

Tema de Revisión

Equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos

Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas¹, María Salas Arruz², Carol Zavaleta Boza³

Resumen

El amplio desarrollo de los medicamentos genéricos, y la demostración de fallas en la biodisponibilidad a partir de la década de los 70 condujo a la introducción de requerimientos de Bioequivalencia en países del hemisferio norte, los que se han incorporado progresivamente en las regulaciones propuestas por la Organización Mundial de la Salud, la FDA y la EMEA, y luego entre la legislación de diferentes países a diferente velocidad. Dos medicamentos son terapéuticamente equivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto. La decisión de intercambiabilidad es una inferencia luego de la demostración de equivalencia terapéutica, que supone que un medicamento puede ser reemplazado por otro que contenga la misma dosis molar del medicamento en la misma forma farmacéutica y administrado en la misma vía e intervalo, esperándose que los efectos farmacodinámicos sean los mismos. En este trabajo se revisan los tipos de estudios utilizados para evaluar la equivalencia terapéutica, sus requisitos principales así como los criterios de aceptabilidad y rechazo de los estudios. Se revisa la exigencia de estudios de equivalencia e intercambiabilidad señalados en la Ley de medicamentos peruana aprobada en 2009.

Palabras clave: Equivalencia terapéutica, intercambiabilidad, medicamentos, Perú.

Abstract

The extensive development of generic drugs, and bioavailability failures from the 70s led to introduce Bioequivalence requirements in North region of the world, which progressively incorporated into regulations of WHO, FDA and EMEA, and then between different countries laws. Two drugs are therapeutically equivalent if they are pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives and after administration in the same molar dose, their efficacy effects and safety, will be essentially the same when administered to patients by the same route of administration under the conditions specified in the insert. The decision of interchangeability is an inference after show the therapeutic equivalence, which means that a drug can be replaced by another containing the same molar dose in the same dosage form and in the same via e interval, expected that pharmacodynamic effects are the same. In this article we review the types of studies used to evaluate the therapeutic equivalence, the requirement and criteria of acceptability and rejection of the studies. Likewise review the requirement for equivalence and interchangeability studies appointed in the Peruvian Drug Act in 2009.

Keywords: Therapeutic equivalence, interchangeability, drugs, Peru.

Introducción

El extenso desarrollo de los medicamentos químicos genéricos (hoy también denominados multifuentes) en la segunda mitad del siglo 20 y en lo que va del siglo 21, en un anhelo social de obtener medicamentos cada vez más baratos y al acceso de la comunidad trajo consigo un incremento

indiscriminado de la oferta de medicamentos en el mercado. Este crecimiento de los genéricos no siempre se ha acompañado de mejoras en la calidad, eficacia o seguridad de los pacientes.

La biodisponibilidad (BD) se define como la fracción de la dosis administrada que efectivamente se absorbe y llega al

¹Médico Cirujano, Doctor en Farmacología. Profesor Principal, Departamento Académico de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias y Filosofía, Miembro, Instituto de Medicina tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. email: Alfonso.zavaleta@upch.pe ²Biólogo, Magister en Fisiología. Profesor Principal, Departamento Académico de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia. email: maria.salas@upch.pe ³Cirujano Dentista. Profesor Auxiliar, Departamento Académico de Odontología Social, Facultad de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. email: carol.zavaleta@upch.pe

medio interno (sangre sistémica) y la velocidad con que este proceso se verifica⁽¹⁾.

En la década de los 70, la importancia de la biodisponibilidad fue puesta de manifiesto, a través de reportes en diferentes países sobre fallas de la eficacia terapéutica de anticonvulsivantes como Fenitoína en Australia, relacionada al cambio de un excipiente en la fórmula del medicamento genérico; problemas similares de biodisponibilidad y falla terapéutica o toxicidad fueron también reportados en Europa y Estados Unidos, para drogas como digoxina, fenitoína, ciclosporina, warfarina, teofilina, fenotiazinas, las preparaciones de tiroides, los estrógenos conjugados, antidepresivos tricíclicos o antidiabéticos orales y otros, son ejemplos históricos de medicamentos que presentaron “problemas de biodisponibilidad”, con consecuencias de relevancia clínica: falta de efecto o toxicidad^(1,2).

