Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Propuesta de guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú

TRABAJO ACADÉMICO

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica

AUTOR

Miriam Noemi CUBA MENDOZA

ASESOR

Mg. Luz Rocío ALGUIAR BERNAOLA

Lima - Perú

2025



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Cuba M. Propuesta de guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú [Trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2025.

Metadatos complementarios: autor / asesor

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Miriam Noemi Cuba Mendoza
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	21568840
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0005-9005-2713
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Luz Rocio Alguiar Bernaola
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09578116
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0008-8556-2585
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Jorge Luis Arroyo Acevedo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06785241
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Inostroza Ruiz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	18089817

Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Hugo Jesús Justil Guerrero
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40452674
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Calle: Jr. Puno N°1002 Latitud: -12.05572 Longitud: -77.02324
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Octubre 2024 - Febrero 2025
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05_ Políticas de salud, Servicios de salud https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.02_

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA CLÍNICA

Siendo las **18:50 hrs. del 28 de febrero de 2025** se reunieron en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de Trabajo Académico, presidido por el Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo e integrado por los siguientes miembros: Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa, Dr. Luis Alberto Inostroza Ruiz y el Dr. Hugo Jesús Justil Guerrero, para la sustentación oral y pública del trabajo Académico intitulada: **"Propuesta de guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú",** presentado por la **Q.F. Miriam Noemi Cuba Mendoza.**

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico, con el fin de optar al Título de **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduanda.

A continuación, el Jurado de Trabajo Académico procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

15 (QUINCE) - BUENO

.....

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la **Q.F. Miriam Noemi Cuba Mendoza,** el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica.**

Siendo las 19:20 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 19:24 hrs. del 28 de febrero del 2025.

.....	.....
Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P. T.C.)	Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa (P. P. T.P.)
Presidente	Miembro
.....	.....
Dr. Luis Alberto Inostroza Ruiz (P. P, T.P.)	Dr. Hugo Jesús Justil Guerrero (P. Asoc, T.C.)
Miembro	Miembro

Observaciones:.....

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Mg. Luz Rocío Alguiar Bernaola, en mi condición de asesora acreditado con el Dictamen N° 00024/FFB-UPG/2025 del trabajo académico, cuyo título es: **Propuesta de guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú**, presentado por la Q.F. **Miriam Noemi Cuba Mendoza,** para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Clínica, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **13**% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Lima, 25 de febrero de 2025

Firma del Asesora 

Nombres y Apellidos de la asesora, Mg. Luz Rocío Alguiar Bernaola

DNI: 09578116

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE **2**
RESUMEN **3**
ABSTRAC **4**
SIGLAS Y ABREVIATURAS **5**
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN **6**
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO **8**
2.1. Antecedentes de la investigación 8
2.2. Aspectos teóricos 11
2.2.1 Estudio de bioequivalencia **11**
2.2.2 Etapas de los estudios de bioequivalencia **13**
2.2.3 Reporte Final de los Estudios de Bioequivalencia **15**
2.3. Glosario o definición de términos 16
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA **17**
CAPÍTULO IV. RESULTADOS **19**
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN **45**
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES **48**
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **49**
CAPÍTULO VIII. ANEXOS **52**
Anexo 1 ..... **53**
Anexo 2 ..... **54**

RESUMEN

El objetivo de este estudio ha sido elaborar una guía que ayude presentar apropiadamente los estudios de bioequivalencia con el fin de demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú, esto va a permitir que los solicitantes y titulares de los registros sanitarios puedan adjuntar en la Ventanilla Única de Comercio Exterior – VUCE, las solicitudes de inscripción o cambios de importancia mayor en el registro sanitario, cuando tengan que cumplir con la exigencia de la equivalencia terapéutica y demostrar la intercambiabilidad para el caso de los medicamentos que están en la lista del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú y para aquellos medicamentos del anexo 1 que forma parte de la R.M. N° 404-2021-MINSA, y para aquellos que quieran demostrar ser intercambiables voluntariamente, según lo estipulado en el citado Reglamento. Ello con el fin de comprobar que es intercambiable en la práctica médica. El presente estudio tiene un enfoque descriptivo y, para su desarrollo, se revisó las directrices de organismos internacionales como la ICH, OMS y también se comparó con el contenido de las guías de los diferentes países de Latinoamerica entre ellos Colombia, El Salvador, Ecuador, Chile, Costa Rica, ya que estos países cuentan con guías específicas para presentar los documentos que corresponden a los estudios de bioequivalencia. Sin embargo, en Perú aún no se cuenta con una guía similar, esto motivó la elaboración de la guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú.

Palabras clave: equivalencia terapéutica, bioequivalencia, intercambiabilidad de medicamentos

ABSTRAC

The objective of this study has been to develop a guide that facilitates the proper presentation of bioequivalence studies to demonstrate the interchangeability of medicines in Peru. This will enable applicants and holders of sanitary registrations to submit their requests for registration or major modifications through the Ventanilla Única de Comercio Exterior (VUCE) when required to comply with therapeutic equivalence standards and demonstrate interchangeability. This applies to medicines listed in the regulation governing drug interchangeability in Peru, as well as those included in Annex 1 of Ministerial Resolution No. 404-2021-MINSA. Additionally, it allows for the voluntary demonstration of interchangeability, as stipulated in the aforementioned regulation. The ultimate goal is to confirm that a medicine can be safely substituted in medical practice. This study adopts a descriptive approach, reviewing international guidelines from organizations such as the ICH and WHO. Furthermore, it includes a comparative analysis of regulatory frameworks from various Latin American countries, including Colombia, El Salvador, Ecuador, Chile, and Costa Rica, all of which have specific guidelines for the submission of bioequivalence study documentation. However, Peru does not yet have a similar guide, which led to the development of this document to standardize the presentation of bioequivalence studies and support the demonstration of medicine interchangeability in the country.

Keywords: therapeutic equivalence, bioequivalence, interchangeability of drugs

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ANM	Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios
CRO	Organización de Investigación por Contrato
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EMA	European Medicines Agency (Unión europea)
FDA	Food and Drug Administration (Estados Unidos)
ICH	Consejo Internacional de Armonización
IFA	Ingrediente farmacéutico activo
OMS	Organización Mundial de la Salid
Red PARF	Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica
VUCE	Ventanilla Única de Comercio Exterior

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Para autorizar la comercialización de un medicamento, es necesario obtener el registro sanitario, el cual pasa por un riguroso proceso de evaluación, en la que se demuestran las garantías de eficacia, seguridad y calidad, estableciéndose las condiciones de uso, teniendo en cuenta que el riesgo/beneficio sea aceptable. Por ello las empresas farmacéuticas que deseen comercialización un medicamento deben presentar todos los requisitos y estudios técnicos exigidos para garantizar la eficacia, seguridad y calidad. En el caso que la empresa farmacéutica desee comercializar un medicamento multifuente (genérico), debe contar con la autorización del registro sanitario, para ello es importante contar con los estudios de equivalencia terapéutica que pueden ser estudios in vivo de bioequivalencia o estudios de bioexención, los cuales deben desarrollarse de acuerdo a las recomendaciones de las diferentes agencias reguladoras de medicamentos.

La OMS indica que todos los países miembros deben demostrar la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuentes antes de ser declararlos intercambiables. Los estudios de equivalencia terapéutica contribuyen a mejorar el acceso de la población a medicamentos eficaces, seguros y de calidad (1)

En el año 1998, en América Latina, países como Brasil, México y Argentina fueron los primeros en promover y elaborar sus normativas y directivas para el desarrollo de los estudios de bioequivalencia, después México y Brasil han tomado decisiones políticas trascendientes, permitiendo fortalecer la reglamentación de los medicamentos genéricos, exigiendo pruebas que demuestren su equivalencia terapéutica (2-3). Las autoridades reguladoras internacionales como la FDA, ICH, OMS y EMA recomiendan sobre la estructura de los informes y de la documentación completa que debe contener los estudios de bioequivalencia. En este contexto los países de la región como, Colombia, Ecuador, Costa Rica, Chile, El Salvador, entre otros, cuentan con normativas y guías específicas sobre los estudios de bioequivalencia.

En Perú en el año 2018 se aprobó el Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos con D.S. N° 024-2018-SA, entrando en vigor en el año 2019 (4), desde entonces Perú se encuentra en proceso de aplicación de la reglamentación de la intercambiabilidad de medicamentos, el camino de la implementación representa un gran

desafío para los laboratorios fabricantes, este proceso está siendo desarrollando gradualmente. El reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, dispone que los estudios de bioequivalencia deben ser diseñados según se indica en el Título III (Estudios in vivo), teniendo en cuenta los criterios técnicos recomendados por la ICH, OMS, EMA, Health Canadá o la FDA. No obstante, desde la entrada en vigor del reglamento hasta el año 2024 han sido autorizados solo 106 medicamentos intercambiables (5).

La OMS menciona que existen dificultades para presentar los estudios in vivo de bioequivalencia (6), por lo cual una de las razones que no haya mayor cantidad de medicamentos intercambiables en el Perú podría ser por la documentación incompleta que presentan las empresas farmacéuticas ante la ANM. Ello estaría ocasionando como resultado que los titulares de los registros sanitarios estén presentando los documentos de los estudios de bioequivalencia de manera incompleta y/o desordenada, también estaría generando demoras en los tiempos de evaluación por parte de la autoridad reguladora, conllevando a un gran número de expedientes con notificaciones, denegación del trámite, desistimiento del trámite por parte del solicitante. Por ello es necesario contar con una guía que establezca lineamientos claros para presentar los documentos técnicos que corresponde a los estudios de bioequivalencia, donde se describa las pautas y todos los documentos que se deben presentar.

