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

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

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Políticas y Regulación Farmacéutica

AUTOR

Lidia Luz CASTILLO SOLÓRZANO

ASESOR

Ana María Virginia CHÁVEZ FERNÁNDEZ DE AMARANTO

Lima - Perú

2021



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

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.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Lidia Luz Castillo Solórzano
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	17891235
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-0698-068X
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Ana María V. Chávez Fernández
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07514130
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7388-5063
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	José Alfonso Apesteguia Infantes
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09359857
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Walter Rivas Altez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09238422
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	Edgar Robert Tapia Manrique
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	09440524
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Isidro Latitud: -12.09655 y longitud -77.04258
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Abril 2021 - octubre 2021
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

ACTA DE TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN POLÍTICAS Y REGULACIÓN FARMACÉUTICA

Siendo las **13:00 hrs. del 29 de noviembre de 2021** se reunieron mediante la plataforma de Google meet de 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. José Alfonso Apesteguia Infantes e integrado por los siguientes miembros: Dr. Edgar Robert Tapia Manrique, Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz y Mg. Walter Rivas Altez; para la sustentación oral y pública del trabajo Académico intitulada: **"Productos de referencia en los estudios de equivalencia terapéutica in vivo e in vitro según la regulación de los países de América Latina",** presentado por la **Q.F. Lidia Luz Castillo Solórzano.**

Acto seguido se procedió a la exposición del trabajo Académico, con el fin de optar al Título de **Segunda Especialidad Profesional en Políticas y Regulación Farmacéutica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por la graduando.

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

Diecisiete (17) - Muy bueno

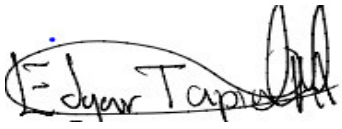
Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la **Q.F. Lidia Luz Castillo Solórzano**, el Título de **Segunda Especialidad Profesional en Políticas y Regulación Farmacéutica.**

Siendo las **13:30** hrs. se levanta la sesión.

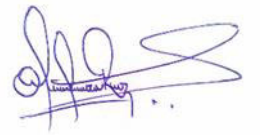
Se extiende el acta en Lima, a las **13:32** hrs. del 29 de noviembre de 2021.



.....
Dr. José Alfonso Apesteguia Infantes (P.P, T.C.)
Presidente



.....
Dr. Edgar Robert Tapia Manrique (P. Asoc., TC.)
Miembro



.....
Mg. Luis Alberto Inostroza Ruiz (P. Asoc, T.P.)
Miembro



.....
Mg. Walter Rivas Altez (P. Aux., T.C.)
Miembro

Observaciones: Ninguna

INDICE GENERAL

RESUMEN i

ABSTRACT ii

ÍNDICE DE TABLAS iii

INDICE DE FIGURAS iv

SIGLAS Y ABREVIATURAS v

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 1

1.1. Objetivos 3

1.1.1. Objetivo general 3

1.1.2. Objetivos específicos 3

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 5

2.1. Antecedentes de la investigación 5

2.2. Bases teóricas 10

2.2.1. Regulación de los estudios de equivalencia terapéutica in vivo e in vitro en los países de América Latina 10

2.2.2. Formas farmacéuticas de los medicamentos y la biodisponibilidad 13

2.2.2.1. Biodisponibilidad de las formas farmacéuticas 14

2.2.2.2. Perfil de liberación de los medicamentos 14

2.2.2.3. Formas farmacéuticas usadas en el estudio 15

2.2.3. Métodos para evaluar la equivalencia terapéutica según la OMS 16

2.2.3.1. Estudios in vivo para evaluar la equivalencia terapéutica 16

2.2.3.2. Estudios in vitro para evaluar la equivalencia terapéutica 17

2.2.4. Criterio para seleccionar el producto comparador o de referencia, según la OMS y RED PARF 18

2.3. Glosario o definición de términos 20

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA 22

3.1. Tipo de investigación 22

3.2. Diseño metodológico 22

3.3. Unidad de análisis 22

3.4. Población de estudio 22

3.5. Muestra o tamaño de muestra 22

3.6. Criterios de selección 22

3.6.1. Criterios de inclusión 22

3.6.2. Criterios de exclusión 22
3.7. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos 23
3.8. Procesamiento de la información 24
CAPÍTULO IV. RESULTADOS 25
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN 33
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES 39
CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40
ANEXO 1 47
ANEXO 2 48
ANEXO 3 49
ANEXO 4 50
ANEXO 5 51
ANEXO 6 52

RESUMEN

El objetivo del estudio fue analizar los criterios técnicos exigibles del producto de referencia para realizar los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* en la regulación de los países de América Latina, específicamente para la selección del producto de referencia, con el cual se compara el medicamento genérico o multifuente para demostrar que es intercambiable en la práctica clínica. El estudio fue descriptivo, retrospectivo y transversal. Se analizó las regulaciones de Brasil, Argentina, México, Colombia, Chile y Perú para comparar a los productos de referencia establecidos por cada Autoridad para 48 medicamentos con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica en el Perú. Se encontró que en todos los países la primera elección es el producto innovador siempre que se comercialice en el país. Sin embargo, existe diferencias cuando no existe el producto innovador en el mercado y se debe seleccionar productos de referencias extranjeros definidos por otras regulaciones, como ocurre en Argentina, México, Colombia, Chile y Perú. En Brasil, si el innovador no está disponible, este puede ser importado, de lo contrario se selecciona el medicamento multifuente disponible, que ha demostrado equivalencia terapéutica con el mismo producto de referencia definido para el país. En Perú, Argentina, Colombia, México y Chile, si el innovador no se comercializa se elige el medicamento multifuente que haya demostrado ser equivalente terapéutico. Se concluye que los criterios de selección del producto de referencia no están armonizados, lo que puede duplicar esfuerzos, por tanto, organismos internacionales deben mediar para lograr la armonización o convergencia regulatoria en este criterio para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

Palabras Claves: Equivalencia Terapéutica; Productos de referencia; Regulación.

ABSTRACT

The aim of the study was to analyze the technical criteria required of the reference product to carry out in vivo and in vitro therapeutic equivalence studies in the regulation of Latin American countries, specifically for the selection of the reference product with which the generic or multi-source drug to demonstrate that it is interchangeable in clinical practice. The study was descriptive, retrospective and cross-sectional. The regulations of Brazil, Argentina, Mexico, Colombia, Chile and Peru were analyzed to compare the reference products established by each Authority for 48 drugs requiring therapeutic equivalence studies in Peru. It was found that in all countries the first choice is the innovative product as long as it is marketed in the country. However, there are differences when there is no innovative product on the market and foreign reference products defined by other regulations must be selected, as is the case in Argentina, Mexico, Colombia, Chile and Peru. In Brazil, if the innovator is not available, this can be imported, otherwise the available multi-source drug is selected that has demonstrated therapeutic equivalence with the same reference product defined for the country. In Peru, Argentina, Colombia, Mexico and Chile, if the innovator is not marketed, the multi-source drug that has shown to be therapeutic equivalent is chosen. It is concluded that the selection criteria of the reference product are not harmonized, which can duplicate efforts, therefore, international organizations must mediate to achieve harmonization or regulatory convergence in this criterion to demonstrate the interchangeability of drugs.

Keywords: Therapeutic Equivalence; Reference products; Regulation.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Matriz comparativa de los criterios técnicos establecidos para la selección de los productos de referencia o comparador en la regulación de los países de América Latina y el Perú, para realizar los estudios de equivalencia terapéutica in vivo 25

Tabla 2. Matriz del número de registros sanitarios de los medicamentos exigibles para desarrollar estudios de equivalencia terapéutica y su país de procedencia de América Latina 27

Tabla 3. Lista de medicamentos a los cuales se les exige estudios de equivalencia terapéutica y matriz comparativa de los productos de referencia seleccionados oficialmente en los países de América Latina 29

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Línea de tiempo de la regulación para la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú 21

Figura 2. Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Perú (DIGEMID) 47

Figura 3. Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Brasil (ANVISA)..... 48

Figura 4. Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para ejecutar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Argentina (ANMAT) 49

Figura 5. Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de México (COFEPRIS) 50

Figura 6. Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Chile (ANAMET)..... 51

Figura 7. Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro,por la Autoridad Reguladora de Colombia (INVIMA)..... 52

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ANAMET	Agencia Nacional de Medicamentos (Chile)
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil)
ARN	Autoridad Reguladora Nacional
BEWGG	Grupo de trabajo de Bioequivalencia para genéricos
COFEPRIS	Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios (México)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EMA	European Medicines Agency (Unión Europea
FDA	Food and Drug Administration (Estados Unidos)
GCC	Estados del consejo de Cooperación del Golfo
GT/BE de Red PARF	Grupo de trabajo de bioequivalencia de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
HC	Health Canada (Canadá)
ICH	Consejo Internacional de Armonización
IFA	Ingrediente farmacéutico activo
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
PMD	Pharmaceutical and Food Safety Bureau (Japón)
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australia)
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
SWISSMEDIC	Swiss Agency for Therapeutic Products (Suiza)

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La atención en salud es un servicio imprescindible para el ser humano, esto incluye al medicamento que cumplen un papel preponderante, más aún si estos son esenciales. El acceso a estos presenta grandes desafíos por la cobertura en los servicios y los aspectos económicos de los sistemas de salud. Mucho influye en estos aspectos contar con una regulación apropiada y una Autoridad que exija su cumplimiento (1).

Como estrategia para obtener los medicamentos a bajo costo tenemos el uso de medicamentos genéricos o medicamentos de fuentes múltiples (multifuentes), siendo la mejor alternativa para mejorar el acceso a los medicamentos necesarios para la población y lograr la sostenibilidad de las estrategias que incluyan la atención con medicamentos. La fabricación de medicamentos multifuentes se realiza cuando la patente del medicamento innovador, a quien le han dado exclusividad en el mercado por 20 años, haya expirado (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que todos los estados miembros deben demostrar la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuentes y declararlos que son intercambiables con el producto de referencia. Así mismo, sugiere establecer criterios elementales, para la ejecución de los estudios *(in vivo e in vitro)* sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos (3). Es por ello, que los países para demostrar que dos medicamentos con el mismo ingrediente farmacéutico activo (IFA) son equivalentes terapéuticos, establecen mecanismos para demostrarlo y depende de la normatividad vigente que implemente cada país(4).

En Inglaterra, Canadá y Estados Unidos se instauró la equivalencia terapéutica por los años 1970 con dos medicamentos digoxina y fenitoína, con consecuencias de efecto terapéutico y toxicidad, posteriormente fueron incrementando los países y los medicamentos, como Francia, Australia y España, siendo Australia el primer país que en 1993 incorporó oficialmente el requerimiento de estos estudios. La OMS en el 2005 estableció guías para unificar estándares para el desarrollo de los estudios in vivo, sin embargo, los países establecen sus leyes y reglamentos para la implementación de la intercambiabilidad en los medicamentos(5).

Un grupo de trabajo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization-PANDRH, Working Group/Bioequivalence–WG/BE, por los años 1990 promovió el avance de los estudios de bioequivalencia en América Latina, los pioneros en este grupo fueron Argentina, Brasil y México(6), estableciendo criterios convenientes y armonizados de la equivalencia terapéutica de los medicamentos a las Autoridades Reguladoras en la Región de las Américas.

En el Perú desde el año 2009 se promulgó la Ley 29459 - Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, en el 2012 se puso en vigencia los reglamentos, ahí se estableció como requisito para la obtención de la autorización de medicamentos, categoría 1 y 2, los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* para demostrar la intercambiabilidad (7). Después de 09 años en el 2018 se aprueba el reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. La implementación está en sus inicios, estableciéndose de manera progresiva, priorizando los medicamentos de riesgo sanitario alto, a la fecha del estudio, se ha solicitado realizar los estudios a 25 medicamentos en sus diferentes concentraciones y formas farmacéuticas.

A diciembre 2020, de los 18 954 productos farmacéuticos registrados, el 83% (15 749) corresponde a medicamentos en denominación común internacional (DCI) y medicamentos con nombre de marca incluyendo a los innovadores. El 51% son de procedencia extranjera y el 18.5% provienen de países de alta vigilancia sanitaria y el 20% de América Latina(8). Las agencias reguladoras de los países de América Latina, establecen sus propios criterios técnicos para la ejecución de la equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* así también, la regulación de Perú estableció que los estudios deben realizarse de acuerdo a su reglamento, estableciendo los productos de referencia para la realización del estudio de los medicamentos exigibles de acuerdo a los criterios de elección, así mismo, se reconocerán estudios en centros autorizados por algunas agencias regulatorias cuando el medicamento multifuente usado en la investigación se comercializa en el país(9).

Dada la situación problemática se plantea la necesidad de responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las implicancias de los criterios técnicos exigibles al producto de referencia para realizar los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro*, según la regulación de los países de América Latina?

