéuticos sean de calidad, seguros, eficaces y se encuentren disponibles para abastecer al mercado público y privado. Esto lo logra evaluando el control de la identidad, valoración y pureza del principio activo, las buenas prácticas de manufactura, calidad de sus componentes, su capacidad de conservación durante un tiempo determinado, la presentación de estudios de bioequivalencia para los productos clasificados como genéricos, entre otros.

En el 2017 fue aprobado el Reglamento Técnico Salvadoreño o RTS 11.02.01:16 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD, el cual describe en el anexo A, la lista de principios activos sujetos a demostrar bioequivalencia. Dicho reglamento entró en vigencia en abril de 2018, por lo que habiendo transcurrido cuatro años desde su aprobación, y considerando las necesidades del sistema público de salud de El Salvador en adquirir productos farmacéuticos de calidad, seguros y eficaces, es necesario

revisar y actualizar dicho listado, cumpliendo con los criterios de selección aceptados internacionalmente.

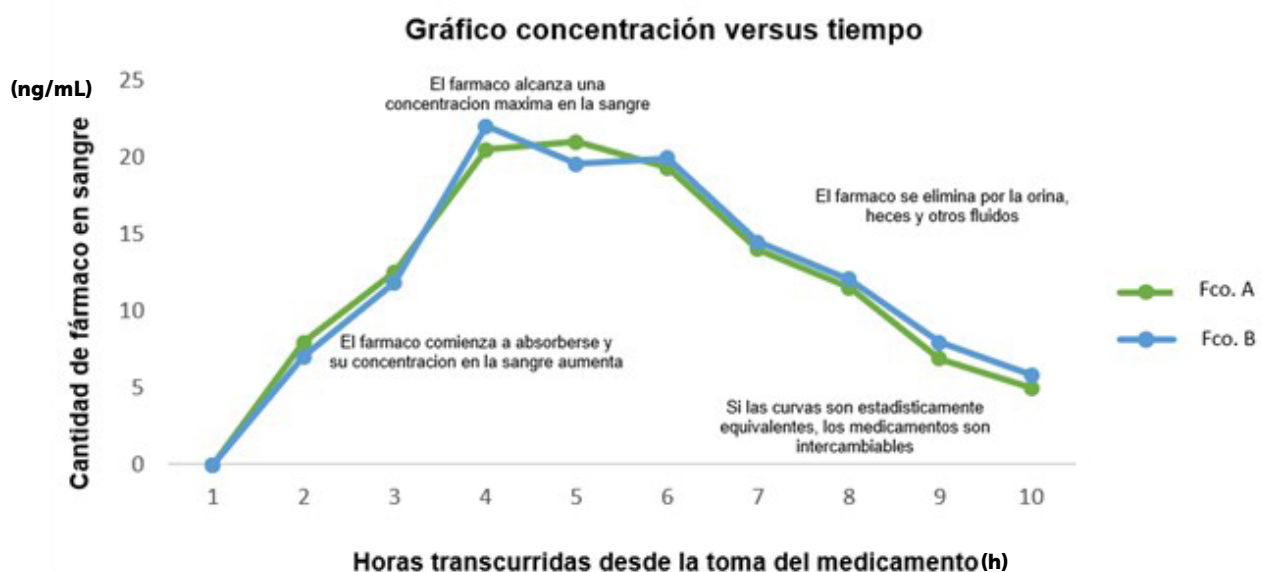
La implementación gradual de las exigencias de demostración de equivalencia (BE), debe realizarse priorizando los estudios in vivo con base al riesgo sanitario de los productos, entre otros criterios, los cuales se detallarán en este artículo.

Enfoque regulatorio y análisis de los criterios de evaluación para medicamentos sujetos a bioequivalencia

Historia y marco legal

Con la aparición del concepto de medicamento genérico en la década de 1970, surgió en Estados Unidos la idea que para aquellos medicamentos que su formulación fuese idéntica a un medicamento que salió al mercado por primera vez y su patente ya se había vencido, no era necesaria la realización de estudios para garantizar que eran seguros, o para evaluar los efectos secundarios que podrían producir al ser administrados a personas por primera vez o aquellos ocasionados en largos periodos, si estos eran tolerados o si funcionaban igual, bastaba únicamente que su fórmula fuese idéntica para pensar que los niveles en la sangre del medicamento eran iguales. De esta manera, la concentración sanguínea subroga a la eficacia y seguridad y puede asumirse que dos medicamentos que demuestren ser bioequivalentes, se comportarán como equivalentes terapéuticos y, por lo tanto, pueden ser intercambiables a criterio del profesional sanitario (RedPARF 2022).