En este contexto, el presente trabajo académico tiene como objetivo principal proponer una guía que estandarice la presentación de la documentación técnica de los ensayos de bioequivalencia en el Perú, asegurando que los medicamentos cumplan con los requisitos necesarios para su intercambiabilidad.

Por otra parte, la guía permite mejorar la presentación de la vasta documentación técnica de los estudios de bioequivalencia, ya que el objetivo es facilitar la presentación de dicha documentación por parte de los solicitantes o titulares de los registros sanitarios y optimizar los tiempos a la autoridad reguladora al momento de evaluar esta documentación, generando asi la autorización de mayor número de medicamentos intercambiables en el Perú en bien de la salud pública.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

En el año 2020, en Chile, Stojanova et al. (7) han descrito fundamentos importantes de la bioequivalencia en la regulación de Chile, además de discutir acerca de los problemas relacionados con la intercambiabilidad. Los autores resaltan que las regulaciones sobre la intercambiabilidad y las entidades del estado que son responsables deben velar por la seguridad y la eficacia de los medicamentos genéricos intercambiables y señalan también sobre la implementación de una guía para homogenizar las definiciones y criterios de intercambiabilidad. En Chile, la regulación de bioequivalencia se puso en marcha con la Ley de Fármacos del año 2014, registrando en su inicio 329 productos bioequivalentes, cifra que aumentó con el tiempo y en el 2019 registraron 1,555 medicamentos intercambiables.

En el año 2018, Gonzales (8), realizó un estudio en España y analizó la posible interacción entre el sexo y la formulación en los estudios de bioequivalencia. Los resultados evidenciaron que un medicamento genérico puede ser bioequivalente en un grupo de sexo, pero no en el otro. También investigaron la posible influencia de este factor en estudios de parches transdérmicos y en la administración del fármaco efavirenz, estos resultados fueron presentados ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Para ello, se llevó a cabo una recopilación de todos los estudios de bioequivalencia efectuados en el Hospital de la Princesa, en estos estudios se consideró hombres y mujeres. Finalmente, se concluyó que no existen pruebas suficientes que confirmen la presencia de interacción sexo-formulación, ya que los estudios que la sugieren no han sido validados en otras investigaciones.

En España, Moreno (9) en el año 2016 llevó a cabo una investigación enfocada en afinar y hacer más eficiente el análisis y evaluación de los estudios de bioequivalencia. Su trabajo fue basado en la información recopilada de ensayos desarrollados en el Hospital de la Princesa entre 1997 y 2014. El propósito

principal fue identificar áreas de mejora en la versión más reciente de la guía de bioequivalencia de la EMA, con el fin de fomentar nuevas discusiones en la comunidad científica y avanzar en la estandarización de estos estudios. Finalmente, sugiere que la normativa de Europa debería profundizar en los aspectos farmacogenéticos, especialmente en lo que respecta a la determinación de perfiles farmacocinéticos. Por último, señala que estas modificaciones podrían contribuir a la estandarización y armonización de los estudios de bioequivalencia.

Storpirtis et al. (10) en el 2014 indicó que en América Latina surgió políticas para regular y armonizar el registro de productos genéricos y similares basadas en ensayos in vitro e in vivo que avalen la equivalencia terapéutica y la intercambiabilidad, siendo que aún se observa heterogeneidad, especialmente en términos de los criterios de evaluación y el tiempo desde la solicitud hasta la autorización de comercialización. En este artículo presenta y discute aspectos relevantes sobre bioequivalencia y criterios de bioexención, enfatizando los diferentes enfoques adoptados por las autoridades regulatorias regionales en América Latina. Mencionan que se han realizado esfuerzos de armonización para llegar a un acuerdo respecto a los requisitos en común y que el Grupo de Trabajo sobre Bioequivalencia fue creado en el ámbito de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), coordinada por la OPS. Es indiscutible que los países latinoamericanos tienen un arduo trabajo y complejo que se debe hacer para equilibrar los costos de los sistemas de salud.

Un estudio realizado en Witwatersrand en Sudáfrica por Nyathi (11) en el 2016, sobre el análisis estadístico de los estudios de bioequivalencia, cuyo objetivo fue evaluar la bioequivalencia entre un medicamento genérico y un medicamento de marca mediante pruebas estadísticas de estudios de farmacocinética, para obtener datos se utilizaron muestras de sangre con un diseño cruzado 2 x 2 de 14 ovejas, a cada una de las cuales se le administró una formulación de prueba y de referencia en la secuencia 1 y luego la formulación de referencia y de prueba en la secuencia 2. El estudio señala, que si son bioequivalentes es probable que se pueda administrar en seres humanos, de modo que el objetivo principal fue verificar si se logra el mismo efecto de los medicamentos. El autor señala que se ha logrado

establecer la bioequivalencia promedio y la bioequivalencia poblacional mediante técnicas estadísticas, también indica que el modelo utilizado de diseño cruzado 2 x 2 es inadecuado para establecer la bioequivalencia individual, lo que da lugar al uso de un modelo de orden superior.

Mendoza et al. (12) en el 2024, en Perú, llevaron a cabo una investigación retrospectiva con el propósito de analizar la normativa que regula la intercambiabilidad de los medicamentos, aplicando el enfoque del Análisis de Impacto Regulatorio (AIR), que está vigente desde el año 2021. El estudio evaluó el diseño del reglamento teniendo en cuenta los elementos del AIR, detectando diversos inconvenientes en su implementación. Se evidenciaron dificultades en la realización de estudios de bioexención y en la demostración de equivalencia terapéutica bajo la la forma farmacéutica. Además, los plazos establecidos fueron ampliados, otro hallazgo relevante fue que, a pesar de haber transcurrido cinco años desde su implementación, no se ha llevado a cabo una evaluación sobre los avances logrados por parte de las autoridades del estado.

Un estudio con enfoque descriptivo, comparativo y transversal hecho en Perú por Castillo (13) en 2021 tuvo como finalidad examinar los criterios técnicos que se exigen a los productos de referencia en los estudios de equivalencia terapéutica dentro de los países de América Latina. Se indagó determinar si existían diferencias en dichos criterios y evaluar la posibilidad de una probable armonización. Para ello, se realizó una comparación de los criterios que se aplican en la selección de los productos de referencia o comparadores. Por lo general, el medicamento innovador es seleccionado como referencia. En este sentido, se observó que, si el producto innovador ya ha sido autorizado y comercializado en el país, este es utilizado como referencia, igualmente el Argentina, Brasil, y otros países de la región. No obstante, en Perú, al aplicar el segundo criterio de selección, se han encontrado diferencias, ya que la elección del producto innovador depende de su disponibilidad en los mercados nacional e internacional. La autora señala que no existe una metodología única para la selección de productos de referencia entre los distintos países, lo que genera dificultades en la aceptación y realización de estudios en América Latina.

Pérez – Chauca et al. (14) en el 2021 hizo un análisis sobre la intercambiabilidad de medicamentos en Perú, abordando aspectos sobre la comercialización de medicamentos multifuentes y la implementación de la correspondiente normativa. En su estudio, destacaron que la intercambiabilidad se ha convertido en un requisito fundamental para la autorización de medicamentos genéricos, permitiendo así garantizar la disponibilidad de tratamientos seguros, eficaces y de calidad. También indican que con la aprobación del D.S, 024-2028-SA en el 2018 se constituye una exigencia cumplir con la equivalencia terapéutica, mencionado que, en América Latina, este requisito difiere considerablemente, a pesar de los esfuerzos de armonización. Los países como México, Brasil y Argentina comercializan genéricos intercambiables, mientras que, en Bolivia, Honduras, Nicaragua, República Dominicana, entre otros, se comercializan aún sin cumplir con las pruebas de equivalencia terapéutica.

2.2. Aspectos teóricos

2.2.1 Estudio de bioequivalencia: Son estudios farmacocinéticos en seres humanos, sirven para establecer la bioequivalencia entre dos formulaciones, donde se mide la concentración del Ingrediente farmacéutico activo (IFA) y/o su(s) metabolito(s) en función del tiempo en un fluido biológico, para obtener medidas de los parámetros farmacocinéticos. Estos estudios sirven para evitar tener que repetir los ensayos clínicos de eficacia y seguridad (9,4).

2.2.1.2 Bioequivalencia: Es la equivalencia farmacocinética entre un medicamento multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si sus biodisponibilidades en términos de Cmáx, tmax y grado de absorción (AUC), después de la administración en la misma dosis molar, en las mismas condiciones, son similares a tal punto que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos (4,15).

2.2.1.3 Biodisponibilidad: Es la velocidad y cantidad con la cual la fracción activa del fármaco es absorbida a partir de una forma de dosificación y está disponible en la circulación general. En base a consideraciones farmacocinéticas y clínicas se asume que, en un mismo sujeto, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo resultará en una concentración similar en el sitio de acción (16).