Se establecieron como problemas específicos:

- ¿Cuáles son las diferencias entre los criterios técnicos exigibles en la selección del producto de referencia para realizar los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* establecidos en la regulación de los países de América Latina?
- ¿Cuáles son los medicamentos con registro sanitario vigente a los que se les exige la equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* en el Perú y su país de procedencia de América Latina?
- ¿Cuáles son las diferencias entre los productos de referencia seleccionados oficialmente en las regulaciones de los países de América Latina, para los medicamentos exigibles en realizar la equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* en el Perú*?*

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo general

Analizar los criterios técnicos exigibles al producto de referencia para realizar los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* en la regulación de los países de América Latina.

1.1.2. Objetivos específicos

- Comparar los criterios técnicos exigibles en la selección del producto de referencia para realizar los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* establecidos en la regulación de los países de América Latina

- Identificar los medicamentos con registro sanitario vigente a los que se les requiere estudios de equivalencia terapéutica in vivo e in vitro en el Perú y su país de procedencia de América Latina.
- Comparar la selección oficial de los productos de referencia para los medicamentos cuyos estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro* son exigibles en el Perú y según las regulaciones de los países de América Latina,

El estudio se encuentra justificado y es relevante debido a que responde a una estrategia nacional e internacional consistente en requerir obligatoriamente a la industria farmacéutica de medicamentos multifuentes de manera gradual como lo establece la Ley, que su producto demuestre ser intercambiable y que cumpla con los estándares de calidad, seguridad y eficacia.

Por otro lado, se generó el estudio debido a que en el país se cuenta con el 20% de productos importados que proceden de los países de América Latina(8). En consonancia con lo anterior, se prevé que los medicamentos importados en el Perú, procedentes de diferentes países de América Latina, han probado ser intercambiables mediante la aplicación de la equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro,* por tanto, si se determina las diferencias en los criterios técnicos para la realización de estos estudios, según la regulación de Perú, será factible valorar la necesidad de una armonización con los criterios técnicos de las regulaciones de los países vecinos, evitando la duplicidad de esfuerzos que se ocasionaría al replicar estudios, siendo que estos ya existen.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

García *et al.*, en el año 2018 realizaron un estudio en el que compararon criterios técnicos para aceptar productos de referencia o comparador extranjeros para realizar los estudios de bioequivalencia de medicamentos de formas farmacéuticas orales, en países internacionales que conforman el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia para genéricos (BEWGG), encontrando que las regulaciones de los países del BEWGG referente a los productos de referencia no estaban armonizados. Brasil, Colombia, los Estados miembros de la Unión Europea, Japón, México, Corea del Sur y Estados Unidos, no aceptan productos de referencia extranjeros y solo aceptan estudios con productos de referencia locales porque quieren garantizar intercambiabilidad. A diferencia de Australia, Canadá, Nueva Zelandia, Singapur, Suiza y Taiwán que aceptan estudios con productos de referencia extranjeros, pero con ciertas condiciones. La aceptación del producto de referencia extranjero puede traer beneficios a la salud pública porque puede aumentar la disponibilidad de medicamentos genéricos y disminuir costos sanitarios, pero al no conocer la información si es el mismo producto que el comparador local por no estar permitido el intercambio de información a razón de la confidencialidad y al exigir ciertas condiciones para controlar ese riesgo, puede generar mayores barreras al mercado. Por otro lado, considera que la OMS, como organismo internacional puede ser una alternativa para determinar la similitud de los productos comparadores(10).

Wadakkan y Shanmugs, en el 2019 describieron los lineamientos que regulan el desarrollo de los estudios de bioequivalencia en los Estados Unidos (FDA) y los Estados del Consejo de Cooperación del Golfo (GCC), esta última una organización supranacional integrada por países del Medio Oriente: Arabia Saudí, Omán, Kuwait, Bahréin, Catar y Emiratos Árabes Unidos. Estudiaron regulaciones, artículos académicos, incluyeron reuniones de expertos. Encontrando en ciertos parámetros, similitudes y diferencias. Aspectos como rango de bioequivalencia y el análisis estadístico armonizados, sin embargo, existen otros requisitos que difieren entre ellos, el criterio de selección del producto de referencia, selección de sujetos, aplicación de estudios de dosis múltiples, entre otros. Para la FDA el producto de

referencia es siempre el innovador y proveniente únicamente del mercado de EEUU, y si no existe en el mercado utiliza un producto genérico del Orange Book. Para los países del GCC el producto de referencia es el innovador elaborado en el país de origen con el mismo nombre de marca, si no está disponible, usan el mismo innovador, pero diferente país de origen o si se usa o se comercializa en los países de ICH, GCC región, y finalmente otra opción es usar el producto líder del mercado local. Los autores concluyen que puede elaborarse una regulación armonizada, evitando la duplicidad de estudios, siendo un desafío para la industria que les permita presentar un solo estudio de manera simultánea en los países para su autorización(11).

Barbara *et al.*, En el 2016, manifestaron que las Agencias Reguladoras han avanzado en la armonización internacional sobre la aplicación del sistema de clasificación biofarmacéutica, basada en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal de los medicamentos que permitió la sustitución de la ejecución de los estudios de equivalencia terapéutica in vivo. Se realizó un análisis comparativo de las similitudes y diferencias de los criterios de bioexención para medicamentos Clase I y Clase III, utilizando información pública de la FDA, EMA y OMS, La FDA, en el 2000 comenzó a utilizar la bioexención para la clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad), la OMS y la Agencia Europea de Medicamentos EMA emitieron recomendaciones para obtener la bioexención de clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad) incluyendo la clase I. En el 2015 la FDA armoniza con la EMA y la OMS, emitiendo guías que describen los criterios para obtener bioexención para medicamentos clase I y III, para las empresas. Los resultados mostraron una convergencia regulatoria de criterios y condiciones comunes respecto a la bioexención, con algunas diferencias. Estableciéndose que debería haber un patrón que permita la alineación de criterios técnicos a fin de satisfacer los lineamientos de la FDA, EMA y de otras Agencias Regulatorias de países emergentes(12).

Galgatte *et al.*, en el 2015 realizaron el estudio comparando requisitos bioequivalencia para el registro de productos farmacéuticos en EE.UU., Europa y Canadá de acuerdo a parámetros de estudio como el diseño del estudio, estudios en ayunas o en estado de alimentación, reclutamiento de voluntarios, dosis de estudio, puntos de muestreo,

parámetros de validación del método analítico, fracciones a medir en plasma, parámetros farmacocinéticos, criterios de bioequivalencia. Los productos de referencia los facilitan los laboratorios oficiales de los respectivos países. De los hallazgos se determinó que estos tres países siguen las pautas de ICH y que, debido a la armonización de los requisitos reglamentarios para los estudios de bioequivalencia, se produjeron cambios importantes en las políticas y procedimientos relacionados con la determinación de la biodisponibilidad y la bioequivalencia(13).

Un estudio realizado en Costa Rica por Pereyra Vega en el 2013, consistió en determinar la demanda y oferta para la realización de los estudios de equivalencia terapéutica (in vitro e in vivo, mediante una encuesta *on line* a 04 fabricantes nacionales que requirieron realizar estudios para poder obtener su registro sanitario, encontrando una demanda de 85 medicamentos fabricados en el país que requerían realizar estudios de equivalencia terapéutica, 47 vitro y 38 in vivo. La demanda se aumentaría si se consideran a los importados. Además, se comprobó que la oferta de los laboratorios nacionales diferentes a los fabricantes para los ensayos era muy limitada, teniendo que recurrir al extranjero para su realización de acuerdo a las normas nacionales. Así mismo, evidenció que por los vacíos existentes en la regulación había una tendencia de los laboratorios a realizar sus propios estudios, sobre todo los in vitro, siendo los decisores de los resultados de sus estudios(14).

En Chile, Balmaceda *et al.*, en el 2015 realizaron un estudio para evaluar el efecto de la implementación de la bioequivalencia sobre los precios de los productos, verificando las diferencias en un conjunto de 30 medicamentos de uso crónico, seleccionados de las guías clínicas publicadas por el Ministerio de Salud. Se evaluó todo el periodo de la vigencia de la disposición, se determinó un medicamento control a fin de evaluar el efecto de la implementación independientemente de otros factores del mercado. Identificamos tres grupos de medicamentos: los que subieron los costos, los que bajaron y los que no disminuyeron por los estudios. Los autores concluyeron que la implementación de la bioequivalencia en Chile tuvo un efecto significativo en los precios de algunos medicamentos, dependiendo además de la característica del mercado(15).

En el 2010 en Chile, desde la perspectiva nacional e internacional, Saavedra *et al.* realizaron un análisis de los conceptos, normas y propuestas de los estudios de equivalencia terapéutica, mediante el cual, explicaron las bases científicas para sustituir a los estudios de equivalencia in vivo por los de in vitro, asimismo, presentaron resultados de estudios in vitro y la metodología, como los requisitos para aprobar los centros de referencia. En el año de estudio la autoridad regulatoria certificó 01 solo laboratorio para estudios de bioequivalencia in vivo, siendo necesarios 08 en el país; existen 11 laboratorios certificados de propiedad de la industria que realizan estudios para sus propios productos sin que exista la confirmación en un laboratorio diferente. El estudio concluye que es necesario certificar laboratorios de preferencia los que se encuentran en las universidades, de manera que permitan a la industria más pequeña realizar los estudios de bioequivalencia in vitro según el listado dispuesto por la autoridad(16).

Adade *et al.*, en el 2019, realizó un estudio mediante el cual, analizó la regulación de Marruecos relacionado a la investigación de la bioequivalencia sobre formas orales sólidas de liberación inmediata y la comparó con las regulaciones internacionales. Los aspectos que se analizaron son el diseño del estudio, elección y parámetros farmacocinéticos a evaluar, métodos bioanalíticos, criterios de aceptación, fármacos muy variables y de índice terapéutico estrecho, y los criterios para la bioexención. Encontrando algunas diferencias y especificidades en la regulación de los países estudiados. La normativa marroquí realizó esfuerzos tratando que la regulación se asemeje con guías internacionales como la EMA y la OMS, dejando algunas precisiones para definirse en otras directivas. Así también, se integró los aspectos relacionados a la bioexención del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para el estudio de la bioequivalencia. Se enfatizó que estos estudios se deben desarrollar comparando con el producto de referencia del mercado local. Concluye que la regulación fortalece su política sanitaria y la de su industria farmacéutica(17).

Kaushal *et al.*, en el 2016 realizó un estudio sobre los requisitos para la realización de bioequivalencia en los países de Estados Unidos, Europa, Canadá, India, Sudáfrica y países del sudeste asiático, para evaluar el impacto en la sustitución de medicamentos genéricos, destacando el descenso de productos farmacéuticos de

marca y aumento de los medicamentos genéricos en países desarrollados como en los países subdesarrollados. Debido a que los medicamentos genéricos no se les exija estudios como a los medicamentos innovadores, motivó desconfianza en los consumidores, y a fin de incrementar la confianza en estos se estableció las directrices de la bioequivalencia. El estudio concluye que el estudio de bioequivalencia devolverá la credibilidad de los medicamentos genéricos. Sin embargo, a pesar de contar con una regulación muy estricta de los estudios de bioequivalencia, la sustitución genérica siempre será discutida(18).

Un estudio descriptivo, comparativo y retrospectivo realizado en Perú por Plasencia en el 2010, cuyo objetivo fue evaluar la normativa relacionada a los medicamentos multifuentes en los que se implementó la equivalencia terapéutica in vivo, en los países de América Latina y Europa, se analizó los documentos técnicos, científicos, oficiales, obteniendo como resultado que la agencia reguladora de México y de Brasil han implementado la bioequivalencia como requisito de calidad con criterios semejantes a los países de Canadá, Estados Unidos y España. México, Brasil, Argentina, Colombia y Chile han implementado la bioequivalencia para medicamentos de riesgo sanitario alto. En el Perú, en el año de estudio, la equivalencia terapéutica para el registro sanitario de medicamentos no estaba vigente(19).

En Perú, Moreno, realizó un estudio para identificar los criterios éticos considerados por los países en los que su normativa tienen regulado la equivalencia terapéutica in vivo y si estos resguardan a los sujetos que participan del estudio. Se aplicó encuestas a las autoridades reguladoras de medicamentos de Argentina, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador. México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela, concluyendo que las normas sobre los criterios éticos son diferentes y que se debe uniformizar las exigencias, debiendo existir una tendencia de armonización regulatoria en los países de América Latina(20).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Regulación de los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* en los países de América Latina

El acceso a los medicamentos es uno de los lineamientos de toda política farmacéutica y se constituye en uno de los pilares importantes de las políticas de salud pública(21). Para garantizar el acceso a los medicamentos se configura como una estrategia el impulso de la producción, la comercialización y el uso de medicamentos genéricos (22). A los medicamentos genéricos también se les conoce como medicamentos multifuentes que son similares u opciones farmacéuticas, que podrían ser iguales o no al medicamento innovador o de referencia, y se constituyen en una alternativa terapéutica con similares características(9).

Las autoridades reguladoras nacionales deben garantizar que todos los medicamentos que autorizan desempeñen los mismos estándares de eficacia, seguridad y calidad y que los procesos de fabricación, almacenaje y distribución de los mismos, se adecuen a las normas de buenas prácticas de manufactura, almacenamiento y distribución para garantizar que los estándares mencionados se mantengan hasta su uso por el paciente(5).