La preocupación fue grande entre las autoridades sanitarias pues las regulaciones del momento parecían insuficientes para garantizar la eficacia y seguridad de estos medicamentos. Es por ello que el contar con especialidades farmacéuticas intercambiables y seguras es hoy en día uno de los objetivos recomendados por la OMS a los países.

La bioequivalencia es una forma de Biodisponibilidad Relativa en la cual se comparan dos formulaciones de un mismo fármaco (de distintos fabricantes) administrados por la misma vía. Se calcula de la siguiente manera: ABC_T/ABC_R (siendo T un medicamento de prueba y R un medicamento de referencia). Cuando este cociente $ABC_T/ABC_R = 1$ podemos decir que ambas formulaciones se absorben en la misma medida⁽¹⁾.

En los últimos años tanto la OMS, como la FDA y la EMEA, han incorporado progresivamente en sus guías, requisitos de Biodisponibilidad, Bioequivalencia y equivalencia terapéutica, como elementos que sustentan la decisión de intercambiabilidad terapéutica de medicamentos⁽³⁻¹⁵⁾. Estas instituciones “han transitado en los últimos años por un indefinido dualismo entre biodisponibilidad y respuesta clínica como premisas regulatorias”⁽¹⁶⁾.

Los organismos regulatorios de medicamentos de los países han incrementado progresivamente requisitos de calidad de las preparaciones farmacéuticas en las leyes de medicamentos de los países y sus correspondientes reglamentos, aún cuando existen diferencias notables en la velocidad en que se incorporan e implantan los cambios.

En la actualidad además de la necesidad de demostrar la calidad y seguridad mediante estudios químicos, microbiológicos, farmacológicos y toxicológicos regulados por las obras oficiales, se hace necesario demostrar la eficacia evaluada mediante estudios clínicos controlados. Las regulaciones de fabricación y calidad de medicamentos incorporan que la producción debe cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura y el control de calidad en laboratorios que cumplen las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Dentro de las regulaciones que fueron apareciendo en el tiempo se incluyen la demostración de la equivalencia química (aspecto evaluado bajo obras oficiales o farmacopeas), los estudios de biodisponibilidad (*in vivo*, farmacocinético) de cada droga, y luego los estudios de bioequivalencia (biodisponibilidad comparados entre una droga comparadora - referencia o gold standard- y un genérico multifuente), los estudios de equivalencia terapéutica y el reconocimiento -asunción- de intercambiabilidad de los medicamentos.

En 2009, se aprobó en el Perú, la ley 29459 denominada Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios incorporándose la exigencia de estudios de Bioequivalencia, o de equivalencia terapéutica en el registro de las especialidades farmacéuticas y los medicamentos genéricos multifuente, introduciendo para la selección de los medicamentos a los que se aplicaría estas exigencias, criterios de gradualidad y de riesgo para el paciente⁽¹⁷⁾. Lamentablemente el cumplimiento de estas exigencias de la Ley se encuentra aún pendiente de reglamentación mediante la aprobación de directivas específicas por la DIGEMID-MINSA.

Al igual que en otros países que han implementado previamente estos requisitos (USA, México, Brasil), en los que dos medicamentos equivalentes farmacéuticos, que contienen el mismo fármaco, en la misma dosis, en la misma forma farmacéutica y destinados a la misma vía de administración equivalentes farmacéuticos, ensayados en grupos comparativos de pacientes, conduce a un juicio de bioequivalencia⁽¹⁶⁾, a partir de allí, por lo general se asume sin mayor evidencia experimental a ambos productos ensayados en el estudio de Bioequivalencia como equivalentes terapéuticos siempre y cuando el intervalo de confianza del 90% (IC90%) para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones (AUC y Cmax) no sea ni superior ni inferior al $\pm 20\%$ para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, debiendo estar dichos valores comprendidos entre 80 y 125%⁽¹⁸⁾.

La aceptación de la equivalencia terapéutica permite inferir que el producto es intercambiable, por lo que las autoridades regulatorias asumen que los medicamentos bioequivalentes serían equivalentes terapéuticos y por lo tanto intercambiables.