2.2.1.4 Farmacocinética: es el estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos. Cuando los medicamentos se administran extravascularmente, por ejemplo, por vía oral, el fármaco primero se debe liberar mediante la disolución y luego darse la absorción, para que las moléculas del fármaco alcancen la circulación sistémica, estas deben atravesar varias barreras fisiológicas antes de llegar al sistema vascular. La distribución se da cuando las moléculas del fármaco que han ingresado al sistema vascular pasan del torrente sanguíneo. El metabolismo es la transformación química de la molécula del fármaco, normalmente por una reacción mediada por enzimas, en otra entidad química denominada metabolito. La excreción es la eliminación definitiva de un fármaco del organismo (16).

2.2.1.5 Parámetros farmacocinéticos: proporcionan mediciones cuantitativas del comportamiento de los fármacos y/o sus metabolitos dentro del organismo. Los principales parámetros farmacocinéticos son: AUC_{0-t} y Cmáx. Parámetros secundarios: $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-72}, el área residual, tmáx. El cálculo de AUC_{0-72} se requiere como variable principal para fármacos de vida media larga en sustitución de AUC_{0-t}. (9,16).

Los principales parámetros se mencionan a continuación

a. Área Bajo la Curva (ABC o AUC): la medida más relevante de la biodisponibilidad de un medicamento, este parámetro permite cuantificar la cantidad de principio activo absorbido en función del tiempo y por tanto, disponible para llegar al lugar de acción (9,16).
b. Concentración máxima (Cmax), es la concentración máxima del fármaco en plasma tras la administración de un medicamento, es una medida de la velocidad de absorción (17,18).
c. Tiempo de la concentración plasmática máxima (tmax): es el tiempo en el que el medicamento alcanza su concentración máxima en sangre (tiempo de la velocidad de absorción) (16)
d. Aclaramiento (CL): Es el volumen de sangre (plasma o suero) u otros fluidos biológicos que aún está libre de medicamento por unidad de tiempo (16).
e. Constante de velocidad de eliminación (ke): se define como la constante fraccional de primer orden cinético que rige el ritmo de declinación exponencial de las concentraciones del fármaco en plasma a través del tiempo (18).
f. Tiempo de vida media ($t_{1/2}$): es el tiempo transcurrido hasta que la concentración plasmática del fármaco se reduce a la mitad. Permite conocer el tiempo que permanece el fármaco en el organismo, la frecuencia con que se puede administrar, el tiempo que demorará en eliminarse del organismo, entre otros (18).

2.2.2 Etapas de los estudios de bioequivalencia: está constituido por tres etapas

- ✓ Etapa clínica
- ✓ Etapa analítica (bioanalítica)
- ✓ Etapa estadística

2.2.2.1 Etapa clínica: Los ensayos de bioequivalencia se consideran ensayos clínicos de fase 1, estos deben cumplir con los requisitos y las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas, en esta etapa es donde los sujetos voluntarios sanos previamente seleccionados y controlados son internados, que luego de la administración de los medicamentos en estudio se extraen las muestras de sangre (19,20).

a. Organización de investigación por contrato (CRO): Es una organización científica a la cual un patrocinador puede transferir algunas de sus tareas y obligaciones mediante la suscripción de un contrato, asimismo, conducen o ejecutan parte o la totalidad de los estudios de bioequivalencia (19).
b. Protocolo del estudio: El protocolo es el documento que establece los objetivos, el diseño, la metodología, la organización, los procedimientos, las consideraciones estadísticas, los criterios de aceptación de bioequivalencia. También se incluye los antecedentes y la justificación del estudio, el protocolo debe estar fechado y firmado por el investigador, el/los centros de investigación por contrato (CRO) y el patrocinador (15,19,21).
c. Diseño del estudio de bioequivalencia: El diseño del estudio debe maximizar la sensibilidad para detectar cualquier diferencia entre los medicamentos, minimizar la variabilidad que no es causada por los efectos de la formulación y tratar de eliminar sesgos. El diseño clásico es un estudio cruzado, de dos secuencias, dos periodos, dos tratamientos, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado. En casos específicos, por ejemplo, fármacos altamente variables y aquellos de vida media larga, se pueden elegir otros diseños, el cual debe ser justificado (17,20).
d. Comité de ética: Es un órgano independiente, constituido por profesionales médicos y no médicos, cuya responsabilidad es verificar que se protejan la seguridad, la integridad y los derechos humanos de los sujetos que participan en un ensayo

clínico. Los comités de ética deben constituirse y funcionar de manera que sus tareas puedan ejecutarse libres de sesgos y de cualquier influencia de quienes conducen el ensayo (19,20).

e. Consentimiento informado: Confirmación voluntaria de un sujeto de aceptar su participación en un ensayo clínico. Este consentimiento debe requerirse solo después de haber proporcionado toda la información y explicación detallada sobre el ensayo, incluida una explicación de los derechos y responsabilidades del sujeto de acuerdo con la revisión actual de la Declaración de Helsinki (19).
f. Patrocinador: Persona, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad del inicio, la gestión y/o la financiación de un ensayo clínico (19,21).

2.2.2.2 Etapa bioanalítica: En esta etapa se realizan las mediciones de las concentraciones del analito (IFA o metabolitos), puede ser efectuada por la misma CRO que ejecuto la etapa clínica o por otro centro de investigación (19).

a. Método bioanalítico: Método analítico utilizado en la determinación cuantitativa de analitos en matrices biológicas (22).
b. Validación: Demostración de que un método bioanalítico es adecuado para su propósito previsto (22).

2.2.2.3 Etapa estadística: Es la evaluación de los resultados, esta etapa es sumamente critica, ya que se define la bioequivalencia o bioinequivalencia. Dentro de ello se considera:

a. Estadística descriptiva
b. Análisis de variancia (ANOVA)
c. Verificación de los datos.

2.2.3 Reporte Final de los Estudios de Bioequivalencia: Una descripción completa del estudio después de su finalización, incluyendo una

explicación de los métodos experimentales (incluidos los métodos estadísticos) y los materiales, una presentación y evaluación de los resultados, un análisis estadístico y una evaluación crítica, ética, estadística y clínica (19).

2.3. Glosario o definición de términos

a. Medicamento intercambiable: Es el medicamento que ha demostrado mediante estudios de equivalencia terapéutica ser intercambiable con el producto de referencia en la práctica médica (4).

b. Equivalentes terapéuticos: Dos medicamentos se consideran terapéuticamente equivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que luego de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, son básicamente los mismos cuando se utiliza por la misma vía de administración en las condiciones especificadas en el inserto. Pudiendo ser demostrado con estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos comparativos o estudios in vitro (4,15,17).

c. Producto de referencia o comparador: Medicamento con el cual el producto multifuente pretende ser intercambiable en la práctica clínica, después de haber demostrado ser equivalente terapéutico. El producto de referencia normalmente será el producto innovador (4,15).

d. Medicamentos multifuentes: Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que han demostrado equivalencia terapéutica in vivo o in vitro con el producto de referencia pueden ser declarados intercambiables (15,19)

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Investigación

El presente estudio corresponde a una investigación aplicada (23).

3.2. Consideraciones éticas (de ser el caso)

No aplica.

3.3. Diseño metodológico

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, comparativo (23)

3.4. Unidad de análisis

Regulaciones sobre los estudios de bioequivalencia de la OMS, ICH, FDA y países de América Latina.

3.5 Población de estudio

- Normativa Nacional:
    - Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, aprobado mediante Decreto Supremo Nº 024-2018-SA
- Normativas Internacionales:
    - Directrices sobre los estudios de bioequivalencia de la OMS, ICH, FDA
    - Regulaciones para la presentación de los estudios de bioequivalencia de las autoridades reguladoras de países de Latino América como: Colombia, Ecuador, Chile, El Salvador, Costa Rica.

3.6. Muestra o tamaño de muestra

No aplica.

3.7. Criterios de selección (Cuando aplique)

No aplica

3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos

Para la recopilación de la información se tomó en cuenta la regulación de los estudios de bioequivalencia de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios – ANM en el Perú (4); del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia (15), de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria de Ecuador (17), de la Superintendencia de Regulación Sanitaria - Dirección Nacional de Medicamentos del El Salvador (24), del Ministerio de Salud de Costa Rica (25). Asimismo, se consideraron las Directrices de los organismos internacionales como OMS, ICH, FDA.

Para la elaboración de la guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú, se hizo una revisión, análisis y comparación de las regulaciones mencionadas anteriormente. Posteriormente, la guía fue estructurada con base a la Directiva N° 001 -2019-PCM "Lineamientos para la elaboración y aprobación de Directivas en la Presidencia del Consejo de Ministros", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 247-2019-PCM del 28 de junio del 2019 cuyo anexo 1 establece la “Estructura y Contenidos de las Directivas” (26).

3.9. Procesamiento de la información o de datos

El procesamiento de la información se realizó de manera sistemática y organizada, asegurando que los datos recopilados constituyan una base sólida para la elaboración de la guía. Este proceso incluyó la organización de la información, la revisión documental de las directrices internacionales y la estructuración de la guía, garantizando así su coherencia y aplicabilidad. También se elaboró una lista de chequeo para la verificación de la documentación requerida por cada etapa (etapa clínica, bioanalítica, estadística y en el reporte final de los estudios de bioequivalencia).