Para la OMS, "dos medicamentos se consideran equivalentes terapéuticos si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que luego de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con relación a la eficacia y seguridad, serán básicamente los mismos, cuando sean aplicados a pacientes por la misma vía de administración bajo las situaciones detalladas en el inserto"(5). Entendiéndose como alternativa farmacéutica a los "productos que contienen la misma cantidad molar de las mismas fracciones farmacéuticamente activas, pero se diferencian en la forma farmacéutica, como: comprimidos versus cápsulas, en la concentración y/o en la composición química, como: una diferente sal o diferente éster"(9). Por lo tanto, no son considerados equivalentes farmacéuticos.

Por otro lado, dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si tienen igual cantidad molar del mismo principio o ingrediente farmacéutico activo, con igual forma farmacéutica y si se administran por la misma vía, asimismo, tienen estándares de calidad similares. Es preciso tener en cuenta que un equivalente farmacéutico no significa que es equivalente terapéutico debido a que, pueden variar los excipientes y/o hay cambios en el desarrollo de la fabricación y algunos otros factores podrían variar la farmacocinética del medicamento(5).

En el artículo 33 de la Ley General de Salud de Perú, se hace mención que el profesional químico farmacéutico está autorizado para entregar al paciente opciones de medicamentos química y farmacológicamente equivalentes al señalado en la receta, en similar forma farmacéutica y dosis(23). Esto estaría tácitamente autorizando la intercambiabilidad de los medicamentos, aunque no se haga mención a que deben ser equivalentes terapéuticos(24). Entendiendo que la intercambiabilidad implica la equivalencia de la forma farmacéutica, y la equivalencia de las indicaciones para su uso(25).

Brasil, en 1999 inició la regulación de los estudios de bioequivalencia, cuando emitieron la Ley 9787, Ley de medicamentos genéricos; en el 2003 regularon la exigencia de los estudios *in vitro* mediante la Resolución RDC 134/2003 estableciendo plazos para su aplicación; en el 2012 mediante la resolución RDC 35/2012 definen las reglas de inclusión y exclusión de los medicamentos al listado de los productos de referencia, determinados por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), considerando la disponibilidad del producto de referencia en el mercado nacional(26). En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) estableció los criterios para la realización de los estudios de equivalencia terapéutica mediante la Resolución 3185/99; en el 2013 con la Resolución 1918/2013, se estableció las reglas para la selección del producto comparador o referencia (27).

México, comenzó en 1998, cuando la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través de la norma NOM 177-SSA1-1998(28), estableció las exigencias para demostrar que un medicamento es intercambiable; posteriormente en el año 2018, mediante el CAS 1/OR/1149/2018 se aprobaron lineamientos para la selección del producto comparador o de referencia, cuando el producto elegido inicialmente no esté disponible. Colombia, en 1995 por Decreto 677, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), estableció la presentación de los estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad para el registro de medicamentos; en el 2001 mediante la Resolución 1400 se aprobó la guía de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos; en el 2016 con la Resolución 1124-2016(29) se establecieron criterios y requisitos para el estudio; y, posteriormente en el año 2018 mediante la Circular N°1000-113-18(30) se presentan aclaraciones específicas respecto a los estudios de equivalencia terapéutica, sobre todo referidas a la selección del producto de referencia, cuando no se comercializa en el país. En el caso de Chile, desde el año 2005 mediante la Resolución 727/05 la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) estableció normas relacionados a los criterios técnicos para los mismos estudios(31).

En el transcurso de los años de implementación, las autoridades reguladoras nacionales han realizado modificaciones a su normativa, entre otras, con el fin de garantizar la existencia del producto de referencia en el mercado nacional y así poder cumplir con los requisitos de los estudios de equivalencia terapéutica, como es el caso de México y Colombia, después de varios años de implementación han considerado en su normativa la posibilidad de aceptar productos de referencia extranjeros, elegidos por otras autoridades internacionales.

En el Perú regular la aplicación de la biodisponibilidad y bioequivalencia de manera progresiva y dirigida al conjunto de medicamentos de alto riesgo sanitario, es una de las estrategias que se plantea en el lineamiento de Regulación y calidad de la Política Nacional de Medicamentos en el Perú,

aprobada en el 2004, cuyo objetivo es garantizar la seguridad, eficacia y calidad de todos los medicamentos que se comercializan en el mercado nacional(22), esto se estableció con la promulgación de la Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Ley 29459 en el 2009 y su reglamento en el 2012, posteriormente después de 6 años, mediante Reglamento D.S. 024-2018-SA(9), la DIGEMID regula la intercambiabilidad de medicamentos en el país, estableciendo criterios técnicos para realizar los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* aprobándose la primera lista de los medicamentos que requieren realizar estos estudios con 06 ingredientes farmacéuticos activos (IFA), posteriormente en el 2021, se añadieron a la lista 19 (IFA) priorizando los de alto riesgo sanitario. En la figura 1, se presenta la línea de tiempo de la regulación de la intercambiabilidad en el Perú.

2.2.2. Formas farmacéuticas de los medicamentos y la biodisponibilidad

El producto de referencia generalmente suele ser el medicamento innovador, cuya biodisponibilidad se determinó durante el desarrollo del producto, y que su eficacia y seguridad fue sustentado a través de ensayos clínicos, antes de ser autorizado para su comercialización. El fabricante desarrolló la formulación y la forma farmacéutica apropiada, la vía de administración y efecto terapéutico del medicamento, estableciendo y validando los procesos de fabricación, así como las especificaciones (32). Por lo que, es importante en este estudio describir de manera general a las formas farmacéuticas frecuentemente usadas para suministrar el IFA y su biodisponibilidad.

Las formas farmacéuticas son preparaciones farmacéuticas que pueden contener uno o varios IFA y/o excipientes en cantidades y características que permitan el suministro de los medicamentos al organismo del paciente por las diferentes vías de administración(33).

Las formas farmacéuticas usadas en el estudio son las de vía oral.

2.2.2.1. Biodisponibilidad de las formas farmacéuticas

La biodisponibilidad de un medicamento dependerá en gran parte de las características de la forma farmacéutica y se ve afectada por: El proceso de obtención del medicamento y sus propiedades físico químicas, es decir el polimorfismo que puede influir en la estabilidad de la forma farmacéutica, el comportamiento estereoquímico de las moléculas, el tamaño de partículas debido a que más pequeña es la partícula de la droga, mayor será el área de la superficie en contacto con el medio de disolución y se tendría una resolución de disolución mayor, la higroscopicidad y la solubilidad, otro factor es la naturaleza de los excipientes que pueden afectar la disolución del medicamento en consecuencia la velocidad y cantidad que está disponible para ser absorbido y por último la tecnología de fabricación que involucra los procesos de fabricación(32).

2.2.2.2. Perfil de liberación de los medicamentos

Existen dos formas de liberación de los medicamentos: liberación inmediata y liberación modificada (33).

1) **Liberación inmediata**: Se considera cuando no se ha cambiado deliberadamente el perfil de liberación del IFA del medicamento. Por ejemplo, las cápsulas y tabletas, incluso si se ha usado un agente desintegrante o un lubricante.
2) **Liberación modificada**: Se considera cuando la velocidad y/o el tiempo de liberación del IFA del medicamento se han cambiado deliberadamente según lo observado en la forma farmacéutica de liberación inmediata.

   Se presentan dos formas de liberación:

   a. **Liberación retardada**: forma farmacéutica en el que la sustancia activa se libera en un momento diferente al inmediatamente posterior a su administración.

      Las preparaciones gastrorresistentes se consideran formas para uso oral, también se usan las expresiones “con recubrimiento entérico” o “gastrorresistente” están

diseñados para resistir el líquido gástrico y liberar la sustancia activa en el líquido intestinal.

b. **Liberación prolongada**: forma farmacéutica con liberación modificada en el que el principio activo se pone gradualmente a disposición de la forma farmacéutica por un Periodo de tiempo extendido; además también se encuentran los siguientes términos alternativos para la liberación prolongada: "liberación extendida", "acción repetida", "liberación controlada", "acción prolongada" y "liberación sostenida".

2.2.2.3. Formas farmacéuticas usadas en el estudio

Se describe las formas farmacéuticas de los medicamentos a los cuales se les exige estudios de equivalencia terapéutica, según la regulación de Perú: tabletas, tabletas recubiertas, tabletas dispersables, comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas(34)(35).

1. **Tabletas:** Constituyen formas farmacéuticas con características sólidas en las que el IFA puede combinarse con excipientes, lo cual se prensa para tener la dosis final. Estas pueden fabricarse en diferentes tamaños y formas, asimismo, pueden presentar inscripciones en sus superficie(33).

2. **Tabletas recubiertas**: Son tabletas, que mediante diversas técnicas permite recubrirlas a fin de enmascarar sabores, proteger de la luz por ser sensibles, ampliar o retrasar la liberación del IFA, o para brindar un aspecto mejor.

3. **Cápsula:** Forma farmacéutica sólida en las que el IFA y/o los excipientes están dentro de un cavidad o cubierta soluble. Las cubiertas pueden estar formadas por dos partes (un cuerpo y una tapa) o por una sola.

a) **Cápsula dura**: Cápsula de cubierta dura de dos piezas, compuestas generalmente de gelatina y se producen antes de la ejecución del llenado. Se pueden también elaborar con polímeros de celulosa u otro material apropiado. Casi todas las cápsulas son fabricadas para administración oral.
b) **Cápsula blanda**: Cápsula de cubierta de una sola pieza, en su mayoría son más manejables que las cápsulas duras, su uso más frecuente es para suministrar formulaciones líquidas (33). Las cápsulas se fabrican por lo general de gelatina.

2.2.3. Métodos para evaluar la equivalencia terapéutica según la OMS

La OMS considera que para que un medicamento multifuente sea intercambiable, será necesario demostrar de manera directa o indirecta, que dicho medicamento es equivalente terapéutico al producto de referencia o comparador(5), asegurando su intercambiabilidad y para lo cual se deben realizar estudios en voluntarios sanos, sin embargo, esto implica una dificultad de índole ética y un elevado precio. En este contexto, se iniciaron investigaciones a fin de buscar alternativas a los estudios *in vivo*, de modo que en el año 1995 con fundamento científico se establece que es posible reemplazar los estudios *in vivo* por los estudios *in vitro* con ciertas exigencias, siendo una de ellas, que el medicamento sea de forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. Esta opción de ejecutar estudios in vitro representa una forma de autorización más rápida en el marco regulatorio(36).

2.2.3.1. Estudios in vivo para evaluar la equivalencia terapéutica

a) Los estudios farmacocinéticos comparativos en humanos (bioequivalencia farmacocinéticos in vivo), en el cual el IFA activo y/o su(s) metabolito(s) se miden en función del tiempo en un líquido biológico accesible como la sangre, el plasma, el suero o la orina, para obtener medidas farmacocinéticas, como área bajo la curva (AUC), *Tmax* y *Cmáx* (9)(37).

b) Los estudios farmacodinámicos comparativos en humanos, se realizan cuando el estudio farmacocinético no es factible (5)(29).
c) Los ensayos clínicos comparativos(5)(25).

2.2.3.2. Estudios in vitro para evaluar la equivalencia terapéutica

Los estudios *in vitro* vienen a ser la comparación de los perfiles de disolución entre el medicamento multifuente y el producto comparador. Para exceptuar la realización de los estudios in vivo se utiliza la clasificación biofarmacéutica(5)(37).

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica – SCB

Este sistema lo desarrolló Amidon *et al.,* en 1995, después de determinar que la permeabilidad intestinal y la solubilidad acuosa del medicamento en el jugo gástrico considera que son los principales parámetros que controlan la fracción y cantidad de medicamento absorbido.

Este sistema es de exclusividad para las formas farmacéuticas orales y de liberación inmediata y divide a los medicamentos en clases según su solubilidad y permeabilidad:

1. Clase I. Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad
2. Clase II. Fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad
3. Clase III. Fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad
4. Clase IV. Fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad

Con base en estas clases se puede definir cuándo en un medicamento se puede obviar el realizar los estudios in vivo (bioexención). Esto se aplica, cuando se desea determinar bioequivalencia o cuando se desea demostrar que alguna modificación efectuada en el proceso de manufactura no tiene

incidencia relevante en la biodisponibilidad, que fue evaluada inicialmente in vivo.

2.2.4. Criterio para seleccionar el producto comparador o de referencia, según la OMS y RED PARF

La OMS aporta con alternativas en orden de prioridad que contribuirán a que las autoridades regulatorias tomen decisiones.

El producto innovador prioritariamente es el comparador o de referencia, porque su seguridad, eficacia y calidad han sido bien evaluadas en estudios pre y post comercialización y, además, los datos sobre su seguridad y eficacia suelen estar vinculados a un medicamento con especificaciones definidas para la calidad. Sin embargo, es posible que estos productos no estén disponibles en el mercado. Pueden existir diferencias significativas entre los productos de referencia usados en los diferentes países.