En este reporte se evalúan los diferentes tipos de estudios que soportan la equivalencia terapéutica y la aceptación de la intercambiabilidad de los medicamentos químicos.

Equivalencia terapéutica

La Ley peruana de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios (Ley 29459), contempla que todas las especialidades farmacéuticas deben presentar estudios que demuestren equivalencia terapéutica, según se establezca en la directiva específica. Este requisito será necesario para los productos genéricos o multifuente⁽¹⁷⁾.

Para la OMS (2006), la **Equivalencia terapéutica** refiere a dos medicamentos que son terapéuticamente equivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto. Esto también puede ser demostrado mediante estudios apropiados de equivalencia, tales como estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*⁽¹²⁾, es decir, la OMS acepta por lo menos 4 métodos para demostrar equivalencia terapéutica.

Puigventós, Ventayol y Delgado definen que un "equivalente terapéutico es: un fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes"⁽¹⁹⁾.

Según la OMS un producto intercambiable es aquel "que es equivalente terapéutico a un producto comparador y puede ser intercambiado con el comparador en la práctica clínica"⁽¹²⁾.

El producto de comparación es un producto farmacéutico con el que el producto multifuente está destinado a ser intercambiable en la práctica clínica, este producto será normalmente el producto innovador para el cual se han establecido la eficacia, seguridad y calidad⁽¹³⁾.

La FDA considera que los medicamentos son equivalentes terapéuticos solo si cumplen los siguientes criterios generales⁽²⁰⁾:

a) Ellos son aprobados como seguros y efectivos.

b) Ellos son equivalentes farmacéuticos que (a) contienen cantidades idénticas de el mismo principio activo del fármaco, en la misma forma de dosis y ruta de administración y (b) cumplen farmacopea u otros estándares aplicables de potencia, calidad, pureza e identificación.

c) Ellos son bioequivalentes en que (a) ellos no presentan un problema conocido o potencial de Bioequivalencia y cumplen un estándar *in vitro* aceptable o (b) si ellos presentan un problema potencial o conocido de Bioequivalencia, demuestran cumplir estándar apropiado de Bioequivalencia.

d) Ellos están adecuadamente rotulados.

e) Ellos son manufacturados cumpliendo las regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura Corrientes.

La consideración como equivalentes terapéuticos aplica, aun cuando ellos puedan diferir en otras características como forma, configuración de puntaje, mecanismos de liberación, empaques, excipientes, (incluyendo color, sabor, preservantes), fecha / tiempo de expiración y aspectos menores de etiquetado (por ejemplo, la presencia de información

farmacocinética específica) y condiciones de almacenamiento. Los productos clasificados como equivalentes terapéuticos pueden ser sustituidos con una confianza total de que el producto sustituto puede producir el mismo efecto clínico y con un perfil de seguridad semejante al del producto prescrito⁽²¹⁾.

Métodos para evaluar la equivalencia terapéutica

En los estudios de equivalencia terapéutica se busca demostrar que el grupo experimental produce beneficios "equivalentes" a los del grupo control.

Los métodos apropiados según la OMS, para evaluar la equivalencia terapéutica son: estudios de Bioequivalencia, farmacodinamia, estudios clínicos o estudios *in vitro* (REFD PARF)^(22,24).

(a) **Los estudios farmacocinéticos comparativos en humanos (estudios de Bioequivalencia farmacocinéticos *in vivo*)**, donde el ingrediente activo farmacéutico y/o su(s) metabolito(s) se miden como una función del tiempo en un líquido biológico accesible como la sangre, el plasma, el suero o la orina, para obtener medidas farmacocinéticas, como AUC y C_{máx} que son reflejos de la exposición sistémica.

(b) **Los estudios farmacodinámicos comparativos en los seres humanos**, Los estudios clínicos hacen referencia a equivalencia clínica y se basan en estudios clínicos cuyo objetivo es mostrar que el grupo experimental produce beneficios "equivalentes" a los del grupo control⁽²⁴⁾.

© **Los ensayos clínicos comparativos**. Son frecuentemente utilizados para tratar de demostrar que un nuevo medicamento es superior o no al evo medicamento es superior o no al medicamento Gold standard. Recientemente se han diseñado estudios y técnicas para determinar que el fármaco de estudio es por lo menos igual de eficaz que el medicamento de referencia o al menos no inferior.