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

PROPUESTA DE GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN EL PERÚ



PROPUESTA DE GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN EL PERÚ

I. FINALIDAD

Dar a conocer los lineamientos que deben seguir los solicitantes y titulares de los registros sanitarios para presentar los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, con el fin de garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos multifuentes (genéricos).

II. OBJETIVO

Establecer los lineamientos a seguir durante la presentación de los estudios de bioequivalencia de medicamentos considerando la documentación técnica de la etapa clínica, analítica, estadística y del reporte final, en concordancia con lo establecido en el Decreto Supremo Nº 024-2018-SA, Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú.

III. ALCANCE

La presente guía es aplicable para la presentación de los estudios de bioequivalencia en los procesos de inscripción y cambios de importancia mayor en el registro sanitario.

IV. BASE LEGAL

- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

- Decreto Supremo Nº 021-2017-SA - Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú
- Reglamento que Regula la Intercambiabilidad de Medicamentos aprobado mediante Decreto Supremo N° 024-2018-SA

V. RESPONSABILIDADES

Los solicitantes o titulares de los registros sanitarios de las empresas farmacéuticas son responsables de la presentación de toda la documentación técnica de los estudios de bioequivalencia de medicamentos y deben aplicar los lineamientos que establecidos el presente documento.

VI. DISPOSICIONES GENERALES

La presente guía se sustenta en los principios básicos de eficacia, seguridad y calidad, establecidos en la Ley N° 29459, "Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios":

5.1 Se considera las siguientes definiciones:

1. **Bioequivalencia:** Es la equivalencia farmacocinética entre un medicamento multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si sus biodisponibilidades en términos de Cmáx, tmax y grado de absorción (AUC), después de la administración en la misma dosis molar, en las mismas condiciones, son similares a tal punto que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos (1,2).

2. **Biodisponibilidad:** Es la velocidad y cantidad con la cual la fracción activa del fármaco es absorbida a partir de una forma de dosificación y está disponible en la circulación general. En base a consideraciones farmacocinéticas y clínicas se asume que, en un mismo sujeto, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo resultará en una concentración similar en el sitio de acción (3).

3. **Comité de ética:** Es una institución independiente, formado por profesionales médicos y no médicos, responsables de la protección de la seguridad y de los derechos de los sujetos en investigación. Los comités de ética deben constituirse y funcionar de manera que sus tareas puedan ejecutarse libres de sesgos y de cualquier influencia de quienes conducen el ensayo (4).

4. **Consentimiento informado:** Confirmación voluntaria de un sujeto de aceptar su participación en un ensayo clínico. Este consentimiento debe requerirse solo después de haber proporcionado toda la información y explicación detallada sobre el ensayo, incluida una explicación de los derechos y responsabilidades del sujeto de acuerdo con la revisión actual de la Declaración de Helsinki (4).

5. **Farmacocinética:** es el estudio de la cinética de los procesos ADME de los medicamentos (3).

6. **Organización de investigación por contrato (CRO):** Es una organización científica a la cual un patrocinador puede transferir algunas de sus tareas y obligaciones mediante la suscripción de un contrato, asimismo, conducen o ejecutan parte o la totalidad de los estudios de bioequivalencia (4).

7. **Parámetros farmacocinéticos:** proporcionan mediciones cuantitativas del comportamiento de los fármacos y/o sus metabolitos dentro del organismo. Los principales parámetros farmacocinéticos son: AUC_{0-t} y Cmáx. Parámetros secundarios: $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-72}, el área residual, tmáx (3,5).

8. **Protocolo del estudio:** El protocolo es el documento que establece los objetivos, el diseño, la metodología, la organización, los procedimientos, las consideraciones estadísticas, los criterios de aceptación de bioequivalencia. También se incluye los antecedentes y la justificación del estudio (2,4,6).

VII. DISPOSICIONES ESPECIFICAS

Para declarar medicamentos intercambiables se requiere de los estudios de equivalencia terapéutica, el cual se inicia a través de la Ventanilla Única de Comercio Exterior – VUCE, anexando todos los documentos que corresponden a los estudios de bioequivalencia en las solicitudes de inscripciones o cambios de importancia mayor (según corresponda).

LINEAMIENTOS QUE SE DEBE SEGUIR EN LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Los solicitantes y titulares de los registros sanitarios que deban o quieran demostrar la equivalencia terapéutica para ser declarados medicamentos intercambiables ya sea mediante un trámite de inscripción o un cambio de importancia mayor, deben ingresar su requerimiento a través de la Ventanilla Única de Comercio Exterior – VUCE, adjuntando la documentación completa de los estudios de bioequivalencia de los medicamentos multifuentes (genéricos), considerando lo siguiente:

1. Los solicitantes o titulares de los registros sanitarios pueden descargar el Formato I-04 Solicitud Declaración Jurada para la “Presentación de los estudios de bioequivalencia”, el cual se encuentra en la página web de la DIGEMID, ventana de “Intercambiabilidad de Medicamentos” (7).

2. Llenar toda la información requerida en el formato para la presentación de los estudios de bioequivalencia de manera digital, teniendo en cuenta

que no debe ser modificado, en caso no aplique alguno de los requerimientos, debe llenar el espacio con la sigla N.A. (No Aplica). Si alguno de los campos no ha sido llenado, éste puede ser observado (7,8).

3. En caso no se pueda adjuntar todos los documentos por el tamaño de la información, puede presentarlo por mesa de parte de DIGEMID en USB con un documento dirigido a la Dirección de Productos Farmacéuticos, debidamente suscrito por los responsables.

4. Todos los archivos que se adjunten deben estar debidamente renombrados, de acuerdo con el contenido de la documentación, no es válido nombrarlos con códigos que no se puedan identificar. En lo posible evitar la división de la documentación del reporte de los estudios de bioequivalencia, en caso de ser necesario debe seguir el orden que corresponde, incluyendo todos los apéndices y anexos.

5. El usuario debe llenar toda la información requerida en la VUCE y presentar la siguiente información:

    a. Formato I-04 “Presentación de los estudios de bioequivalencia”, debidamente suscrita.
    b. En caso de que el estudio de bioequivalencia haya sido realizado en el Perú adjuntar los contratos, convenios y autorizaciones correspondientes con la Organización de Investigación por Contrato – CRO, asimismo, el documento de autorización del Instituto Nacional de Salud.
    c. Documento de aprobación de la Autoridad Reguladora de Medicamentos.
    d. Reporte del estudio de bioequivalencia (ver anexo 1).
    e. Reporte de la etapa bioanalítica
    f. Reporte de validación de la técnica bioanalítica
        - Introducción y objetivos
        - Materiales y métodos

- Descripción del método analítico
- Parámetros de validación
- Resultados y discusión
- Conclusiones
- Desviaciones del protocolo
- Registros y archivos

g. Cromatogramas

h. Reporte de la etapa estadística
   - Métodos estadísticos
   - Análisis estadístico
   - Cuadros
   - Gráficos
   - Figuras

i. Información de los datos crudos en formato visibles y legibles (excel)

j. Certificado de análisis del producto en investigación y del producto de referencia de los lotes utilizados en los estudios de bioequivalencia.

k. Formato recepción de los productos en investigación

l. Copia del rotulado mediato e inmediato del producto de referencia, asi también la copia de la factura del distribuidor o empresa a la que se le compró el producto de referencia. La dirección del distribuidor o empresa debe ser claramente visible en la factura (anexar).

m. El contenido de la documentación técnica que se presente para demostrar la equivalencia terapéutica debe ser de acuerdo a lo indicado en la presente guía, considerando también las recomendaciones sobre los criterios técnicos específicos de forma indistinta y excluyente de la OMS, ICH, EMA, Health Canada, o la FDA (1).

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL REPORTE DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIAS (8,9,10,11,12)

1. PÁGINA DEL TÍTULO

La página del título debe contener la siguiente información:

- Título del estudio.
- Código del estudio.
- Centro donde se desarrolló cada etapa del estudio (fase clínica, analítica y estadística)
- Nombre del medicamento de prueba (producto en investigación)
- Diseño del estudio
- Nombre de la empresa que patrocina el estudio
- Identificación del protocolo (código o número) y su versión
- Fase del estudio clínico
- Fecha de inicio del estudio (primer sujeto voluntario enrolado)
- Fecha de finalización del estudio (último sujeto voluntario completado)
- Nombre y afiliación del investigador principal, coinvestigadores, responsables de la parte clínica, bioanalitica, estadística y de aseguramiento de la calidad.
- Declaración que indique si el estudio se realizó de conformidad con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), incluido el archivo de los principales documentos
- Fecha y versión del reporte
- Firmas (representante del patrocinador, monitor (es) del patrocinador, CRO, investigador principal, coordinador del estudio, responsable de la etapa clínica, aseguramiento de la calidad, responsable farmacocinético, director del estudio de la etapa analítica y responsable de la etapa estadística)

2. RESUMEN

Debe incluir un breve resumen (normalmente limitada a pocas páginas), este debe contener también datos numéricos para mostrar los resultados.

3. TABLA DE CONTENIDO DEL REPORTE DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

4. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

5. PRINCIPIOS ÉTICOS

5.1. Comité de Ética Independiente (IEC) o Junta De Revisión Institucional (IRB)

Se debe confirmar que el estudio y sus modificaciones fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética Independiente o una Junta de Revisión Institucional. Se debe incluir una lista de todos los miembros del comité de ética o junta de revisión institucional consultados, también se debe proporcionar el nombre del presidente del comité.