Una autoridad reguladora nacional tiene opciones para la selección de un producto comparador o de referencia. Estos se enumeran a continuación en orden de prioridad(5):

1. Producto innovador cuya calidad, seguridad y eficacia ha sido establecido y si el producto ha sido autorizado para su comercialización nacional;
2. Producto líder en el mercado nacional, producto que ha demostrado seguridad, eficacia y calidad, además es el más utilizado en el país;
3. El producto de comparación recomendado por la OMS incluido en la lista internacional de productos de comparación o, si es diferente y si existe para el IFA en cuestión, el sugerido en el contexto del equipo de precalificación;
4. Un producto innovador aprobado por una autoridad reguladora estricta, es decir, un país asociado a la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH);
5. Un producto al que se le ha otorgado la autorización en un país asociado a la ICH;

6. Si en caso de que ningún producto innovador o comparador pueda ser identificado de acuerdo con lo anterior, la elección del comparador debe hacerse con cuidado y debe justificarse de manera integral por el solicitante.

El Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad (GT/BE) de la Red PARF formada en 1999 decidió a través de la II Conferencia Panamericana la necesidad de abordar temas de armonización, entre ellos, las reglas para la bioequivalencia y biodisponibilidad para productos farmacéuticos genéricos(3).

El GT/BE establece que se debe tener en cuenta aspectos generales para la ejecución de los estudios de equivalencia terapéutica, entre ellos, el producto de referencia, donde se realizarán los estudios, las normas de buenas prácticas de laboratorio, clínicas y de bioequivalencia, comunicación con los responsables de la implementación de estos estudios y con expertos técnicos y las personas que toman decisiones(3).

En relación al producto de referencia o comparador establece que generalmente debe ser el innovador, sin embargo, precisa que en los países de América Latina no es fácil de establecer. Por ello, a pesar que la OMS establece los criterios de selección para los productos de referencia en orden de prioridad, en los países de América Latina para definir los productos de referencia, se establece tres escenarios que se consideran al seleccionar el producto de referencia(3).
El escenario 1 está referido a la procedencia del producto innovador, que puede ser de un país ICH, que este o no registrado y comercializándose.
El escenario 2 referido al producto innovador localmente fabricado, registrado y comercializándose sin que se cuente con datos que correlacionen al producto original.
El escenario 3 cuando el producto innovador no está en el mercado.

El GT/BE de la PARF ante los escenarios descritos recomienda que cada autoridad regulatoria debe analizar detalladamente la elección del producto de referencia específico.

2.3. Glosario o definición de términos

Para el presente estudio se tienen en cuenta las siguientes definiciones(9).

Biodisponibilidad: Velocidad y cantidad con la cual la fracción activa es absorbida desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume, en consecuencia, que, en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción.

Bioexención: Excepción de realizar estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica. La bioexención puede ser basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica o en proporcionalidad de dosis.

Líder del mercado: Medicamento que, al ser autorizado por la DIGEMD, ha demostrado calidad, seguridad y eficacia; y, además, es el más utilizado en el país.

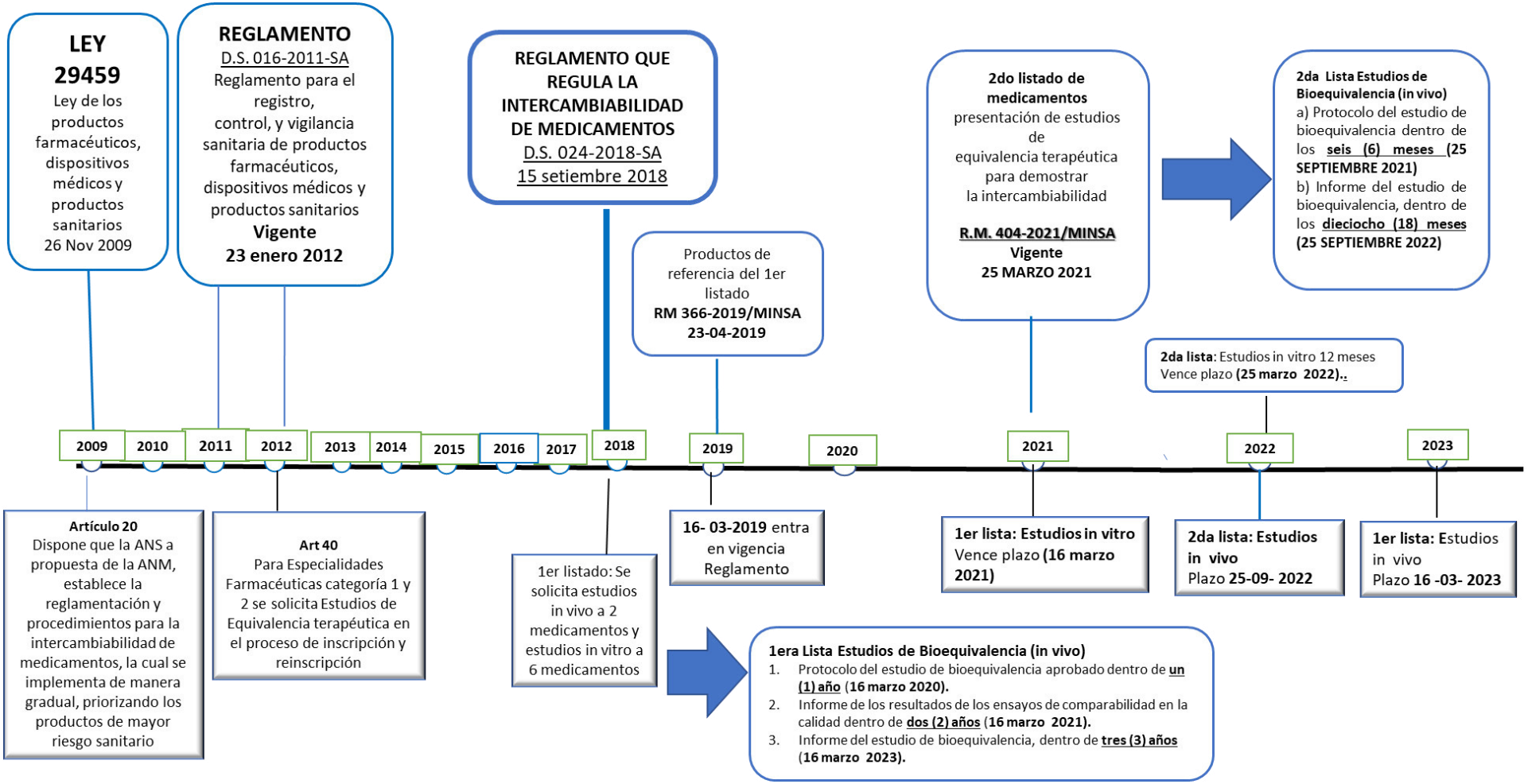


Figura 1. *Línea de tiempo de la regulación para la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú*

Elaboración propia

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación

El estudio es una investigación aplicada(38).

3.2. Diseño metodológico

Es un estudio descriptivo, comparativo, transversal y retrospectivo(38).

3.3. Unidad de análisis

Las regulaciones de los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* de los países de América Latina.

3.4. Población de estudio

Regulaciones de los estudios de equivalencia terapéutica*,* de las autoridades reguladoras de medicamentos de los países de América Latina.

3.5. Muestra o tamaño de muestra

Se trabajó con las regulaciones de los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* de los países de Brasil, Argentina, México, Colombia, Chile y Perú (en adelante América Latina), los mismos que cumplieron los criterios de inclusión.

3.6. Criterios de selección

3.6.1. Criterios de inclusión

- Regulaciones de los países de América Latina en los que se ha implementado o se encuentran en implementación la equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro*.
- Regulaciones de los países de América Latina de donde proceden el mayor número de registros sanitarios de los medicamentos exigibles para realizar los estudios de equivalencia terapéutica.
- Medicamentos con registro sanitario vigente a los que se les exige estudio de equivalencia terapéutica en el Perú, siempre que procedan de algún país de América Latina en estudio.
- Productos de referencia de medicamentos a los cuales se les exige estudio de equivalencia terapéutica en el Perú, siempre que estos procedan de los países de América Latina en estudio.

3.6.2. Criterios de exclusión

- Medicamentos a los que se les solicita la equivalencia terapéutica en el Perú que no proceden de los países de América Latina en estudio.

- Productos de referencia de aquellos medicamentos a los que se les exige estudio de equivalencia terapéutica en el Perú, y no provengan de algún país de América Latina en estudio.

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

Para la recopilación de datos se consideró la regulación de los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* de la DIGEMID, Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios en el Perú(9); de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil(26); de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina(27); de la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México(39); el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia(30)(29); y, la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) de Chile(31). Estas autoridades reguladoras nacional (ARN) están incluidos en la lista de las autoridades regionales de referencia para medicamentos en las Américas.

En la revisión documental se incluyeron: Leyes, decretos supremos, resoluciones ministeriales, lineamientos, circulares oficiales, entre otros; consistente con los criterios de selección de los productos de referencia para los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro.* Se utilizó una matriz para sistematizar la comparación de los criterios técnicos establecidos en las regulaciones de las ARN de los países de América Latina en estudio.

La procedencia de los registros sanitarios vigentes de los medicamentos que requieren estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* en el Perú, fue identificada teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, los mismos que se obtuvieron de la base de datos del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID del Ministerio de Salud, (8). Con base en esta información para los medicamentos cuyos estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* son requeridos en el Perú, se identificaron los productos de referencia oficializados por las ARN de los países de América Latina en estudio, para lo cual se utilizaron los listados de los productos de referencia de cada autoridad, tomando

en cuenta el nombre, las concentraciones y las formas farmacéuticas de los medicamentos a los cuales se les exige los estudios de equivalencia terapéutica; mientras que de los productos de referencia se identificó el nombre comercial del producto, concentración y formas farmacéuticas orales, si se tratan de liberación inmediata o liberación modificada(40)(41)(42)(43)(44)(34)(35).

Para los productos de referencia también fueron identificados, el nombre del titular del producto, el país de fabricación y si la fabricación del producto terminado es realizada en una sola etapa o si se trata de una fabricación por etapas (fabricante del medicamento, envasador y acondicionador)(45)(46)(47)(48)(8)(49).

3.8. Procesamiento de la información

La información analizada dio lugar a los resultados que se presentan en tablas de elaboración propia y figuras que muestran el algoritmo de decisión con los criterios para determinar los productos de referencia, se precisa que son de elaboración propia los algoritmos propuestos para Perú, México, Chile y Brasil, mientras que los algoritmos de Argentina y Colombia se tomaron recurriendo a las fuentes de la regulación de estos países(30)(27), esta sistematización permitió realizar la comparación y el análisis pertinentes.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Los resultados correspondientes al análisis de la información de las regulaciones de los países en estudio (Brasil, Argentina, Colombia, México, Chile y Perú) respecto a los criterios para la selección del producto de referencia o comparador, se muestran en las tablas 1,2 y 3.

Tabla 1. Matriz comparativa de los criterios técnicos establecidos para la selección de los productos de referencia o comparador en la regulación de los países de América Latina y el Perú, para realizar los estudios de equivalencia terapéutica in vivo

	Perú	**Brasil**	**Argentina**	**Colombia**	**México**	**Chile**
Primera elección	Medicamento innovador elaborado en el país de origen inicial, y cuya calidad, seguridad y eficacia, haya sido establecida y que éste sea el mismo registrado y comercializado en el Perú.	Medicamento innovador registrado en Agencia federal responsable de vigilancia sanitaria y comercializado en el país, cuya eficacia, seguridad y calidad han sido probadas científicamente por ANVISA.	Producto innovador consumido y comercializado en el país.	Producto innovador cuya seguridad y eficacia debe ser evaluada y comercializado en el país	Producto innovador que cuenta con el registro sanitario vigente emitido por la COFEPRIS y se encuentra disponible comercialmente.	Medicamento innovador para el cual su calidad haya sido bien demostrada y su eficacia y seguridad haya sido establecidas con ensayos clínicos.
Segunda elección	Medicamento innovador elaborado en otro país distinto al inicial, siempre que esté correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador, que se encuentre registrado y comercializado en el Perú,	Medicamento innovador registrado en agencia federal puede adquirirlo fuera del territorio nacional si no se encuentra disponible en Brasil.	Productos no consumido ni comercializado en el país que se encuentre incluido como comparador para estudios de bioequivalencia en el informe técnico de la OMS	Si no existe el innovador en el mercado se requiere producto innovador importado	En caso no se encuentre el innovador registrado y comercializándose: -Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.	Producto no innovador reúna características apropiadas. (Producto definido por la Autoridad, considera en función a los criterios de la OMS)