Para que un medicamento sea clasificado como genérico, debe realizarse un estudio de bioequivalencia y demostrar que alcanza la misma velocidad y concentración en sangre que el medicamento innovador, siendo este el que salió primero al mercado, recibió la autorización de comercialización con la demostración de eficacia y seguridad con base en ensayos clínicos, asegurando la misma respuesta terapéutica, ver *Figura 1*.

Figura 1. **Curva concentración plasmática-tiempo.**

Se utiliza para medir y comparar la biodisponibilidad (Cantidad de fármaco en sangre) de un medicamento genérico versus el medicamento de referencia en un estudio de bioequivalencia. Elaboración propia, adaptado de (OMS/OPS, 1999; Iannantuono y Tessler, 1994).

Actualmente en El Salvador se cuenta con regulación específica, la cual describe los requerimientos técnicos que se deben cumplir para la presentación de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad, "RTS 11.02.01:16 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano". Bioequivalencia e intercambiabilidad", así mismo, se cuenta con la "Guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia".

Este reglamento técnico es aplicable a los medicamentos sujetos a demostrar equivalencia terapéutica, que soliciten registro sanitario o cuenten con este ante la DNM. Además, dicho reglamento incluye el listado de principios activos que requieren demostrar bioequivalencia, y permite a la DNM poder actualizarlo con base en las necesidades expresadas por las instituciones miembros del Sistema Nacional Integrado de Salud, a través de una solicitud de incorporación, la cual es evaluada técnicamente por el equipo de trabajo de bioequivalencia, conformado por técnicos de la Unidad de Registro de Medicamentos y la Unidad de Investigación Clínica de la Dirección.

Cuando dicha solicitud incluye una cantidad muy grande de principios activos y estos son aplicables para la incorporación al listado, es necesario realizar la implementación por fases con base en criterios de prioridad con la que serán presentados gradualmente ante la Dirección, ya que, por la experiencia de países de la región, la incorporación de todos los principios activos en una sola fase genera desabastecimiento de medicamentos.

Criterios de evaluación para la inclusión de un principio activo al "Listado de Productos Sujetos a Bioequivalencia"

El análisis técnico para incorporar un nuevo principio activo al listado de bioequivalencia se realiza considerando el riesgo sanitario, clasificación biofarmacéutica, estrecho margen terapéutico, grupo terapéutico/ Código ATC, total de registros sanitarios relacionados al principio activo, si se cuenta con el producto innovador o de referencia registrado ante esta entidad, si forma parte del Listado Oficial de medicamentos Nacional, entre otros.

Riesgo sanitario

De acuerdo con el documento: "Marco para la ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS, 2022)", el criterio principal para la inclusión gradual y la priorización de principios activos en el listado de productos que requieren bioequivalencia es el tipo de riesgo sanitario, el cual se clasifica en alto, intermedio y bajo, debiendo priorizarse todos aquellos que son de alto riesgo, es decir aquellos medicamentos que pueden conducir al surgimiento de complicaciones de enfermedades o reacciones adversas que ponen en riesgo la vida del paciente o cuando la concentración en sangre, del principio activo, no está dentro de las concentraciones definidas por el fabricante.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El SCB nos ayuda a establecer el tipo de estudio (in vivo o in vitro), que se debe presentar para demostrar bioequivalencia, se consideran estudios in vivo a los realizados directamente en un organismo vivo, en este caso seres humanos e in vitro cuando se realizan fuera de un organismo vivo. El fundamento de esta clasificación consiste en que la absorción de un principio activo tras su administración por vía oral, depende de la liberación de este en el organismo, la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y de su permeabilidad a través del sistema gastrointestinal; es por ello que, la disolución in vitro puede ser utilizada para predecir el rendimiento in vivo, esto aplica únicamente para los principios activos de clasificación biofarmacéutica I y III, ver *tabla 1*.

Esta tabla del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), fue creada por Gordon L. Amidon utilizando los criterios de solubilidad y permeabilidad. El término solubilidad hace referencia a la capacidad de una sustancia para disolverse al mezclarse con un líquido. Es internacionalmente aceptado que un fármaco se considera "altamente

soluble" cuando la dosis terapéutica (se utiliza la más alta permitida) es soluble en 250 mL a un intervalo de pH de 1 a 7,5. Además, debe disolverse el 85% del fármaco en 15 minutos o menos, utilizando el aparato 1 de disolución de la USP (Farmacopea de Estados Unidos por sus siglas en inglés), en el margen de pH de 4,5 a 6,8". Por su parte, la permeabilidad es "la capacidad de un material para permitir que un fluido lo atraviese sin alterar su estructura interna y se considera que un fármaco es altamente permeable cuando el grado de absorción, evaluado en estudios de permeabilidad in vivo, es del 90% o más de la dosis administrada", ver *tabla 1*.

Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Clase I Alta solubilidad Alta permeabilidad	Clase II Baja solubilidad, Alta permeabilidad
Clase III Alta solubilidad Baja permeabilidad	Clase IV Baja solubilidad Baja permeabilidad

Fuente: Gordon et al, 2014

Estrecho margen terapéutico

Todos los fármacos de estrecho margen terapéutico y de dosis crítica deben demostrar su intercambiabilidad (a partir del criterio médico), por medio de un estudio de bioequivalencia mediante estudios comparativos in vivo, ya que este parámetro ayuda a seleccionar el tipo de estudio que se debe presentar a la autoridad reguladora. Estos productos no podrán optar a una bioexención, es decir, la sustitución del estudio in vivo por un estudio in vitro, ya que los medicamentos de estrecho margen terapéutico (EMT), son aquellos que, al ser administrados en mayor o menor proporción de la dosis establecida, pueden conducir a fallas terapéuticas graves y/o reacciones adversas que ponen en peligro la vida o dan como resultado una discapacidad

persistente o significativa, esto se debe a que la curva dosis respuesta presenta una pendiente pronunciada, lo que se traduce en pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas, generando variaciones importantes en los resultados clínicos. (F. J. M., & Rodríguez, M. L. 2002), (ISPCH 2018).

Grupo terapéutico/ Código ATC

La selección del grupo terapéutico se realiza mediante su código ATC, que el código de clasificación anatómica-terapéutica-química asignado por el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS. Es de suma importancia conocer el grupo terapéutico al cual cada principio activo pertenece, pues dependiendo de sus propiedades farmacológicas, terapéuticas y químicas, se puede determinar el riesgo que podrá representar su uso en la población. Además, ayuda a organizar en conjuntos los medicamentos que pertenecen a grupos terapéuticos similares, lo cual es importante en la implementación de etapas de priorización. Una sustancia medicinal puede recibir más de un código ATC. Por lo que, la selección correcta del ATC del principio activo que deberá demostrar bioequivalencia en estos casos, se realiza de acuerdo a la vía de administración (vía oral), forma farmacéutica (tabletas) e indicación terapéutica establecida.

Total de registros (nacionales y extranjeros)

Considerando que uno de los objetivos de este listado es mejorar el abastecimiento de medicamentos y garantizar el acceso a la salud de todos los sectores, este parámetro se vuelve especialmente importante al momento de priorizar los principios activos sujetos a bioequivalencia, a fin de evitar ser cuello de botella impidiendo un abastecimiento adecuado de medicamentos en el sector salud, ya que si el sistema no se encuentra abastecido, todos los esfuerzos por atender las necesidades de la población resultan inútiles, pues el acceso a los medicamentos es fundamental para la cadena de suministros en la atención en salud.

Por tal razón, se verifica el número total de registros nacionales y extranjeros, priorizando incluir en el listado aquellos que poseen el mayor número de registros, para evitar el desabastecimiento en aquellos productos que poseen menor cantidad, los cuales podrán ser incluidos de acuerdo a las necesidades del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS).

Producto innovador o de referencia disponible

Un producto innovador es aquel que se autorizó primero para su comercialización por la agencia reguladora en el primer país de origen, y sobre la base de su documentación de calidad, seguridad y eficacia, la cual ha sido muy bien evaluada, podrá ser autorizado por otras agencias reguladoras de medicamentos. Al finalizar el periodo de patente de estos productos, las casas farmacéuticas pueden fabricar y solicitar el registro de productos que tengan la misma molécula y forma farmacéutica, siempre y cuando demuestren que cumplen con las mismas características del innovador, utilizado como medicamento de referencia para establecer la bioequivalencia

¿Qué sucede si no se encuentra registrado el medicamento innovador en la DNM?