5.2. Conducta ética del estudio

Se debe confirmar que el estudio fue realizado de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

5.3. Información de los sujetos voluntarios y el consentimiento

Se requiere la descripción completa de cómo y cuándo se consiguió el consentimiento informado en relación con el reclutamiento del sujeto voluntario (por ejemplo, en el momento de la asignación, antes de la selección de los voluntarios).

Debe proporcionar información escrita representativa del voluntario y un formato del consentimiento informado del voluntario

6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

La estructura administrativa del estudio debe contener información del investigador principal, investigadores colaboradores, comités directivo, comités de seguimiento y evaluación, información del estadístico, instalaciones centrales de laboratorio, CRO, autor del reporte (debe describirse brevemente en el cuerpo del reporte).

La lista debe incluir:

6.1 Patrocinador

6.2. Investigadores

6.3 Organización de Investigación por Contrato (CRO)

6.4 Autor o autores del Informe

6.5 Centro de investigación de la etapa clínica e investigadores

6.6 Instalación de laboratorio clínico

6.7 Instalación analítica

6.8 Bioestadístico

6.9 Instalaciones de emergencia

6.10 otros datos que crea necesario

En un apéndice se debe incluir una lista de los investigadores con sus afiliaciones, su papel en el estudio y sus curriculum vitae, también se debe incluir una lista de otros participantes importantes que desarrollaron el estudio.

El investigador principal, debe ser un profesional de la salud que certifique capacitación y conocimiento de las teorías farmacocinéticas y en especial sobre estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

7. INTRODUCCION

Debe incluir información del medicamento (farmacodinamia, farmacocinética, fundamento del estudio, entre otros).

8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

9. PLAN DE LA INVESTIGACIÓN

9.1 Diseño y plan general del ensayo: Se debe describir claramente

El plan general del estudio y el diseño del estudio deben describirse claramente, utilizando esquemas, gráficos y diagramas, según corresponda.

9.2 Discusión sobre el diseño del estudio, incluyendo la elección de los grupos de control.

Se debe analizar el producto de referencia y el diseño del estudio realizado.

9.3 Selección de los sujetos en investigación

Se debe incluir información de los sujetos, si el IFA está indicado en sujetos en investigación de ambos sexos, debe incluirse proporcionalmente, a menos que por razones de seguridad se imposibilite hacerlo.

9.3.1 Criterios de inclusión

9.3.2 Criterios de exclusión

9.3.3 Perdidas, retiros de los sujetos voluntarios del estudio.
Se debe seleccionar una cantidad suficiente de sujetos en la investigación, considerando las posibles pérdidas o retiros del estudio.

9.3.4 Criterios de la discontinuación de los sujetos voluntarios

9.4 Medicamentos en estudio

9.4.1 Tratamientos administrados

9.4.2 Identificación de los medicamentos en investigación

9.4.2.1 Descripción del medicamento de prueba (T)

Debe figurar:

- Nombre del medicamento de prueba.
- Denominación Común Internacional
- Cantidad de IFA
- Forma farmacéutica
- Formula cuali-cuantitativa
- Lote
- Fecha de fabricación
- Datos del vencimiento
- Cantidad de lote
- Laboratorio fabricante
- Descripción de las características de la forma farmacéutica del producto

9.4.2.2 Descripción del producto de referencia:

Debe figurar:

- Nombre del medicamento de referencia.
- Denominación Común Internacional
- Cantidad de IFA
- Forma farmacéutica

- Formula cualitativa
- Numero de lote
- Vencimiento
- Laboratorio fabricante
- Descripción del producto

Considerar el producto de referencia determinado por la ANM

9.4.3 Método de asignación de los sujetos voluntarios a los grupos de tratamiento

Los métodos específicos utilizados para asignar a los sujetos voluntarios a los grupos de tratamiento deben describirse en el texto del informe.

En un apéndice debe incluirse una descripción detallada del método de aleatorización, incluida la forma en que se ejecutó, con las referencias citadas si es necesario. También debe incluirse en el apéndice una tabla que muestre los códigos de aleatorización, el identificador del sujeto voluntario y el tratamiento asignado (test o referencia).

9.4.4 Selección de la dosis en el estudio

En los estudios de bioequivalencia debe usarse la mayor dosis que se comercializa, a menos que por razones de seguridad se use una dosis menor. En caso de emplearse una dosis menor debe ser justificado y establecido en el protocolo.

9.4.5 Selección y tiempo de la dosis para cada sujeto voluntario

Debe describirse el horario de la dosificación del medicamento de prueba y del producto de referencia (hora del día, intervalos de la dosificación) y la relación entre la dosificación con las comidas, y si no se especificó, se debe indicar.

9.4.6 Cegamiento

9.4.7 Terapia previa y concomitante

Se debe describir qué medicamentos o procedimientos se permitieron antes y durante el estudio, los procedimientos específicos relacionados con la terapia concomitante permitida o prohibida.

9.4.8 Cumplimiento del tratamiento

Se deben describir las medidas adoptadas para garantizar y documentar el cumplimiento del tratamiento, por ejemplo, entrega por medicamentos, registros diarios, mediciones de niveles de medicamentos en sangre u otros fluidos biológicos.

9.5 Variables de eficacia y de seguridad (bioequivalencia)

9.5.1 Medidas de eficacia y seguridad evaluadas y diagrama de flujo

a. Medidas de eficacia evaluadas (Parámetros farmacocinéticos a ser valorados)
    - Variables de eficacia primaria (parámetros farmacocinéticos).

    - Área Bajo la Curva (AUC) concentración/tiempo, desde tiempo 0 a tiempo t (AUC0-t): Para su cálculo se emplea generalmente el método de integración trapezoidal, lineal o logarítmica; cualquier otro método debe ser especificado.
    - Área Bajo la Curva concentración/tiempo desde tiempo 0 a tiempo infinito (AUC0 - ∞).
    - Concentración máxima (Cmáx): es la máxima concentración obtenida del IFA o metabolito.

    - Variables de eficacia secundaria (parámetros farmacocinéticos)

- Tiempo máximo (Tmáx): establece el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta alcanzar la concentración pico Cmáx.
- Vida media (t1/2): vida media terminal en la muestra biológica (sangre, plasma, suero u otro fluido corporal).
- Constante de eliminación (ke): es la velocidad de eliminación terminal.

b. Medidas de seguridad evaluadas (Evaluaciones de seguridad)

c. Diagrama de flujo del estudio

9.5.2 Adecuación de las mediciones

9.5.3 Variables de eficacia primaria (parámetros farmacocinéticos)

Las mediciones de los parámetros farmacocinéticos y los criterios de aceptación para determinar la bioequivalencia deben especificarse claramente.

9.5.4 Mediciones de la concentración del medicamento

Se deben describir las concentraciones del medicamento que se van a medir y los tiempos y períodos de recolección de las muestras en relación con el momento de la administración del medicamento. También se debe considerar cualquier relación entre la administración del fármaco y la toma de muestras con la ingestión de alimentos, la postura. Se debe describir la muestra biológica medida, el manejo de las muestras y el método de cuantificación utilizado, haciendo referencia a la documentación de validación.

9.6 Aseguramiento de la Calidad de los datos

Se deben describir brevemente los sistemas de control y garantía de calidad implementados para asegurar la calidad de los datos. Si no se utilizó ninguno, se debe indicar. Este debe ser proporcionado en un apéndice. También se deben describir todas las medidas adoptadas en el lugar de la investigación para garantizar el uso de terminología estándar y la recopilación de datos precisos, completos y confiables, como sesiones de capacitación, monitoreo de investigadores por parte del personal del patrocinador, procedimientos operativos estándar, verificación de los datos. Si el patrocinador utilizó un procedimiento de auditoría interna o externa independiente, se debe mencionar aquí y describir en un apéndice, así también los certificados de auditoría, si están disponibles, se deben proporcionar en el mismo apéndice.

9.7 Métodos estadísticos planeados en el protocolo y determinación del tamaño de muestra

9.7.1 Planes estadísticos y analíticos

Se deben describir los análisis estadísticos planificados en el protocolo y cualquier cambio realizado antes de que los resultados estuvieran disponibles. Si hubo alguna razón planificada para excluir del análisis algún voluntario debe ser descrito. Se debería describir su composición y procedimientos operativos.

- Parámetros farmacocinéticos y su análisis estadístico, considerando los programas o software estadísticos utilizados. Asimismo, indicar si el método utilizado por ejemplo es no compartimental.

- Análisis estadístico de los datos de seguridad

9.7.2 Determinación del tamaño de muestra

El tamaño de muestra o número de sujetos que participan en el estudio de bioequivalencia siempre debe ser justificado y éste no debe ser menor de doce.

En el protocolo debe indicar los métodos para el cálculo, fórmula o método utilizado y especificar la variabilidad intraindividual. También se debe indicar las estimaciones utilizadas en los cálculos y explicar cómo se obtuvieron.

9.8 Cambios en la realización del estudio o en los análisis planificados

Cualquier cambio en la realización del estudio o en los análisis planificados (por ejemplo, cambio de los criterios de inclusión o el ajuste del tamaño de la muestra, etc.) que se realice después del inicio del estudio debe describirse. También deben describirse el momento y el motivo de los cambios, el procedimiento utilizado para decidirlos, la persona o el grupo responsable de los cambios.