	Perú	Brasil	Argentina	Colombia	México	Chile
	(registrado y comercializado en el país de origen).					
Tercera elección	Si no se cumplieran las condiciones previamente mencionadas, la ANM puede elegir como producto de referencia el propuesto en las listas de la OMS, así no haya sido comercializado en el Perú	Medicamentos genéricos similares disponible en el mercado brasilero, que ha demostrado equivalencia terapéutica in vivo e in vitro en relación al producto de referencia determinado por la Agencia Federal.	Producto innovador consumido y proveniente de un país ICH.	Producto que tenga soporte de eficacia y seguridad en estudios clínicos propios que sea de referencia en EMA y FDA	Si el medicamento no está indicado en el listado oficial de productos de referencia de COFEPRIS, se utilizará un producto de referencia internacional (Brasil, Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia, Suiza)	
Cuarta Elección	Medicamento innovador importado de algún país que participa en la ICH u observador ICH donde ha sido aprobado con base en demostración de seguridad y eficacia		Producto designado por el ANMAT de acuerdo a su perfil de seguridad, eficacia y/o estudios de su comportamiento farmacocinético y toda información que la Agencia lo estime correspondiente	Producto que haya demostrado estudios de bioequivalencia con el producto de referencia	Si el producto de referencia se encuentra en el listado oficial de COFEPRIS, pero no se comercializa en el país se utilizará un producto de referencia internacional (Brasil, Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia, Suiza)	
Quinta Elección	Medicamento líder del mercado que haya garantizado calidad, eficacia y seguridad.			Consulta al grupo de sala especializada		

Tabla 2. Matriz del número de registros sanitarios de los medicamentos exigibles para desarrollar estudios de equivalencia terapéutica y su país de procedencia de América Latina

Medicamentos a los cuales se exige estudios de equivalencia terapéutica	N° de registros sanitarios	Perú	Brasil	Argentina	México	Colombia	Chile
Lamivudina 150mg Tableta	3	2		1			
Ciclosporina 100mg Cápsula blanda	1		1				
Topiramato 100mg, Tableta recubierta	4	2		1	1		
Topiramato 25mg, 50mg Tableta recubierta	8	4		2	2		
Verapamilo clorhidrato 80mg Tableta	6	4	1			1	
Valproato semisódico, Divalproato sódico 250mg, 500mg Tableta liberación prolongada	3		2	1			
Valproato semisódico, Divalproato sódico 250mg, 500mg Tableta liberación retardada, Comprimido recubierto gastrorresistente	8	4		4			
Fenitoína sódica 100mg cápsula	3	2			1		
Lamotrigina 100mg Tableta dispersable	3				1	2	
Lamotrigina 50mg, 100mg Tableta/comprimido	16	12					4
Levetiracetam 500mg, 1000mg Comp. Recubierta	5				2	1	2
Levodopa + Carbidopa 250/25mg Tableta	8	4			1	2	1

Medicamentos a los cuales se exige estudios de equivalencia terapéutica	N° de registros sanitarios	Perú	Brasil	Argentina	México	Colombia	Chile
Levotiroxina de sodio 50mcg, 100mcg Tableta	13	6		3	2	2	
Levotiroxina de sodio 25mcg, 75mcg, 125mcg, 150mcg Tableta	11			7	4		
Oxacarbamazepina 300mg, 600mg Tableta	4				2	2	
Carbamazepina 200mg Tableta	14	13	1				
TOTAL	123	53	5	19	16	10	7

En la tabla, de acuerdo a los criterios de exclusión, no se ha considerado a los medicamentos exigibles para realizar la equivalencia terapéutica en el Perú, si ningún medicamento procede de los países de América Latina en estudio.

Tabla 3. Lista de medicamentos a los cuales se les exige estudios de equivalencia terapéutica y matriz comparativa de los productos de referencia seleccionados oficialmente en los países de América Latina

Medicamentos a los cuales se exige estudios de equivalencia terapéutica	**Productos de referencia**					
	Perú Nombre/Titular/ País del fabric.	**Brasil** Nombre/Titular/ País del fabric.	**Argentina** Nombre/Titular/ País del fabric.	**México** Nombre/Titular/ País del fabric.	**Colombia** Nombre/Titular/ País del fabric.	**Chile** Nombre/Titular/ País del fabric.
Lamivudina 150mg Tableta	Epivir/ Glaxo Smithkline Perú/ Reino Unido	_____	3TC/ Glaxo Smithkline/ Polonia	_____	_____	_____
Ciclosporina 100mg Cápsula blanda	Sandimmun Neoral/ Novartis Biosciences Perú/ Alemania	Sandimmun Neoral/ Novartis Biosciences Brasil/ Alemania	_____	_____	_____	_____
Topiramato 100mg Tableta recubierta	Topamax/ Janssen Cilag AG/ Suiza	_____	Topamac/ Janssen Cilag AG/ Suiza	Topamax/ Janssen Cilag CV/ Puerto Rico-México*	_____	_____
Topiramato 25mg, 50mg Tableta recubierta	Topamac/ Johnson Johnson Perú/ Suiza	_____	Topamac/ Janssen Cilag AG/ Suiza	Topamax/ Janssen Cilag CV/ Puerto Rico-México*	_____	_____
Verapamilo clorhidrato 80mg Tableta	Isoptin/ BGP ProductsAB/ Alemania o Grecia	Dilacoron/ Abbott lab/ Brasil	_____	_____	Isoptin/ Lab Franco Colombia/ Brasil-Colombia*	

Medicamentos a los cuales se exige estudios de equivalencia terapéutica	**Productos de referencia**					
	Perú **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Brasil** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Argentina** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**México** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Colombia** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Chile** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**
Valproato semisódico Divalproato sódico 250mg, 500mg Tableta Liberación prolongada	Depakote ER/ ABB Vie Inc/ Puerto Rico	Depakote ER/ Abbott lab/ Brasil	Valcote ER/ Abbott Pharmaceutical/ Argentina	_____	_____	_____
Valproato semisódico Divalproato sódico 250mg, 500mg Tableta Liberación retardada Comprimido recubierto gastrorresistente	Depakote/ ABB Vie inc/ Puerto Rico/EEUU	_____	Valcote ER/ Abbott Pharmaceutica/ Argentina	_____	_____	_____
Fenitoína sódica 100mg Cápsula	Epanutin/ Pfizer SL/ Alemania	_____	_____	Epamin/ Pfizer SA de CV/ México	_____	_____
Lamotrigina 100mg Tableta dispersable	Lamictal GlaxoSmithkline/ ReinoUnido-Polonia	_____	_____	Lamictal Glaxo Smithkline CV/ Reino Unido-México*	Lamictal/ Glaxo Smithkline Colombia/ Polonia-México*	_____
Lamotrigina 50mg, 100mg Tableta/comprimido	Lamictal/ GlaxoSmithkline/ ReinoUnido-Polonia	---	---	---	---	Lamictal/ GlaxoSmithkline Polonia

Medicamentos a los cuales se exige estudios de equivalencia terapéutica	Productos de referencia					
	Perú Nombre/Titular/ País del fabric.	**Brasil** Nombre/Titular/ País del fabric.	**Argentina** Nombre/Titular/ País del fabric.	**México** Nombre/Titular/ País del fabric.	**Colombia** Nombre/Titular/ País del fabric.	**Chile** Nombre/Titular/ País del fabric.
Levetiracetam 500mg, 1000mg Comprimido recubierto	Keppra/ GlaxoSmithkline Perú/ Bélgica	----------	----------	Keppra/ Productos Farmac CV/ Suiza	Keppra/ Glaxo Smithkiline Colombia/ Bélgica-Colombia*	Keppra/ Glaxo Smithkline/ Bélgica
Levodopa + Carbidopa 250/25mg Tableta	Sinemet/ Merck Sharp & Dohme/ Holanda	----------	----------	Sinemet/ Shering Plough SA CV/ EEUU	Sinemet/ Merck Sharp & Dohme/ EEUU-Colombia*	Sinemet Merck Sharp & Dohme México
Levotiroxina de sodio 50mcg, 100mcg Tableta	Eutirox/ Merck Sharp & Dohme/ Alemania	----------	T4 Montpellier Química ontpellier Argentina	Eutirox/ Merck SA CV/ México	Eutirox Merck SA. Colombia/ Alemania/México/ Colombia*	
Levotiroxina de sodio 25mmcg, 75mcg 125mcg, 150mcg Tableta	Eutirox/ Merck Sharp & Dohme/ Alemania	----------	T4 Montpellier Química Montpellier Argentina	Eutirox Merck SA CV México	_____	----------

Medicamentos a los cuales se exige estudios de equivalencia terapéutica	**Productos de referencia**					
	Perú **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Brasil** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Argentina** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**México** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Colombia** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**	**Chile** **Nombre/Titular/** **País del fabric.**
Oxacarbamazepina 300mg, 600mg Tableta	Trileptal/ Novartis Suiza	_____	_____	Trileptal/ Novartis Farmacéutica Italia		
Carbamazepina 200mg. Tableta	Tegretol/ Novartis/Italia	Tegretol Novartis Biosciences Brasil	_____	_____	_____	_____

(*) País del fabricante: en los que participan uno o dos o más fabricantes en los procesos de fabricación (medicamento, envase primario (envasado) o envase secundario (acondicionador).

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

Los medicamentos genéricos o multifuentes constituyen una alternativa apropiada para mejorar el acceso a los medicamentos que la población necesita, y así permitir el sostenimiento a las estrategias que se establecen con ese objetivo. La intercambiabilidad de los medicamentos es una de las estrategias que plantean los países de América Latina(3). En armonía con tales criterios las autoridades reguladoras de los países de América Latina (Brasil, Argentina, Colombia, México, Chile y Perú) objeto del presente estudio, habiendo seguido las recomendaciones de la OMS, estableciéndose criterios técnicos para la realización del estudio de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* en medicamentos multifuentes a fin de declararlos como intercambiables con el producto de referencia. La implementación gradual, se sustenta en garantizar la disponibilidad de los medicamentos, facilitando a los países la adopción de requisitos y criterios técnicos necesarios para llevar a cabo dichos estudios.

- Uno de los criterios técnicos antes mencionados es la selección de los productos de referencia, con el cual se comparará el medicamento multifuente(3), con base en normas internacionales de la OMS, EMA, FDA, ICH, entre otras. En este escenario, el producto de referencia, es un elemento importante a tener en cuenta en la realización del estudio de equivalencia terapéutica, que generalmente es el innovador cuya calidad, seguridad y eficacia ha sido demostrada y evaluada; sin embargo, cuando no está disponible en el mercado nacional, en algunos países de América Latina deciden importarlo y si esto no es posible, pueden optar por productos de referencia seleccionados por otras autoridades reguladoras internacionales o elegir a productos multifuentes que ya han demostrado ser equivalentes terapéuticos con el producto de referencia inicialmente elegido.

- Del análisis de los criterios técnicos para la selección de los productos de referencia establecidos por las ARN de los países de América Latina en estudio, descritos en la Tabla 1, Figuras 2, 3, 4, 5, 6 y 7, se observa que existen coincidencias en relación a exigir como primera elección al producto innovador, siempre que esté autorizado y se comercialice en el país, como es el caso de las regulaciones de Brasil, Argentina,

México, Colombia, Chile y Perú. Asimismo, en el Perú se acepta que el producto innovador se fabrique en origen alterno, siempre que se encuentre registrado y comercializándose en el país; sin embargo, a partir del segundo criterio de selección se va observando diferencias, debido a que los criterios varían de acuerdo a la disponibilidad del producto innovador en el mercado nacional, como se describe a continuación:

a) Cuando el medicamento innovador no está disponible en el mercado nacional, y este se comercializa en otro país, como es el caso de la regulación de Brasil y Colombia(26)(30), se permite importarlo. En Argentina, Chile y Perú se permite la importación del innovador procedente de un país ICH(27)(31)(9).

b) Ante la no disponibilidad en el mercado nacional del producto innovador, se eligen a productos de referencia extranjeros, teniendo en cuenta la lista internacional sugerida por la OMS, como es el caso de Perú, Argentina y Chile(9)(27)(31). Por su parte, en Colombia se acepta productos de referencia de la FDA y la EMA(30), mientras que, en México se acepta productos de referencia procedentes de Brasil, Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia y Suiza(39). Estos resultados se correlacionan con el estudio de García, et al(10), que, al comparar los criterios técnicos para aceptar productos de referencia extranjeros, encontró que las regulaciones de los países del BEWGG no estaban armonizados, y solo en Australia, Canadá, Nueva Zelandia, Singapur, Suiza y Taiwán aceptaban estudios con productos de referencia extranjeros, pero con ciertas condiciones. La aceptación del producto de referencia extranjero aumenta la disponibilidad de medicamentos genéricos o multifuentes, disminuyendo el gasto farmacéutico, por otro lado, podría generar dificultades de ingreso de medicamentos al mercado nacional al no disponer de la información completa del producto de referencia, como composición, especificaciones entre otros, generando la necesidad de requerir información al propietario del producto, pudiendo no lograrlo por razones de competencia en el mercado.

c) En Brasil, a diferencia de los otros países, solo se acepta productos de referencia establecidos por la Agencia Federal (productos de referencia locales) ya sea el

producto innovador o un medicamento multifuente, este último con la condición que haya demostrado ser equivalente terapéutico con el mismo producto de referencia definido por la autoridad(26). Este hallazgo también se correlaciona con el estudio de García, et al., que encontró que las regulaciones de los países del BEWGG, así como Brasil, Colombia, los Estados miembros de la Unión Europea, Japón, México, Corea del Sur y Estados Unidos, no aceptan productos de referencia extranjeros, por tanto, los estudios solo pueden realizarse con productos de referencia que se comercialicen en su respectivo país. Esta situación dificultaría la posibilidad de poder reconocer los estudios de Brasil establecido en la regulación de Perú, por las diferencias que existen en los criterios para seleccionar el producto de referencia, salvo de que se trate del mismo innovador(9).

d) Otra opción consiste en elegir como producto de referencia a un medicamento multifuente que ha comprobado ser equivalente terapéutico con un producto de referencia que ya no se encuentra en el mercado, como ocurre en Argentina, México, Colombia, Chile y Perú(27)(26)(39)(30)(31)(9). En México se elige al producto más antiguo y en el Perú al líder del mercado, esto se correlaciona con el estudio de Wadakkan y Shanmug(11) que describieron lineamientos sobre los estudios de bioequivalencia en los Estados Unidos (FDA) y en los Estados del Consejo de Cooperación del Golfo (GCC), encontrando que en estos últimos también usaron al producto multifuente, que ha demostrado eficacia y seguridad, como referente.