(d) **Las pruebas *in vitro* comparativas**. Constituyen los perfiles de disolución comparativos entre el producto de referencia y el producto de prueba. Estos estudios se emplean para la Bioexención, o *excepción* de realización de estudios *in vivo*, teniendo en cuenta el Sistema de clasificación Biofarmacéutica⁽¹²⁾.

En la figura 1, se muestran gráficamente los diferentes tipos de ensayos clínicos utilizados en los ensayos de equivalencia terapéutica.

En los estudios farmacocinéticos de Bioequivalencia *in vivo* se evalúa si dos fármacos se absorben, en la misma cantidad y con velocidad semejante, asumiéndose que llegan al órgano blanco o tejido blanco en la misma proporción y producen similar efecto biológico. Es necesario precisar que el término equivalencia terapéutica es diferente a Bioequivalencia sin embargo cuando dos productos son bioequivalentes se asume que son equivalentes terapéuticos.

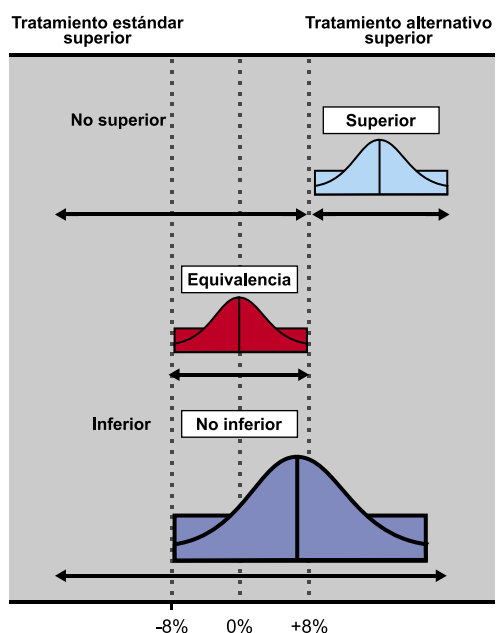


Figura 1. Comparación gráfica de los tipos de ensayos clínicos (Modificado de Delgado y col. 2007, ref. 24).

En relación a las pruebas comparativas *in vitro*, se asume que dos productos que tienen el mismo perfil de disolución se absorberán y llegarán a la sangre en la misma cantidad y tiempo y tendrían una eficacia clínica y seguridad semejante.

Una desventaja de los estudios clínicos para demostrar equivalencia terapéutica fue descrita por Greene y col. (2000), quienes estudiaron 1209 reportes de estudios clínicos cuyos objetivos eran estudiar equivalencia. Solo el 21% de los estudios tuvieron las muestras de pacientes adecuadas y tuvieron el análisis estadístico apropiado⁽²³⁾.

La equivalencia terapéutica se puede establecer a partir de diferentes tipos de estudios clínicos y grados de evidencia como veremos a continuación.

Tipos de estudios clínicos empleados para determinar equivalencia terapéutica

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria describe 5 tipos principales de estudios para este propósito⁽²¹⁾:

a) **Ensayos de equivalencia.** Estos son ensayos clínicos donde el objetivo es demostrar que las opciones terapéuticas son equivalentes entre sí. El objetivo de demostrar la equivalencia debe incluirse en el diseño del estudio. El valor delta y sus límites deben ser definidos por expertos y el consenso de la agencia reguladora. Todos los valores comprendidos en el IC85% deben estar dentro del margen establecido para los productos equivalentes. Son estudios orientados la mayoría de veces al estudio de eficacia. Requieren

adicionalmente de otros estudios de seguridad. Este tipo de estudios es influenciado por el bioarrastre que consiste en la posibilidad de aceptar como equivalentes tratamientos cada vez menos eficaces, al ir comparando con tratamientos progresivamente peores^(23,24).