9.9. Archivamiento de la información

10. SUJETOS DEL ESTUDIO

10.1 Disposición de los sujetos

Es necesario un registro claro de todos los sujetos que ingresaron al estudio, utilizando figuras o tablas en el texto del informe. Debe proporcionarse el número de sujetos que fueron asignados aleatoriamente y que ingresaron y completaron cada fase del estudio, así como las razones de todas las interrupciones posteriores a la asignación aleatoria. Un diagrama de flujo suele ser útil.

10.2 Desviaciones del Protocolo

Se deben indicar todas las desviaciones importantes relacionadas con los criterios de inclusión o exclusión del estudio, la realización del ensayo, el manejo o la evaluación de los sujetos, entre otros.

11. EVALUACIÓN FARMACOCINETICA

11.1 Conjunto de Datos Analizados

Se debe definir con precisión cuantos sujetos se incluyeron en el estudio, por ejemplo, todos los sujetos que recibieron el medicamento de prueba o producto de referencia, información de los sujetos que completaron o no el ensayo.

11.2 Características demográficas y otras características importantes

En importante presentar los datos de los grupos de sujetos sobre las características demográficas, así como otros factores que surjan durante el estudio y que puedan afectar a la respuesta, y la comparabilidad de los grupos de tratamiento. Requiere mostrar mediante el uso de tablas o gráficos.

11.3 Mediciones del Cumplimiento del Tratamiento

Todas las mediciones del cumplimiento de cada sujeto con la dosificación de los productos en investigación y las concentraciones del fármaco en los fluidos biológicos deben resumirse, analizarse por grupo de tratamiento e intervalo de tiempo y tabularse en una tabla.

11.4 Resultados farmacocinéticos y Tabulaciones de los Datos Individuales del Sujeto

11.4.1 Análisis farmacocinético (Mediciones de las concentraciones del fármaco)

11.4.2 Cuestiones estadísticas y analíticas

La metodología estadística debe basarse en una determinación del intervalo de confianza de 90% para la razón de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos (AUC0-t, AUC0-∞ y Cmáx,) transformados logarítmicamente de los productos en estudio (producto multifuente/producto de referencia) y la aplicación de dos pruebas de hipótesis unilaterales con un nivel de significancia de 5%.

11.4.2.1 Parámetros farmacocinéticos

11.4.2.2 Manejo de datos faltantes o abandonados

11.4.2.3 Tabulación de datos de respuesta individual (Análisis estadístico)

11.4.2.4 Evaluación del período, secuencia, sujeto dentro de la secuencia y el tratamiento sobre los parámetros farmacocinéticos primarios

11.4.2.5 Evaluación de bioequivalencia

11.4.2.6 Evaluaciones de los parámetros farmacocinéticos secundarios

11.4.3 Conclusiones farmacocinéticas

12. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

12.1 Alcance de Exposición

12.2 Eventos Adversos

12.2.1 Breve resumen de los eventos adversos

12.2.2 Visualización de eventos adversos

12.2.3 Análisis de eventos adversos

12.2.4 Listado de eventos adversos por sujeto voluntario

12.3 Muertes, otros eventos adversos graves y otros eventos adversos significativos

12.4 Evaluación de laboratorio clínico

12.4.1 Lista de mediciones de laboratorio por cada sujeto y cada valor anormal de laboratorio

12.4.2 Evaluación de los análisis laboratoriales

12.5 Signos Vitales, ECGs, Hallazgos Físicos y otras Observaciones Relacionadas con la Seguridad

12.5.1 Signos vitales en la evaluación y el seguimiento

12.5.2. Signos vitales medidos en los días de tratamiento

12.5.3. Electrocardiograma

12.5.4. Prueba de embarazo

12.5.5. Pruebas de detección de drogas y prueba de alcohol

12.5.6 Historia clínica y examen físico

12.6 Conclusiones de Seguridad

13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

Los resultados farmacocinéticos y de seguridad del estudio deben resumirse y discutirse brevemente, haciendo referencia a las tablas, figuras, según sea necesario. La presentación no debe simplemente repetir la descripción de los resultados ni introducir nuevos resultados.

14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS A LOS QUE SE HACE REFERENCIA, PERO NO SE INCLUYEN EN EL TEXTO

Deben utilizarse figuras para resumir visualmente los resultados importantes o para aclarar los resultados que no se entienden fácilmente a partir de las tablas.
Los datos demográficos, de eficacia y de seguridad deben presentarse en figuras o tablas resumidas en el texto del informe.

14.1 Datos demográficos, tiempos de administración del medicamento en estudio y tiempos reales de muestreo

14.1.1 Datos demográficos (tablas)

14.1.2 Tiempos de administración de los medicamentos en estudio (tabla)

14.1.3 Tiempos reales de la recogida de muestras farmacocinéticas (tablas)

14.2 Datos de eficacia (tablas)

14.2.1 Concentraciones individuales y tiempos de muestreo reales (tabla)

14.2.2 Farmacocinética y estadística (tabla)

14.2.3 Gráficos farmacocinéticos

14.3 Datos de seguridad (tablas)

14.3.1 Manifestaciones de eventos adversos

14.3.2 Listados de eventos adversos graves y significativos

14.3.3 Listado valores anormales de laboratorio (cada sujeto)

15. LISTA DE REFERENCIAS

16. APÉNDICES

El solicitante debe indicar claramente los apéndices que se presentan junto con el informe.

16.1 Información del estudio

16.1.1 Protocolo y enmiendas al protocolo

16.1.2 Muestra del formulario del reporte de casos (CRF)

16.1.3 Documento del Comité de Ética (IEC) o Junta de Revisión Institucional (IRB), lista y documento de aprobación del estudio.

Información escrita del representante del voluntario y muestra del formulario de consentimiento informado.

16.1.4 Lista del investigador principal y colaboradores, es requisito adjuntar su currículo vitae, los investigadores deben contar con experiencia y tener capacitación para el desarrollo del ensayo clínico.

16.1.5 Firmas del investigador principal y de todos los participantes.

16.1.6 Lista de los sujetos que recibieron el medicamento de prueba o productos de referencia.

16.1.7 Esquema y códigos de aleatorización (identificación del sujeto y tratamiento asignado)

16.1.8 Certificados de auditoría

16.1.9 Documentación de métodos estadísticos (reporte estadístico)

16.1.10 Publicaciones basadas en el estudio

16.1.11 Publicaciones importantes mencionados en el reporte

16.1.12 Póliza de seguros, según corresponda

16.2. Listados de datos de los sujetos

16.2.1 Sujetos discontinuados

16.2.2 Desviaciones del protocolo

16.2.3 Sujetos excluidos del análisis de eficacia

16.2.4 Datos demográficos

16.2.5 Resultados farmacocinéticos por cada sujeto y generales

16.2.6 Datos de respuesta de eficacia por cada sujeto

Resultados del software usado (ejemplo: SPSS, WinNonlin, S.A.S)

16.2.7 Lista de eventos adversos por cada sujeto

16.2.8 Lista de las pruebas clínicas de laboratorio con los resultados de los análisis por cada sujeto y sus valores normales

16.2.9 Lista de las mediciones del ECG por cada sujeto y sus valores normales

16.2.10 Lista de los signos vitales por cada sujeto y sus valores normales

16.2.11 otros parámetros clínicos

16.3 Formulario de reporte de casos

16.3.1 Formulario de notificación de eventos adversos graves

16.3.2 Otros formularios de seguimiento

16.4. Lista de datos por cada sujeto voluntario

VIII. DISPOSICIÓN FINAL

El presente documento ha sido elaborado para la presentación de la documentación técnica de los estudios de bioequivalencia de medicamentos, los cuales deben ser presentados de maneta ordenada y secuencialmente según lo establece la presente guía, no obstante; también puede ser utilizado durante la evaluación por parte de la ANM.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perú. Ministerio de Salud. Decreto Supremo - N° 024-2018-SA Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos [Internet]. 2018 [citado 21 de dic. 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2018/decreto-supremo-n-024-2018-sa/
2. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ABECÉ de Biodisponibilidad y Bioequivalencia [internet]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/bioequivalencia
3. Larry A. Bauer. Applied Clinical Pharmacokinetics. Segunda edición, Estados Unidos: McGraw-Hill Medical; 2008.

4. World Health organization. Annex 9 Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. Fiftieth report WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; 2016 [citado el 15 de dic. 2024]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255338/9789241209960-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y#page=319&zoom=auto,-344,680

5. Moreno M. Optimización y mejora en la evaluación y análisis de los estudios de bioequivalencia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2016.

6. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline M13A. Bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms [internet]. 2024 [citado el 15 de dic. 2024]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13A_Step4_Final_Guideline_2024_0723.pdf

7. Perú. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Intercambiabilidad de medicamentos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado el 26 de ene. 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/formatos-y-tramites-empresa/#1676489534537-bd65f0fe-8cc2

8. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. ASS-RSA-GU052-Guía para el diligenciamiento del formato de presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) [internet]. 2022. Disponible en: https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-y-productos-biologicos/salas-expecializadas-de-la-comisi%C3%B3n-revisora/bioequivalencia/Gu%C3%ADa%20para%20el%20diligenciamiento%20del%20formato%20de%20presentacion%20y%20evaluaci%C3%B3n%20de%20estudios%20de%20Biodisponibilidad%20(BD)%20y%20Bioequivalencia%20(BE)%20v3.pdf

9. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: documento: Structure and content of clinical study reports - E3. [internet]. 1995 [citado el 2 de feb. 2024]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf

10. Ecuador. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. IE-B.3.2.1-MED-02 Instructivo Externo Criterios y Requisitos para demostrar Bioequivalencia y Biodisponibilidad en los Medicamentos de uso en Humano. V 4.0 [internet]. 2024 [citado el 15 de dic. 2024]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-

content/uploads/downloads/2024/07/IE-B.3.2.1-MED-02_Criterios-y-requisitos-para-demostrar-bioequivalencia-y-biodisponibilidad-en-los-medicamentos-de-uso-humano-version-4.0.pdf.

11. El Salvador. Dirección Nacional de Medicamentos. Código: C02-RS-01-UR_PF.GUI03 Guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia [Internet]. 2022 [citado 28 de dic. 2024]. Disponible en: file:///C:/Users/DELL/Downloads/C02-RS-01-UR_PF.GUI03%20(3).pdf

12. Costa Rica. Ministerio de Salud - Dirección de Regulación de la Salud. Cod. DRS-BE-I-DET-001.01.10. Dossier de Bioequivalencia - Instructivo para la presentación y verificación de contenido [Internet]. 2012. [citado el 02 de feb. 2024]. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php?option=com_content&view=article&id=61&catid=20

13. Perú. Presidencia del Consejo de Ministros. Resolución Ministerial N° 247-2019.PCM. Directiva N° 001-2019-PCM "Lineamientos para la elaboración y aprobación de Directivas en la Presidencia del Concejo de Ministros" [Internet]. 2019. [citado el 02 de feb. 2024]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/339864/RM_N_247-2019-PCM.pdf?v=1562366266

Anexo I

CHECK LIST	
Documentación técnica de la etapa clínica	Protocolo y enmiendas al protocolo
	Muestra del formulario del reporte de casos (CRF)
	Documento de aprobación del Comité de Ética (IEC)
	Documento de aprobación de la Autoridad Reguladora de Medicamentos
	Formato del consentimiento informado
	Lista y currículo vitae del investigador principal y colaboradores
	Esquema y códigos de aleatorización
	Cronograma del estudio
Documentación técnica de la etapa bioanalítica	Reporte de la etapa bioanalítica
	Protocolo de validación de la técnica bioanalítica
	Reporte de validaciónde la técnica bioanalítica
	Cromatogramas o gráficos de acuerdo al método empleado
Documentación técnica de la etapa estadística	Reporte de la etapa estadistica
	Plan de Análisis estadísticos (SAP)
	Plan de manejo de datos
	Documentación de métodos estadísticos
	Software que se utilizara (SPSS, WinNonlin)
Documentacion del Reporte final de los estudios de bioequivalencia	Resumen de los estudios de bioequivalencia.
	Firmas del investigador principal o del representante del patrocinador
	Certificado de Análisis del medicamento test y del producto de referencia
	Lista de los sujetos que recibieron el medicamento de prueba o productos de referencia.
	Sujetos discontinuados
	Desviaciones del protocolo
	Certificados de auditoría
	Datos demográficos
	Lista de eventos adversos por cada sujeto
	Lista de las pruebas clínicas de laboratorio con los resultados de los análisis por cada sujeto y sus valores normales
	Lista de las mediciones del ECG por cada sujeto y sus valores normales
	Lista de los signos vitales por cada sujeto y sus valores normales
	Informacion de los datos crudos
	Formato de recepción de los productos en investigación
	Apéndices o anexos del estudio de bioequivalencia

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad, ha sido elaborado con el fin de establecer los lineamientos específicos, precisando los documentos técnicos requeridos de la etapa clínica, documentación de la etapa bioanalítica, documentación de la etapa estadística y los documentos que corresponden al reporte final de los ensayos de bioequivalencia, en la mencionada guía se describe como los solicitantes y titulares de los registros sanitarios deben presentar los estudios de bioequivalencia a través de la VUCE, ya sea en las solicitudes de inscripción o Cambio de Importancia Mayor en los registros sanitarios, ello también va a permitir optimizar los tiempos a la autoridad reguladora al momento de evaluar esta documentación, contribuyendo en la aprobación de un mayor número de medicamentos intercambiables, aportando así en la salud pública.

Stojanova et al (7), señala que la implementación de una guía para uniformizar criterios de intercambiabilidad impacta en una buena capacitación a los que se dedican a este tema, disminuyendo la incongruencia de la información entre los usuarios, la guía elaborada concuerda con lo manifestado por el autor.

En el 2016, Moreno (9) en España efectuó una investigación orientada en afinar y hacer más eficiente el análisis y evaluación de los estudios de bioequivalencia. El objetivo principal fue identificar puntos de mejora en la última versión de la directriz de bioequivalencia de la EMA, con el fin de promover discusiones en la asociación científica y progresar en la estandarización de estos estudios, sin embargo, también menciona que aún hay puntos por discutir que se debería tener en cuenta en la siguiente actualización de la guía de bioequivalencia de Europa. La EMA forma parte de la ICH y la guía desarrollada en este trabajo de investigación se alinea a las recomendaciones del mencionado organismo, estableciendo los lineamientos específicos para la presentación de los documentos técnicos del reporte final de los estudios de bioequivalencia, ya que esta documentación contiene toda la información de manera sincronizada de los estudios de bioequivalencia.

Storpirtis et al. (10), señala que en América Latina surgió políticas para regular y armonizar el otorgamiento de los registros de medicamentos genéricos para la intercambiabilidad, siendo que aún se observa heterogeneidad, especialmente en términos de los criterios de evaluación y el tiempo desde la solicitud hasta la autorización de comercialización, por ello es necesario armonizar los requisitos comunes para el registro de medicamentos multifuentes; destacan también que las Agencias Reguladoras Nacionales deben armonizar los requerimientos de los estudios que demuestran la equivalencia terapéutica. La guía propuesta cumple con lo señalado, ya que recoge las recomendaciones de la ICH y de la OMS.

En Perú el Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos no ha sido revisado por el Análisis de Impacto Regulatorio (AIR). Mendoza et al. (12) en el año 2024, efectuaron una investigación de enfoque retrospectivo con el fin de analizar la normativa peruana que reglamenta la intercambiabilidad de los medicamentos, aplicando el enfoque del AIR, el cual está en vigor desde el 2021. Los autores indican que se debe considera el AIR en el mencionado reglamento, con el fin avanzar en la mejora y cumplir con la intercambiabilidad de los medicamentos, también mencionan que las autoridades gubernamentales no se han preocupado por su revisión.

El Consejo Internacional para la Armonización – ICH, es un organismo que tiene como miembros a Autoridades Reguladoras de Medicamentos de Europa, Japón y Estados Unidos, también incluye como miembros observadores a entidades reguladoras de diversos países, entre ellos Perú, este organismo desarrolla directrices para lograr una mayor armonización en todo el mundo con el fin de garantizar que los medicamentos sean seguros, eficaces y de alta calidad. Una de las directrices es La Guía ICH M13A aprobado el 23 de julio del 2024 y tiene como objetivo proporcionar recomendaciones sobre la realización de estudios de bioequivalencia durante las fases de desarrollo y post-aprobación de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata con efecto sistémico (10). Por ello es importante la armonización global. Asi también la OMS recomienda que cada país debe alinearse con las pautas, requisitos y establecer criterios básicos, para el desarrollo de los estudios de bioequivalencia y garantizar la intercambiabilidad (1).

La guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia en Perú, presenta novedosas aportaciones, ya que ha considerado las recomendaciones de la ICH y de la OMS, asi también se tuvo en cuenta las normativas de los países de la región como Colombia, Ecuador, El Salvador, Chile, Costa Rica entre otros, dado que estos países cuentan con guías específicas para la presentación de los estudios de bioequivalencia.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

La equivalencia terapéutica puede ser demostrada mediante estudios in vivo de bioequivalencia o in vitro (bioexenciones), esto permite verificar que el medicamento multifuente (genérico) tienen la misma eficacia y seguridad que el producto de referencia o innovador, por lo cual ya no es necesario que el medicamento multifuente desarrolle ensayos clínicos de fase 3 entre otros estudios que desarrolla el medicamento innovador.

El presente trabajo expone la elaboración de una guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú. Esta guía contiene los lineamientos específicos para la presentación de la documentación técnica de la etapa clínica, etapa bioanalítica, etapa estadística y lineamientos específicos para la presentación del reporte final del estudio de bioequivalencia, ello va a permitir que las empresas farmacéuticas mejoren en la organización y presentación de estos documentos técnicos a través de la Ventanilla Única de Comercio Exterior en las trámites de inscripción o cambios de importancia mayor en el registro sanitario, que son presentaos a la ANM para ser declarados Medicamentos Intercambiables.