Por lo expuesto, se demuestra que no existe un criterio único en los países para la selección del producto de referencia, trayendo consigo dificultades en la realización o aceptación de estudios realizados en los países de América Latina en estudio. Esta situación también afectaría la ejecución de la intercambiabilidad de medicamentos en el país, debido a que, de los 25 IFA(9)(35), que la regulación exige sustentar intercambiabilidad mediante estudios de equivalencia terapéutica, y que corresponden a 48 medicamentos con registro sanitario vigente, el 54% provienen de Brasil, Argentina, México, Colombia y Chile(8).

- En el 2021, la autoridad reguladora de Perú publicó el segundo listado de medicamentos exigibles para realizar los estudios de equivalencia terapéutica in *vivo e in vitro* incluyendo 19 IFA en adición a los 6 requeridos en el año 2018, haciendo un total de 25 IFA, con sus respectivos productos de referencia o comparadores según los criterios de selección comentados anteriormente. En ese contexto, de la lista de los 26 medicamentos exigibles para realizar los estudios de equivalencia terapéutica en el Perú, tal como se describe en la Tabla 2, ascienden a 110 los registros sanitarios que proceden de los países en estudio, de los cuales 5 son importados de Brasil, 19 de Argentina, 16 de México, 10 de Colombia, 7 de Chile y 53 son de fabricación nacional, a los cuales les corresponde presentar los estudios de equivalencia terapéutica ante la autoridad reguladora de Perú en los plazos establecidos(8).

- En la Tabla 3, se presenta a los productos de referencia seleccionados por los países de América Latina en estudio para los medicamentos a los que se les requiere estudios de equivalencia terapéutica en el Perú. De la comparación de los productos de referencia establecidos por las agencias reguladoras se ha identificado lo siguiente:
  a) Se encuentra coincidencias entre los países en estudio cuando el producto de referencia es el innovador, que está registrado y se comercializa en el país, como para la ciclosporina 100mg cápsula blanda (Brasil), topiramato de 25mg y 50mg tableta recubierta (Argentina), lamotrigina de 50mg, 100mg tableta o comprimido (Chile) y levetiracetam de 500mg y 1000mg comprimido recubierto (Chile)(8)(45)(49)(47).

  b) Productos de referencia cuyos nombres de marca son iguales a los seleccionados en el Perú, sin embargo, difiere el país del fabricante, pero es fabricado de un PAVS, por ejemplo: levetiracetam 500mg y 1000mg comprimido recubierto, levodopa + carbidopa 250mg/25mg tableta y oxacarbazepina de 300mg y 600mg tabletas (México)(46)(8).

  c) Productos de referencia cuyos nombres y titulares son los mismos que los seleccionados en el Perú, sin embargo, el país del fabricante es el mismo o es

fabricado en un PAVS con un proceso de fabricación por etapas, aquí tenemos el caso de topiramato de 25mg, 50mg y 100mg tableta recubierta (México), lamotrigina de 100mg tableta dispersable mg tableta o comprimido (México y Colombia), levetiracetam 500mg y 1000mg comprimido recubierto, levodopa + carbidopa 250mg/25mg tableta, levotiroxina de sodio 50mcg y 100mcg tableta y oxacarbazepina de 300mg y 600mg tabletas (Colombia)(46)(48)(8).

d) Productos de referencia cuyos nombres y titulares son iguales a los seleccionados en el Perú, sin embargo, el país fabricante no es el mismo, como ocurre con valproato semisódico o divalproato sódico de 250mg y 500mg tabletas de liberación prolongada y carbamazepina de 200mg tabletas (Brasil), fenitoína sódica 100mg cápsula y levotiroxina de sodio 25mcg, 50mcg, 75mcg tableta, 100mcg, 125mcg, 150mcg, (México), levodopa + carbidopa 250mg/25mg tableta (Chile)(45)(46)(47)(8).

e) Productos de referencia cuyos nombres son diferentes, sin embargo, los titulares y país de fabricación son iguales a lo establecido en el Perú, como es el caso de lamivudina 150mg tabletas y topiramato de 100mg tabletas recubierta (Argentina)(8)(49).

f) Productos de referencia cuyos nombres y país de fabricación son diferente a lo establecido en el Perú, sin embargo, los titulares son iguales. como es el caso de valproato semisódico o divalproato sódico de 250 mg y 500mg tabletas de liberación prolongada y liberación retardada (Argentina) (49)(8).

g) Productos de referencia cuyos nombres, titulares y país de fabricación son diferente a lo establecido en el Perú, como es el caso de verapamilo clorhidrato 80 mg tableta (Brasil), valproato semisódico o divalproato sódico de 250mg y 500mg tabletas de liberación prolongada y liberación retardada (Argentina) y levotiroxina de sodio 25mcg, 50mcg, 75mcg, 100mcg, 125mcg y 150mcg, tabletas (Argentina)(45)(8).

Hay que tener en cuenta que para determinar si se acepta el producto de referencia para la realización del estudio de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* según la

regulación descrita por cada autoridad reguladoras de los países en estudio, este debe ser el mismo producto de referencia de las listas oficiales, incluyendo el país del laboratorio fabricante, para demostrar la trazabilidad de la fabricación del producto de referencia utilizado en el estudio; sin embargo, si solo difiere el país de fabricación y este es fabricado como producto terminado en una sola sede en un PAVS se podría aceptar el producto de referencia, mientras que, si es fabricado por etapas, esto tiene que ser evaluado, debido a que esta situación puede afectar la disolución y biodisponibilidad del medicamento.

Es importante que las autoridades reguladoras tengan en cuenta el nombre de marca del producto, el nombre del titular del registro sanitario y el país del fabricante cuando oficialicen la lista de productos de referencia, como es el caso de Perú, a diferencia de Argentina, Brasil, Colombia, México y Chile que no precisan el país del fabricante. Estos datos son relevantes en el momento de la evaluación del medicamento de referencia para realizar el estudio de equivalencia terapéutica. Este aspecto se debe establecer como criterio único para oficializar la lista de los productos de referencia debido a que permitiría evaluar la trazabilidad del producto de referencia, entendiendo que los procesos que intervienen en la fabricación del medicamento también pueden influir en la disolución y biodisponibilidad del mismo.

En este contexto, se necesita establecer acuerdos a nivel de los países de América latina para la armonización de los criterios de selección del producto de referencia. Para ello, es importante la búsqueda de estrategias como el apoyo de una organización internacional para lograr la armonización coadyuvando a la convergencia regulatoria en pro de una mayor eficiencia en el uso de los recursos y no duplicidad de esfuerzos.

La Red PARF ha establecido criterios debido a la naturaleza de las regiones que la conforman, no logrando determinar criterios únicos, sino brindar recomendaciones de criterios de selección para que cada país pueda adoptar. Después de 15 años de que los países de América Latina han iniciado la implementación de los estudios de equivalencia terapéutica, resulta oportuno a través de la misma red, establecer criterios técnicos armonizados considerando la experiencia que presentan los países en la implementación de la equivalencia terapéutica.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- El análisis de los criterios técnicos de selección del producto de referencia para realizar estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro,* en las regulaciones de los países de América Latina en estudio, confirma que existen diferencias y plantea la necesidad de escalar a la adopción de acuerdos de la Alianza Pacífico u otra organización internacional para lograr la armonización, coadyuvando a la convergencia regulatoria como alternativa para alinear criterios técnicos en pro de una mayor eficiencia en el uso de los recursos.

- Brasil, Argentina, México, Colombia, Chile y Perú consideran como primera elección a los productos innovadores que se encuentran registrados y se comercializan en el país, no obstante, existen diferencias para definir los criterios técnicos de selección cuando el innovador no está disponible en el mercado nacional de los países en estudio, es así que la regulación de Brasil solo exige productos de referencia que se comercializan en el país, ya sea producto innovador o un medicamento multifuente que ha demostrado equivalencia terapéutica, mientras que, Argentina, México, Colombia, Chile y el Perú permiten la utilización de productos de referencia extranjeros, y cuando este no se comercializa, eligen el medicamento multifuente que ha demostrado ser equivalente terapéutico, como ocurre en Argentina, México, Colombia, Chile y Perú.

- Se identificaron 110 medicamentos con registro sanitario vigente en los listados publicados oficialmente a los que se exige estudios de equivalencia terapéutica *in vivo e in vitro* en el Perú, de los cuales 57 proceden de países de América Latina en estudio.

- La selección oficial de los productos de referencia para los medicamentos cuyos estudios de equivalencia terapéutica in vivo e in vitro son exigibles, en el Perú y en los países de América Latina en estudio, exhibe falta de armonización en los criterios técnicos de las autoridades reguladoras, que puede generar duplicidad de esfuerzos.

CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud - OMS. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional Segunda edición. 2002, Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/como-desarrollar-aplicar-politica-farmaceutica-nacional-2a-edoms-2002
2. Leandro Huayanay-Falconí. "Bioequivalencia en medicamentos." Rev Med Hered [Internet]. 2012 [cited 2021 Aug 29];23(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2012000400001
3. Organización Panamericana de la Salud Red Parf. Documento Técnico No. 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 [cited 2021 Aug 26]. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/red-parf-documento-tecnico-no-8-marco-para-ejecucion-requisitos-equivalencia-para
4. Acción Internacional para la Salud. Genéricos y Bioequivalencia Balance y perspectivas en América Latina. Acción Internacional para la Salud [Internet]. 2004 [cited 2021 Aug 29]; Disponible en: http://www.med-informatica.com/TERAPEUTICA-STAR/GenericosBioequivalenciaAIS2004.pdf
5. World Health organization. Annex 8 Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. Forty-ninth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. World Health Organization; 2015. Disponible en: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Annex8-TRS992.pdf
6. Francisco Estévez D, Parrillo S, Mónica Cedrés BQF. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Rev Méd Urug [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Aug 29];28(3). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902012000300002
7. Perú. Ministerio de Salud. Ley N°29849 - Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios [Internet]. 2009 [cited 2021 Aug 30].

Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-que-establece-la-eliminacion-progresiva-del-regimen-espe-ley-n-29849-773613-1/

8. Perú. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [cited 2021 Aug 26]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
9. Perú. Ministerio de Salud. Decreto Supremo - N° 024-2018-SA Aprueban Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 30]. Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-reglamento-que-regula-la-intercambiabilidad-de-medi-decreto-supremo-n-024-2018-sa-1692074-1/
10. García-Arieta A, Simon C, Santos GML, Lojero IOC, Martínez ZR, Rodrigues C, et al. A survey of the regulatory requirements for the acceptance of foreign comparator products by participating regulators and organizations of the international generic drug regulators programme. J Pharm Pharm Sci. 2019;22:28–36.
11. Joseph William Wadakkan SSR. An overview on bioequivalence regulatory requirements of orally administered pharmaceutical products: The US-FDA guidelines and gulf cooperation council guidelines [Internet]. Review Article. 2019 [cited 2021 Sep 19]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/334670922_An_overview_on_bioequivalence_regulatory_requirements_of_orally_administered_pharmaceutical_products_The_US-FDA_guidelines_and_gulf_cooperation_council_guidelines
12. Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot JM. BCS biowaivers: Similarities and differences among EMA, FDA, and WHO requirements. AAPS J [Internet]. 2016 Mar 4 [cited 2021 Aug 29];18(3):612–8. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1208%2Fs12248-016-9877-2
13. Galgatte UC, Jamdade VR, Aute PP, Chaudhari PD. Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada. Saudi Pharm J [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 30];22(5):391–405. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.05.001
14. Pereira-Vega Z. Oferta y demanda de estudios de equivalencia terapéutica (in vitro

e in vivo) de medicamentos en Costa Rica. Rev Tecnol en Marcha [Internet]. 2016 Apr 20 [cited 2021 Aug 27];29(1):18. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0379-39822016000100018&lng=en&nrm=iso&tlng=es