b) **Ensayos de no inferioridad.** Son ensayos clínicos cuyo objetivo es demostrar que por lo menos una de las opciones terapéuticas es no inferior a la otra. El objetivo de demostrar la no inferioridad debe incluirse en el diseño del estudio. Delgado y col. (2007) han afirmado que el “El término “no inferioridad” no implica automáticamente superioridad, como a veces se interpreta de forma errónea”. Estos son ensayos de una cola por naturaleza y pueden generar resultados de equivalencia o superioridad. En estos estudios debe utilizarse un intervalo de confianza del 95% de 2 colas. Este tipo de estudios es influenciado por el bioarrastre^(23,24).

c) **Ensayos de superioridad con resultados no significativos,** estudios directos entre dos medicamentos con el objetivo de demostrar superioridad, pero cuyos resultados no muestran diferencias estadísticas significativas, por lo que no demuestran eficacia terapéutica. Estos estudios por lo general no son publicados.

d) **Ensayos clínicos diferentes, pero con un tercer comparador común:** Placebo u otro fármaco (Drogas A o B). En este caso dos ensayos clínicos diferentes (Droga A vs C y Droga B vs C) en cada uno de los cuales el fármaco se compara con placebo o con una droga de referencia (droga C). Salvo el caso en que las poblaciones utilizadas sean de la misma población y la misma patología, y los resultados de ambos grupos control son superponibles, los resultados deben ser siempre examinados con cuidado, pues la evidencia suele ser débil.

e) **Estudios observacionales (pragmáticos).** Estos estudios se reportan con cierta frecuencia en la literatura, y corresponden a estudios clínicos derivados de la aplicación de un medicamento en la práctica clínica. Estos estudios no permiten soportar equivalencia terapéutica.

Evaluación de evidencias de equivalencia terapéutica mediante estudios clínicos:

Para Delgado y col. (2007) “los conceptos de niveles de evidencia (definidos por el tipo de diseño y método de los estudios) y de grados de evidencia (definidos por la calidad de los estudios) forman el eje central en la determinación práctica de la equivalencia terapéutica”. En su artículo de revisión incluyen las principales características metodológicas de los ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad, con el fin de facilitar su lectura e interpretación, y proponen una definición de niveles de evidencia de equivalencia terapéutica, cuya aplicación práctica puede contribuir a facilitar la toma de decisiones sobre selección y posicionamiento terapéutico de los fármacos en las guías de práctica clínica y guías terapéuticas⁽²⁴⁾.

Tabla I
Niveles y grados de evidencia de equivalencia terapéutica

Tipo de estudio		Niveles de evidencia	Grado de evidencia
Evidencia	ECA* de equivalencia y de No-inferioridad	1	Elevado
Estimación	ECA de superioridad sin relevancia clínica	2	Elevado
	ECA de superioridad sin significación estadística	3	Moderado
	ECA frente a comparador común	4	Moderado
	ECA frente a comparadores diferentes	5	Bajo
Soporte	Revisiones, GPC, recomendaciones, opinión expertos, juicio clínico	"soporte a niveles anteriores"	

* ECA: Ensayos Clínicos Aleatorizado (Fuente: Ref. 24).

En la tabla I se muestran los tipos de ensayos clínicos, sus niveles y grados de evidencia. El mayor nivel corresponde al número más bajo. Así, los ensayos clínicos aleatorizados de equivalencia y No-inferioridad son los que aportan el grado de evidencia más elevado.

Intercambiabilidad de medicamentos

Múltiples razones podrían argumentarse en los países para la adopción de regulaciones y la adopción de una política a favor de la intercambiabilidad: terapéuticas, económicas y políticas. Los organismos regulatorios siempre han utilizado las razones terapéuticas para sustentar la intercambiabilidad⁽¹⁶⁾.

La equivalencia terapéutica es una condición para la intercambiabilidad de los medicamentos. La OMS (WHO 2015) considera que un producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador y puede ser intercambiado con el comparador en la práctica clínica⁽¹⁴⁾. Cuando se trata de un producto multifuente, la OMS, precisa además que para considerar que un producto farmacéutico multifuente "es intercambiable, es necesario demostrar de manera directa o indirecta, que dicho producto es terapéuticamente equivalente al producto de comparación"^(13,14).

Puigventós, Ventayol y Delgado definen el Intercambio Terapéutico como la "sustitución de un fármaco diferente químicamente del prescrito, pero considerado equivalente terapéutico o mejor alternativa terapéutica, sin la aprobación expresa del médico prescriptor, pero en base a un protocolo previamente establecido y aceptado"⁽¹⁹⁾.