La guía propuesta contiene una base estructurada y establece los criterios para la presentación del reporte final de los estudios de bioequivalencia, incluyendo los anexos y apéndices correspondientes, con el objetivo de demostrar la equivalencia terapéutica. Además, se convierte en una herramienta clave para los titulares de los registros sanitarios, incentivándolos a cumplir con este requisito. Esto podrá permitir contar con un mayor número de medicamentos intercambiables en la práctica clínica, contribuyendo significativamente a la salud pública.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud Red Parf. Documento Técnico N° 8. Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC; 2011 [citado el 13 de dic. 2024]. Disponible en Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/Series-Red-PARF-8-span.pdf

2. Fonseca EM da, Shadlen KC. Promoting and regulating generic medicines: Brazil in comparative perspective. Rev Panam Salud Publica [internet]. 2017; [citado el 13 de dic. 2024] (41) Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/33835/v41a52017.pdf?sequence=1&isAllowed=y

3. Becerril-Ruiz VH, Ortiz-Reynoso M y Santillán-Benítez JG. Historia de la regulación de los medicamentos genéricos en México: 1977 a la fecha. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas [internet]. 2018; [citado el 13 de dic. 2024] 21(Supl. 1): 88-100. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v21s1/2395-8723-tip-21-s1-e20180144.pdf

4. Perú. Ministerio de Salud. Decreto Supremo - N° 024-2018-SA Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos [Internet]. 2018 [citado 21 de dic. 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2018/decreto-supremo-n-024-2018-sa/

5. Perú. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Intercambiabilidad de medicamentos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado el 26 de dic. 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/intercambiabilidad-de-medicamentos

6. World Health organization. Prequalification Guidance Document. Frequent deficiencies in bioequivalence study protocols; 2020 [citado el 20 de dic. 2024]. Disponible en: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Frequent-Deficiencies_BE-Protocols_Nov2020.pdf

7. Stojanova J, Lutz M, Lazcano G, Arancibia M. Chilean legislation on bioequivalence and biosimilarity and current controversies related to drug interchangeability. Medwave. [internet] 2020; [citado el 21 de dic. 2024]. Disponible en: https://www.medwave.cl/medios/medwave/Enero-febrero2020/PDF/medwave-2020-02-7825.pdf

8. González E. Investigación sobre la existencia de interacción sexo por formulación en los estudios de bioequivalencia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2018

9. Moreno M. Optimización y mejora en la evaluación y análisis de los estudios de bioequivalencia [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2016.

10. Storpirtis S, Gai MN, Cristofoletti R. Generic and similar products in Latin American countries: Current aspects and perspectives on bioequivalence and biowaivers. Pharmaceuticals Policy and Law [Internet]. 2014; [citado el 26 de dic. 2024] 16 (3–4): 225–48. Disponible en: https://sci-hub.se/10.3233/PPL-140386

11. Nyathi M. Statistical Analysis of Bioequivalence Studies [tesis de maestría]. Johannesburg: Universidad de Witwatersrand, Facultad de Estadística y Ciencias Actuariales; 2016.

12. Mendoza I, Collachagua M, Valdivia R. Evaluación del reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos bajo el enfoque del AIR [tesis de maestría]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Farmacia y bioquímica; 2024.

13. Castillo L. Productos de referencia en los estudios de equivalencia terapéutica in vivo e in vitro según la regulación de los países de América Latina [trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2021.

14. Pérez-Chauca E, o Gomes Ferraz H. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: Panorama actual y perspectivas futuras. Rev Peru Med Exp Salud Publica [internet]. 2021; [citado el 13 de dic. 2024] 38(2):337–44. Disponible en: https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2021.v38n2/337-344

15. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ABECÉ de Biodisponibilidad y Bioequivalencia [internet]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/bioequivalencia

16. Larry A. Bauer. Applied Clinical Pharmacokinetics. Segunda edición, Estados Unidos: McGraw-Hill Medical; 2008.

17. Ecuador. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. IE-B.3.2.1-MED-02 Instructivo Externo Criterios y Requisitos para demostrar Bioequivalencia y Biodisponibilidad en los Medicamentos de uso en Humano. V 4.0 [internet]. 2024 [citado el 15 de dic. 2024]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2024/07/IE-B.3.2.1-MED-02_Criterios-y-requisitos-para-demostrar-bioequivalencia-y-biodisponibilidad-en-los-medicamentos-de-uso-humano-version-4.0.pdf.

18. Duconge-Soler J, Mangas Sanjuan V, Fernández GR. Conceptos y aplicaciones de los parámetros farmacocinéticos: Una guía para el salón de clases. J Pharm Pharmacogn Res. [internet]. 2023; [citado el 21 de dic. 2024]. 1;11(1):160 –78 Disponible en: https://jppres.com/jppres/pdf/vol11/jppres22.1472_11.1.160.pdf

19. World Health organization. Annex 9 Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. Fiftieth report WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; 2016 [citado el 15 de dic. 2024]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255338/9789241209960-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y#page=319&zoom=auto,-344,680

20. Chile. Instituto de Salud Pública. Resol. Exenta N° 727/05 Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile. [internet]. 2005 [citado el 18 de dic. 2024]. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/NORMA%20EQT_RESOL_EX_727_05.pdf

21. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline M13A. Bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms [internet]. 2024 [citado el 15 de dic. 2024]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13A_Step4_Final_Guideline_2024_0723.pdf

22. Estados Unidos. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). M10 Bioanalytical method validation and study sample analysis. Guidance for Industry [Internet]. 2022. [citado el 30 de ene. 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/media/162903/download

23. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio M del P. Metodología de la Investigación [Internet]. Sexta edic. México D.F.: Mc Graw Hill Education; 2014 [citado 27 de dic. 2024]. Disponible en: https://apiperiodico.jalisco.gob.mx/api/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/metodologia_de_la_investigacion_-_roberto_hernandez_sampieri.pdf

24. El Salvador. Dirección Nacional de Medicamentos. Código: C02-RS-01-UR_PF.GUI03 Guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia [Internet]. 2022 [citado 28 de dic. 2024]. Disponible en: file:///C:/Users/DELL/Downloads/C02-RS-01-UR_PF.GUI03%20(3).pdf

25. Costa Rica. Ministerio de Salud - Dirección de Regulación de la Salud. Cod. DRS-BE-I-DET-001.01.10. Dossier de Bioequivalencia - Instructivo para la presentación y verificación de contenido [Internet]. 2012. [citado el 02 de feb. 2024]. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php?option=com_content&view=article&id=61&catid=20

26. Perú. Presidencia del Consejo de Ministros. Resolución Ministerial N° 247-2019.PCM. Directiva N° 001-2019-PCM "Lineamientos para la elaboración y aprobación de Directivas en la Presidencia del Concejo de Ministros" [Internet]. 2019. [citado el 02 de feb. 2024]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/339864/RM_N_247-2019-PCM.pdf?v=1562366266

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

Anexo 1
Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores (documentos mínimos que deben formar parte de los estudios de bioequivalencia, entre otros)	Escala de medición
Guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad en el Perú	Es un documento que incluye directrices para la organización sistemática y documentada de los estudios de bioequivalencia, que serán presentados a la Autoridad Nacional de Medicamentos con fines de demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Este documento tiene como componente presentar los apéndices y anexos que corresponden a los estudios de bioequivalencia.	La guía contiene pautas organizadas para el ordenamiento de la información y de los documentos de los estudios de bioequivalencia, el cual contiene consideraciones para presentar la información de la etapa clínica, analítica, estadística y el reporte final del estudio de bioequivalencia.	Documentación técnica de la etapa clínica	Protocolo y enmiendas al protocolo	CHECK LIST
				Documento de aprobación del Comité de Ética (IEC)	
				Formato del consentimiento informado	
				Muestra del formulario del reporte de casos (CRF)	
				Documento de aprobación de la autoridad reguladora de medicamentos	
				Lista y CV. del investigador principal y colaboradores	
				Esquema y códigos de aleatorización	
				Cronograma del estudio	
			Documentación técnica de la etapa bioanalítica	Reporte de la etapa bioanalítica	
				Protocolo de la etapa bioanalítica	
				Protocolo de validación de la técnica bioanalítica	
				Reporte de la validación	
				Cromatogramas o gráficos	
			Documentación técnica de la etapa estadística	Reporte de la etapa estadística	
				Plan de Análisis estadísticos (SAP)	
				Plan de manejo de datos	
				Documentación de métodos estadísticos	
				Software que se utilizara (SPSS, WinNonlin)	
			Reporte final de los estudios de bioequivalencia	Resumen de los estudios de bioequivalencia.	
				CoA del medicamento test y del producto de referencia	
				Listado de los sujetos que recibieron el medicamento de prueba o productos de referencia	
				Formato de recepción de los productos en investigación	
				Información de los datos crudos	
				Apéndices o anexos del estudio de bioequivalencia	

Anexo 2

Matriz de consistencia

Problemas (G/E)	Objetivos(G/E)	Variables	Metodología
¿Cuáles son los lineamientos que se debe seguir en la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú?	Objetivo general Proponer una guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú. Objetivos específicos 1. Establecer los lineamientos específicos para la presentación de la documentación técnica de la etapa clínica. 2. Establecer los lineamientos específicos para la presentación de la documentación técnica de la etapa bioanalitica. 3. Establecer los lineamientos específicos para la presentación de la documentación técnica de la etapa estadística. 4. Establecer lineamientos específicos para la presentación del reporte final del estudio de bioequivalencia.	Guía para la presentación de los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad en el Perú	Descriptiva