15. Balmaceda C, Espinoza MA, Diaz J. Impacto de una Política de Equivalencia Terapéutica en el Precio de Medicamentos en Chile. Value Heal Reg Issues. 2015 Dec 1;8:43–8.
16. Saavedra IS, Iturriaga V V, Ávila LM, Quiñones LS. Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos Biowaiver studies (in vitro) to establish equivalence of drugs. Cuad Méd Soc [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 30];51(2):66–79. Disponible en: https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf;sequence=1
17. Adade CA, Cheikh A, Cherrah Y, Bouatia M, Cardot JM. Bioequivalence regulation in emerging countries: Example of Moroccan regulations on immediate release formulations and comparison with international guidelines ARTICLE INFO. J Appl Pharm Sci [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 14];9(11):28–035. Disponible en: http://www.japsonline.com
18. Kaushal N, Singh SK, Gulati M, Vaidya Y, Kaushik M. Study of regulatory requirements for the conduct of bioequivalencestudies in US, Europe, Canada, India, ASEAN and SADC countries:Impact on generic drug substitution. J Appl Pharm Sci [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 1];6(04):206–22. Disponible en: http://www.japsonline.com
19. Placencia Maritza. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuente: estudio comparativo en países latinoamericanos [Internet]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010 [cited 2021 Aug 29]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/785
20. Moreno Exebio L. Aspectos éticos de los estidios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de productos farmacéuticos contenido en las legislaciones de América Latina. Acta Bioeth [Internet]. 2004 [cited 2021 Sep 2];10(2). Disponible en: http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2004000200012
21. Organización Panamericana de la Salud - OPS. Acceso a los medicamentos de alto

costo en las Américas, contexto, desafíos y perspectvas. 2009 [cited 2021 Sep 26]; Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/31319

22. Perú. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N°1240-2004-MINSA - Política Nacional de Medicamentos [Internet]. Ministerio de Salud Perú; 2004. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/252718-1240-2004-minsa
23. Perú. Ministerio de Salud. Ley N°26842 - Ley General de Salud [Internet]. 1997 [cited 2021 Oct 12]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/256661-26842
24. Eyzaguirre JRJ. Dispensación y equivalencia terapéutica. Diagnóstico [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 12];55(1):13–6. Disponible en: http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/122
25. Perez-Chauca E, Gomes Ferraz H, Perez-Chauca E, Gomes Ferraz H. "Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras." Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Nov 2];38(2):337–44. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000200337&lng=es&nrm=iso&tlng=es
26. Brasil. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. RESOLUCIÓN-RDC NO. 35, de 12 de marzo de 2001 [Internet]. 2001 [cited 2021 Nov 20]. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0035_12_03_2001.html
27. Administración Nacional de Medicamentos A y TMA. Disposición 1918/2013 - Productos Medicinales, Criterios Para La Seleccion De Una Especialidad Medicinal [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 12]. Disponible en: https://leyesargentinas.com/norma/210596/disposicion-1918-productos-medicinales-criterios-para-la-seleccion-de-una-especialidad-medicinal
28. México. Comisión General para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). "Norma oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen pruebas" [Internet]. 1998 [cited 2021 Sep 19]. Disponible en: https://www.farmacopea.org.mx/Repositorio/LegislacionFiles/NOM-

177PruebInter7may99.pdf

29. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). "Resolución Número 1124 de 2016. Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen." 2016 [cited 2021 Sep 12]; Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1124-de-2016.pdf
30. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Norma Circulr-No-1000-113-18 [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 20]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/CIRCULAR-No-1000-133-18.pdf/479176aa-1799-59b6-3a44-4137b4f0e5da
31. Chile. Ministerio de Salud. Resolucion-727 EXENTA 29-NOV-2005. Aprueba norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica a productos farmacéuticos en Chile [Internet]. 2005. [cited 2021 Nov 20]. Disponible en: https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=244390
32. Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. "A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas." Infarma-Ciências Farm [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 2];16:9–10. Disponible en: http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=303
33. The United States Pharmacopeial Convention. 1151 Formas farmacéuticas. In: United States Pharmacopeia [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 16]. Disponible en: https://login.usp.org/cas/login?service=https%3A%2F%2Fonline.uspnf.com%2Fcas%2Flogin
34. Perú. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial - Nº 366-2019/MINSA - Aprueban la relación de productos de referencia que se usarán como comparadores en la realización de los estudios de equivalencia terapéutica - [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 20]. Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-la-relacion-de-productos-

de-referencia-que-se-usara-resolucion-ministerial-no-366-2019minsa-1762307-1/

35. Perú. Ministerio de Salud. "Resolución Ministerial N°404-2021/MINSA. Aprueban listado de medicamentos para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, en el marco de la Sétima Disposición Complementaria Final del Reglamento que regula la intercambiabilidad" [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 20]. Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-listado-de-medicamentos-para-la-exigencia-de-la-pre-resolucion-ministerial-no-404-2021minsa-1937005-1/
36. Baena Y, Ponce D´león LF. "Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo." Rev Colomb Cienc Quím Farm [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 3];37(1):18–32. Disponible en: https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/1580
37. Zavaleta A. Equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos. Diagnóstico [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 8];55(3):149–55. Disponible en: http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/149/158
38. 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 [cited 2021 Nov 21]. Disponible en: https://www.esup.edu.pe/wp-content/uploads/2020/12/2. Hernandez, Fernandez y Baptista-Metodología Investigacion Cientifica 6ta ed.pdf
39. México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Lineamientos que establecen los requisitos para el reconocimiento y selección de un medicamento de referencia. 2018.
40. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). "Listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia" [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 20]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Listado+de+moléculas+para+la+exigencia+de+Estudio.pdf/5fde1192-521f-d508-8596-07117967e8db?t=1540932334856
41. México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Listado

actualizado de medicamentos de referencia 2019/01. Comisión de Autorización Sanitaria.

42. Argentina- Administración Nacional de Medicamentos A y TM. Disposición 8262. - 1 de Agosto de 2017 - Boletin Oficial de la Republica Argentina - Legislación - VLEX 690442457 [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 27]. Disponible en: https://ar.vlex.com/vid/disposicion-8262-690442457
43. Chile. Instituto de Salud Pública. Productos de referencia. Exigencias a productos de liberación convencional [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/referentes_liberacion_convencional.pdf
44. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada-RDC 58 14. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 12]. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 10]. Disponible en: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/
46. Comisión General para la protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Consulta de Registros Sanitarios [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 10]. Disponible en: http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx
47. Chile. Instituto de Salud Pública. Consulta de Productos Registrados [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 17]. Disponible en: https://registrosanitario.ispch.gob.cl/
48. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Consulta datos de productos [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 10]. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
49. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos A y TM. Vademécum Nacional de Medicamentos (VNM) [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 21]. Disponible en: http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html