Fagiolino y col. (2005) revisaron extensamente los fundamentos teóricos y los factores de variabilidad de la bioequivalencia, la equivalencia terapéutica y la intercambiabilidad terapéutica. Estos autores plantean que el algoritmo Bioequivalentes-equivalentes terapéuticos-intercambiables tiene gran fragilidad, pues comentan que las pruebas actuales con estudios de tipo no reiterado permiten evaluar solo la biodisponibilidad sistémica y la Bioequivalencia poblacional. Sin embargo en los experimentos pueden observarse sujetos

que se desvían de la media poblacional, por lo que podrían no cumplir con la exigencia de la Bioequivalencia individual. Sin embargo la secuencia lógica: "igual biodisponibilidad - igual respuesta farmacocinética (bioequivalencia) - igual respuesta Farmacodinámica (equivalencia terapéutica), se cumple certeramente mientras se mantenga el término igual desde el inicio de la cadena", de lo contrario se estaría en una situación de gran fragilidad inductiva⁽¹⁶⁾.

A pesar de ello, los países vienen avanzando en el empleo de este algoritmo. Así los Estados Unidos de América y Canadá siempre requieren de una demostración de equivalencia terapéutica para permitir declarar la intercambiabilidad entre el producto el producto genérico y el producto de referencia (generalmente el producto innovador)⁽¹⁶⁾. De forma similar, México, Brasil y Argentina, poseen reglamentos para el registro de los productos genéricos desde 1999, que exigen pruebas de Bioequivalencia para la intercambiabilidad, y Chile tiene como requisitos los estudios de Bioequivalencia desde el 2005⁽²⁵⁾.

En el período 2004 al 2014, Brasil implementó una reglamentación especial con exigencias de pruebas de Bioequivalencia para los medicamentos similares⁽²⁸⁾. En el Perú aun cuando existe la exigencia en la Ley vigente, este requisito aún no se ha implementado^(17,26).

Comentarios finales

Para la realización de los estudios de Bioequivalencia se requiere contar con Centros para el estudio de Bioequivalencia, que cuenten con equipos multidisciplinares que den soporte a la ejecución del estudio clínico. Adicionalmente estos centros deberían contar con el apoyo de laboratorios analíticos especializados acreditados que cuenten con personal analítico idóneo, equipos y metodologías validados para la detección de los principios activos en los fluidos biológicos a pequeñas concentraciones, con precisión y sensibilidad adecuadas. Varios de estos laboratorios especializados se encuentran instalados y operando en varios países de la región. Debe estimularse el desarrollo de los laboratorios existentes en el país.

Es recomendable revisar periódicamente los reglamentos que regulan la participación de seres humanos en los proyectos de investigación en medicamentos, a fin de garantizar el cumplimiento de los requerimientos éticos y la seguridad de los pacientes. Los estudios de Bioequivalencia e intercambiabilidad terapéutica forman parte de los estudios clínicos controlados. La demostración de la equivalencia terapéutica de medicamentos en pacientes pediátricos está ausente en el país y constituye un área crítica y prioritaria que es necesario reforzar.

Es necesario que en el Perú la Dirección General de Medicamentos, insumos y Drogas (DIGEMID) publique los reglamentos de la Ley así como las directivas pertinentes para implementar la demostración de Bioequivalencia como paso previo teórico para la aceptación de equivalencia terapéutica y por ende de intercambiabilidad de los medicamentos genéricos multifuentes.