Si bien es importante contar con el registro del medicamento innovador para tener la información que respalde la seguridad, calidad y eficacia, se puede establecer otro medicamento de referencia siempre y cuando cumpla con lo establecido en la reglamentación (RTS 11.02.01:16, 2016), que puede ser:

- a) Producto innovador con fabricante alternativo que haya demostrado su bioequivalencia y se encuentre disponible en el mercado regional (RTS 11.02.01:16, 2016);
- b) Producto utilizado como referencia en países con alta vigilancia sanitaria y disponible en la región de las Américas (RTS 11.02.01:16, 2016);
- c) Producto con el registro sanitario más antiguo que no haya tenido reportes de fallas terapéuticas o reacciones adversas graves que no estén descritas o debidamente documentadas (RTS 11.02.01:16, 2016).

Listado Oficial de Medicamentos (LOM)

Es el documento oficial que detalla los medicamentos mínimos necesarios para un sistema básico de atención de salud pública e incluye los medicamentos más eficaces, seguros y costo efectivos para enfermedades que requieren atención prioritaria. Es indispensable que el sistema de salud tenga estos medicamentos disponibles para toda la población, por ello, el LOM es un parámetro internacionalmente aceptado que se toma como base para la priorización de la elaboración del listado de bioequivalencia, con la finalidad que, tanto el sistema público y privado, tengan a su disposición medicamentos que produzcan el mismo efecto en un determinado cuadro clínico. Sin embargo, también podrán ser incluidos al LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE REQUIEREN BIOEQUIVALENCIA, otros principios activos que no se encuentren dentro del LOM, que son de uso prioritario y corresponden a tratamientos de primera o segunda línea en los pacientes del Sistema Nacional Integrado de Salud, por lo que las instituciones pertenecientes a dicho sistema suelen solicitar su inclusión.

Conclusión

Los medicamentos genéricos desempeñan un papel importante en el sistema de salud de nuestro país, pues representan una alternativa eficaz y accesible para la población. Las acciones regulatorias para la incorporación de principios activos que requieren bioequivalencia son evaluadas de acuerdo a parámetros internacionales definidos anteriormente.

La DNM en consenso con el SNIS, establecerán las fases de incorporación de los principios activos, para que la industria farmacéutica nacional y extranjera pueda realizar las gestiones necesarias y cumplir con la presentación de los estudios, sin afectar el nivel de registros sanitarios y por ende el abastecimiento en el mercado de estos, recalcando que la bioequivalencia es un parámetro esencial para garantizar la calidad de los productos.

Referencias bibliográficas

1. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ALTA VARIABILIDAD O FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO. (s. f.). ISP, Recuperado 4 de julio de 2022 <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Nota%20Tecnica%20N%205.pdf>
2. Dirección Nacional de Medicamentos. (2022). Listado Oficial de Medicamentos 2022. Recuperado el 1 de julio de 2022, de <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/listados/listados-farmaceuticos/listado-oficial-de-medicamentos-2022>
4. Ley de Medicamentos. (s. f.). Recuperado 4 de julio de 2022, de <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/normativa-m/leyesdnm-m/ley>
5. MARCO PARA LA EJECUCIÓN DE LOS REQUISITOS DE EQUIVALENCIA PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. OPS/OMS | grupo de trabajo de bioequivalencia. Pan American Health Organization / World Health Organization. Recuperado 4 de julio de 2022, de https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/GT%20BE_aprobado_V_Conferencia.pdf
6. Rodríguez, F. J. M., & Rodríguez, M. L. (2002). Farmacología general. La Habana: Ciencias Médicas. GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO Y DOSIS CRÍTICA. (s.f.). Recuperado 4 de julio de 2022, de http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/guias/2016/Guia_ESTRECHO_MARGEN_TERAPEUTICO_DOSIS_CRITICA_Septiembre_2016.pdf
7. RTS 11.02.01:16 Productos Farmacéuticos Medicamentos de uso Humano Bioequivalencia e Intercambiabilidad. (s. f.). Recuperado 4 de julio de 2022, de <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/normativa-m/rts/rts-11-02-01-16-productos-farmaceuticos-medicamentos-de-uso-humano-bioequivalencia-e-intercambiabilidad>
8. Shah, V. P., & Amidon, G. L. (2014). G. L. Amidon, h. Lennernas, v. P. Shah, and j. R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *pharm res* 12, 413–420, 1995—backstory of bcs. *The AAPS Journal*, 16(5), 894–898. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9620-9>
- Valdés, A. (s. f.). Ops/oms | grupo de trabajo de bioequivalencia. Pan American Health Organization / World Health Organization. Recuperado 4 de julio de 2022, de https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1052:2008-pandrh-bioequivalence-working-group&Itemid=41776&showall=1&lang=es