ANEXO 1

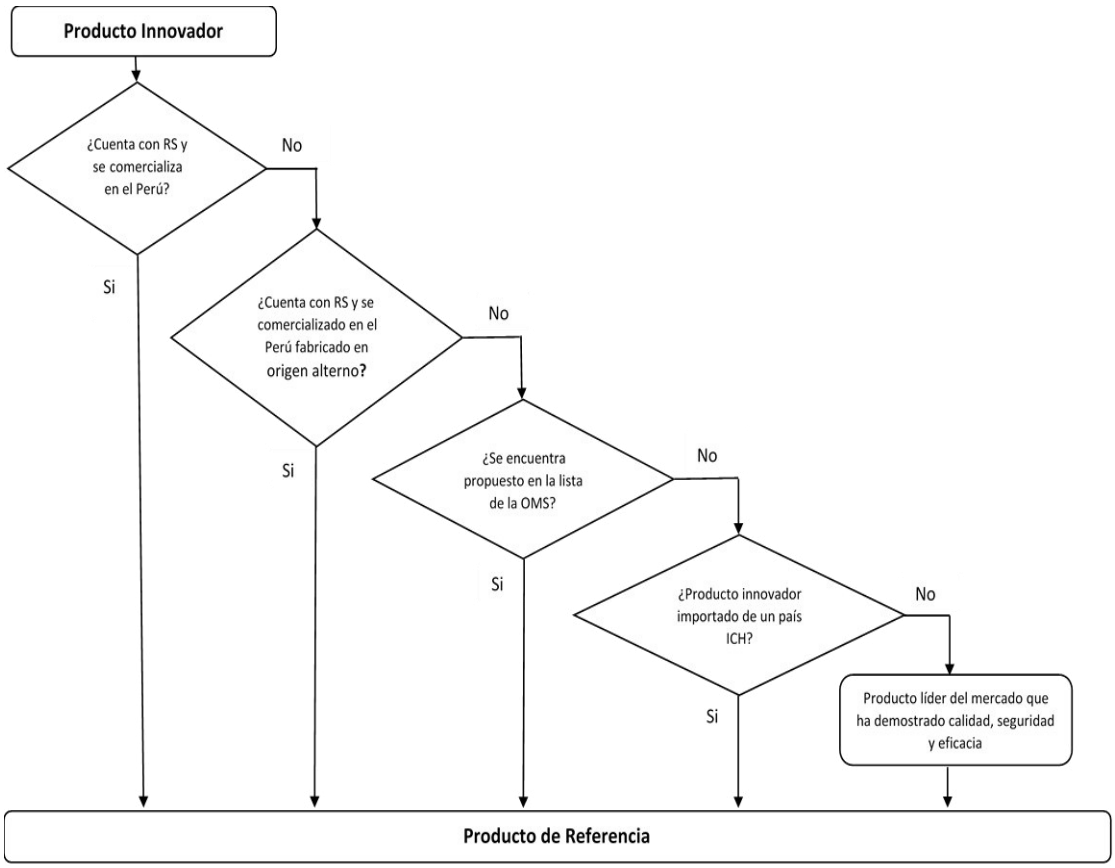


Figura 2. *Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Perú (DIGEMID)*

Elaboración propia

ANEXO 2

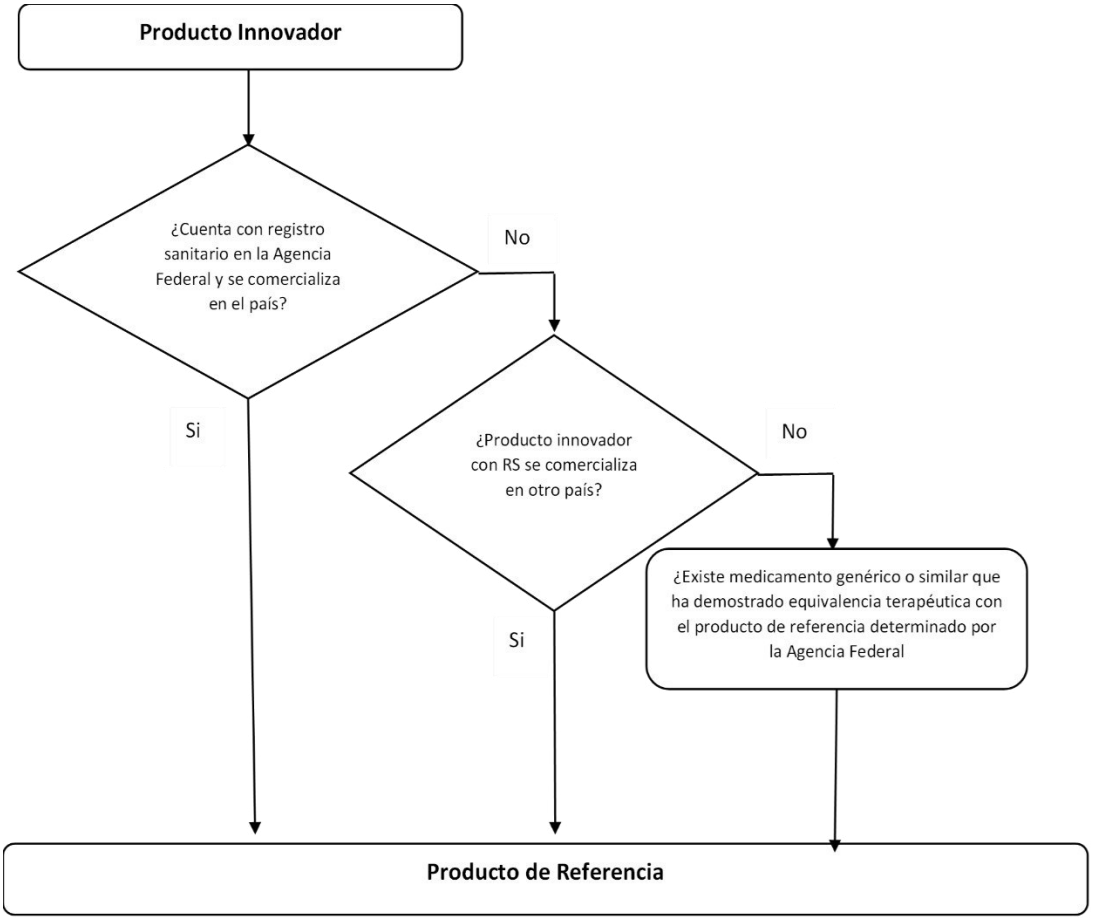


Figura 3. *Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Brasil (ANVISA)*

Elaboración propia

ANEXO 3

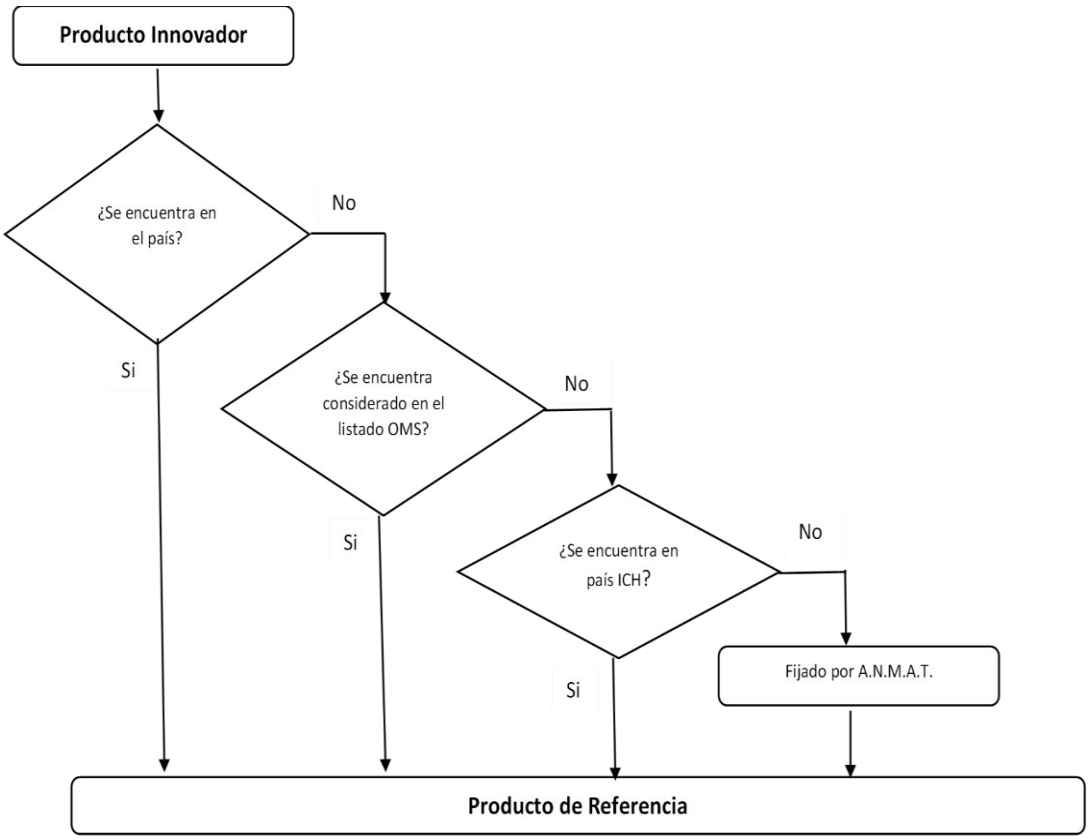


Figura 4. *Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para ejecutar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Argentina (ANMAT)*

ANEXO 4

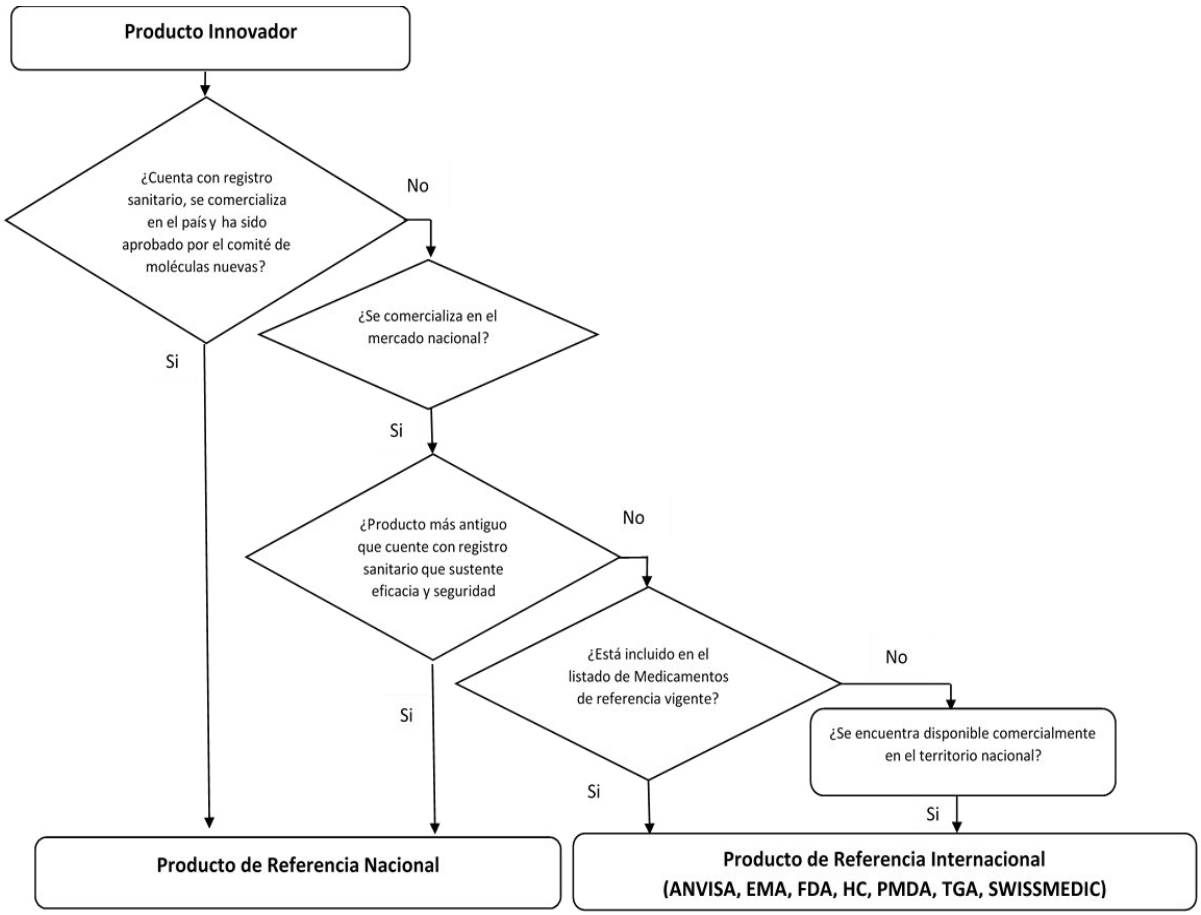


Figura 5. Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de México (COFEPRIS)

Elaboración propia

ANEXO 5

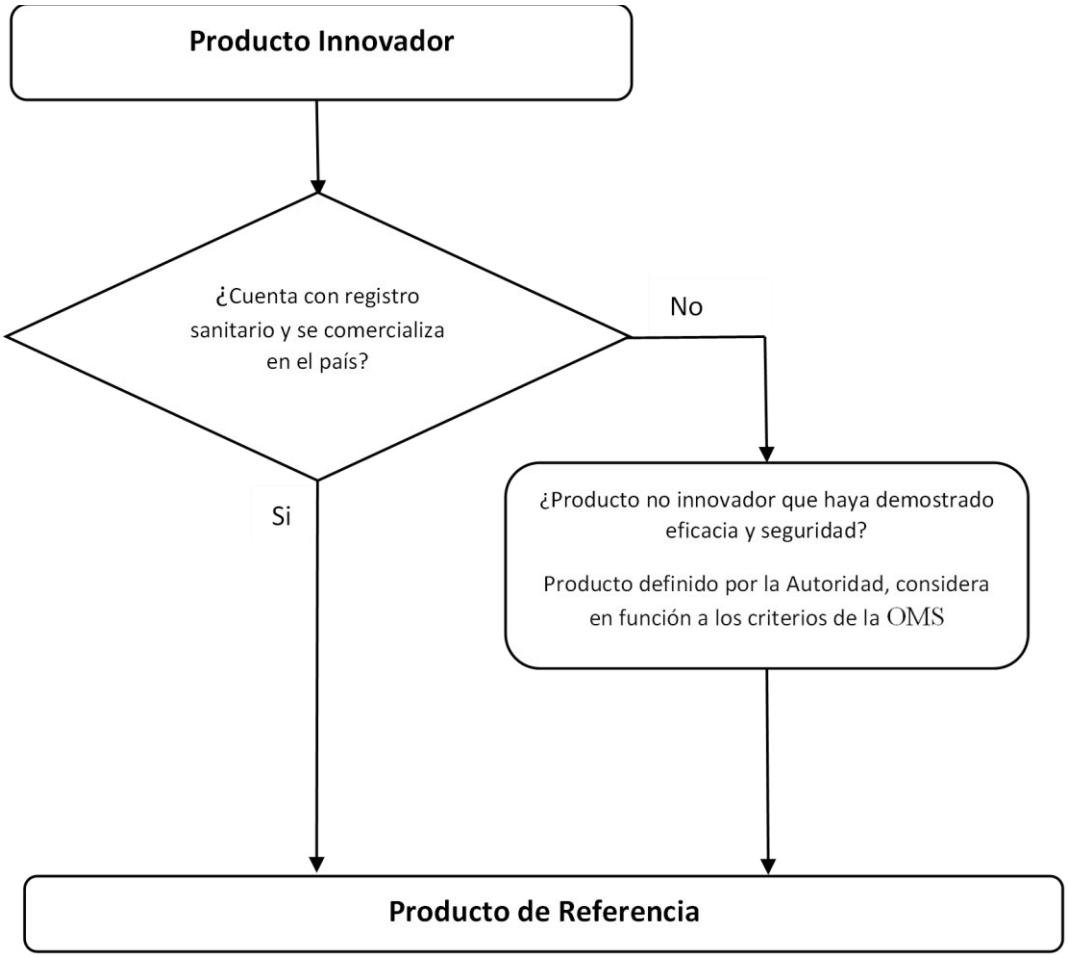


Figura 6. *Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Chile (ANAMET)*

Elaboración propia

ANEXO 6

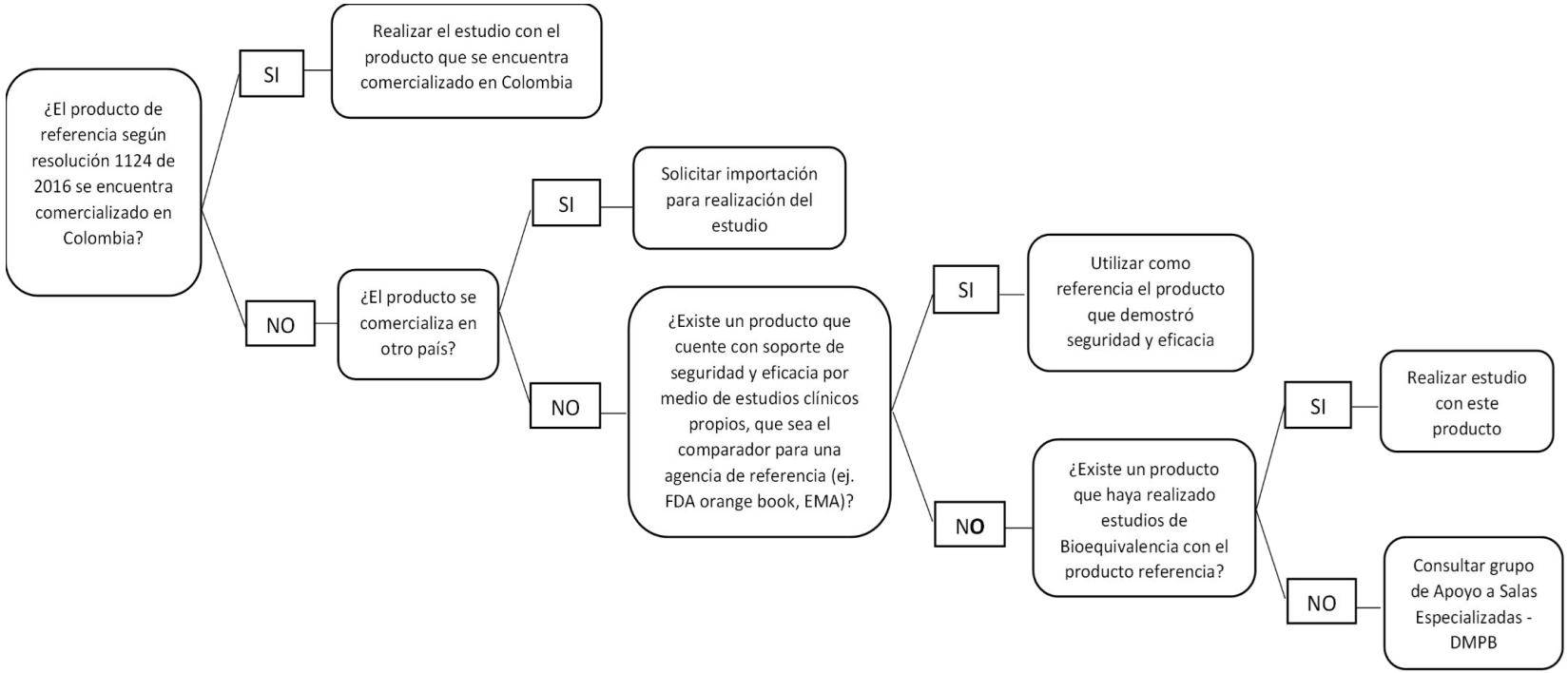


Figura 7. *Algoritmo de decisión para seleccionar el producto de referencia para realizar la equivalencia terapéutica in vivo e in vitro, por la Autoridad Reguladora de Colombia (INVIMA)*