Referencias bibliográficas

- 1. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M.** Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. *Rev Méd Urug* 2012;28(3):165-173.
- 2. Noredin A.** Readings in advanced pharmacokinetics - theory, methods and applications. Rijeka: InTech. 2012. Se encuentra en URL: <http://library.umac.mo/ebooks/b28113391.pdf>
- 3. EMEA.** Note for guidance on the investigation of bioavailability and Bioequivalence. CPMP/QWP/EWP/EWP/1401/98. 14/12/2000. Se encuentra en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
- 4. EMEA.** Guideline on the investigation of bioequivalence. PMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. 20/01/2015. Se encuentra en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- 5. FDA.** Guía para la Industria: Procedimientos Estadísticos para Estudios de Bioequivalencia Usando un Diseño Estándar Cruzado de Dos Tratamientos. Febrero 1997 (Traducción). Se encuentra en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200634.htm>
- 6. FDA.** Guía para la industria: Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales. Octubre 2000. Se encuentra en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
- 7. FDA.** Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations (draft) July 2002. Se encuentra en URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM154838.pdf>
- 8. FDA.** Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs -General Considerations (draft) March 2014. Se encuentra en URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliancereg/s/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf>
- 9. OMS.** Biodisponibilidad de los medicamentos: principios y problemas. Serie de informes técnicos 536. Ginebra: OMS. 1974. Se encuentra en URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38797/1/WHO_TRS_536_spa.pdf
- 10. WHO Technical Report Series 863.** WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 34th Report. Appendix 1, Pages 141-152, 1996. Se encuentra en URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5516e/s5516e.pdf>
- 11. WHO.** Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products: fortieth report. Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 937). Geneva: World Health Organization, 2006: 391-437. Se encuentra en URL: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf
- 12. WHO.** Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products: fortieth report. Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 937)...Geneva: World Health Organization, 2006:
- 13. WHO.** Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products: forty-ninth report. Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 992). Geneva: World Health Organization, 2015:
- 14. WHO.** Forty-ninth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations (WHO technical report series; 992), 2015. Annex 8. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products:186-190. Se encuentra en URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf
- 15. USA.** CFR - Code of Federal Regulations, Title 21.Food and drugs. Title 21 Food and drugs, Vol 5. Chapter I: Food and drug administration, Subchapter D drugs for human use. Part 320. bioavailability and bioequivalence requirements. Revised 01/3/2015. Se encuentra en URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=320&showFR=1>
- 16. Fagiolino P, Eiraldi R, Vásquez M.** Intercambiabilidad de Medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia Terapéutica. *Acta Farm. Bonaerense* 2005;24(2):179-189.
- 17. Perú.** Ley 29459. Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. *Diario Oficial El Peruano. Normas Legales*, 25/11/2009: 406565 - 406575.
- 18. Laosa O, Guerra P, López-DJL, Mosquera B, Frías J.** Estudios de Bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2009; 26(4):553-562.

19. **Puigventós E, Ventayol P, Delgado O.** Cap. I 1.3.1.3. Intercambio terapéutico. En: Gamundi PM. Farmacia Hospitalaria - Tomo I. Madrid: Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. 2002. Se encuentra en URL: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1313.pdf>
20. **FDA.** Nomenclature (as excerpted from the Orange Book). 2005. [4 pantallas]. [revisado 12-12-2015]. Se encuentra en URL: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4137B1_07_Nomenclature.pdf
21. **Sociedad Española de Farmacia hospitalaria. SEPH.** Manual de procedimientos. Anexo b4. La equivalencia terapéutica. Concepto (versión madre 2005 revisada). Se encuentra en URL: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/informebasebeta/Documents/AnexoB4_EquivalenciaTerapeutica.doc
22. **Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF).** Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE). Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos. Documento Técnico No 8. Washington: Organización Panamericana de la Salud. 2011. Se encuentra en URL: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18848&Itemid=
23. **Greene WL, Concato J, Feinstein A.** Claims of Equivalence in Medical Research: Are They Supported by the Evidence? *Ann Intern Med.* 2000;132(9):715-722.
24. **Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P.** Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc).* 2007;129(19):736-745.
25. **Meza KL, Monteverde LD, Juárez JR.** Intercambiabilidad de medicamentos multifuente en el Perú: necesidad de establecer una directiva técnica. *Ciencia e Investigación (UNMSM Lima)* 2013;16(2):64-67. Se encuentra en URL: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1313.pdf>
26. **PERÚ.** Ministerio de Salud. DIGEMID. Pre-publicación: Directiva Sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. 27/10/2015. Se encuentra en URL: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosConsulta/P08_2014-10-27_Directiva_Equivalencia.pdf



ALAFARPE
ASOCIACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS
Innovación, Calidad y Ética

CORREO ELECTRÓNICO:
alafarpe@alafarpe.org.pe

WEB:
www.alafarpe.org.pe