



Resolución Ministerial

Lima, ...6... de NOVIEMBRE del...2015

Visto el Expediente N° 15-041355-001, que contiene el Memorandum N° 2360-2015-DG-DIGEMID/MINSA, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud, el Oficio N° 1123-2015-JEF/INS, del Instituto Nacional de Salud y el Informe N° 1332-2015-OGAJ/MINSA, de la Oficina General de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud;

CONSIDERANDO:

Que, mediante la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, se han definido y establecido los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos;

Que, el artículo 5 de la precitada Ley dispone que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) es la entidad responsable de proponer políticas y, dentro de su ámbito, normar, regular, evaluar, ejecutar, controlar, supervisar, vigilar, auditar, certificar y acreditar en temas relacionados a lo establecido en dicha norma legal;

Que, el artículo 10 de la Ley N° 29459 establece que para efectos de la inscripción y reinscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario, se requieren los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el Reglamento respectivo, de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que solamente son exigibles estudios de bioequivalencia in vivo a los productos de riesgo sanitario alto y considerando las excepciones de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica, atendiendo al principio de gradualidad;

Que, asimismo, el artículo 20 de la referida norma legal dispone que la Autoridad Nacional de Salud, a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios establece la reglamentación y procedimientos para la intercambiabilidad de medicamentos, la cual se implementa de manera gradual, priorizando los productos de mayor riesgo sanitario;

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es



A. Velásquez



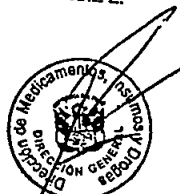
P. MINAYA



P. BRILLO



S. RUIZ Z.



R. ESPINOZAC.



J. Zavala S.

competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos;

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tiene impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, asimismo, los literales a) y b) del artículo 5 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud señala que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;

Que, por Decreto Supremo N° 016-2011-SA, se aprobó el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, en el marco de la Ley antes mencionada, en cuyo artículo 40 se señala que para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas comprendidas en los literales A y B del mencionado artículo, el interesado debe presentar, entre otros requisitos, los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad según lo establecido en la directiva sanitaria correspondiente;

Que, el numeral 1 de la Sexta Disposición Complementaria Final del mismo cuerpo legal contempla que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios propone a la Autoridad Nacional de Salud la Directiva que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos, previo cumplimiento de la normatividad de la Organización Mundial del Comercio y de la Comunidad Andina de Naciones en lo relativo al tema de obstáculos técnicos al comercio;

Que, el artículo 7 del Decreto Supremo N° 149-2005-EF, Disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicio, en el ámbito de servicios de la OMC, estipula que los proyectos de Reglamentos Técnicos y las medidas adoptadas que afecten el comercio de bienes y servicios deberán publicarse en el Diario Oficial "El Peruano" o en la página web del sector que los elabore, y que el proyecto de Reglamento Técnico deberá permanecer en el vínculo electrónico por lo menos noventa (90) días calendario, contados desde la publicación de la Resolución Ministerial del sector correspondiente en el Diario Oficial "El Peruano";

Que, el artículo 4 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA, dispone que la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), órgano de línea del Ministerio de Salud, como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), está encargado, a nivel nacional, de inscribir, reinscribir, modificar, denegar, suspender o cancelar el registro sanitario o certificado de registro sanitario de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios conforme lo establecido en la Ley N° 29459 y el referido Reglamento, así como de realizar el control y vigilancia sanitaria de los mismos;



A. Velásquez



P. NiñeAYA



E. GRILLO



S. RUIZ Z.



E. ESPINOZA C.



J. Zavala S.



Resolución Ministerial

Lima, ...6... de...NOVIEMBRE del...2015



A. Velásquez

Que, mediante el documento del visto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, ha elaborado el proyecto de Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos;



Que, mediante el Informe N° 1332-2015-OGAJ/MINSA, la Oficina General de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud ha emitido opinión favorable;

Que, en ese sentido, resulta conveniente prepublicar el Decreto Supremo y el Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos, en el portal institucional del Ministerio de Salud, a efecto de recibir las sugerencias y comentarios de las entidades públicas o privadas y de la ciudadanía en general;



P. GRILLO

Estando a lo propuesto por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas;



S. RUIZ Z.

Con la opinión favorable del Instituto Nacional de Salud;

Con el visado del Director General de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, de la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica, del Viceministro de Salud Pública y del Viceministro de Prestaciones y Aseguramiento en Salud; y,



R. ESPINOZA C.

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Disponer que la Oficina General de Comunicaciones efectúe la prepublicación del Decreto Supremo y del Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos, en el Portal Institucional del Ministerio de Salud, en la dirección electrónica de normas legales: <http://www.minsa.gob.pe/transparencia/index.asp?op=115>; y en el enlace de documento en consulta: <http://www.minsa.gob.pe/portada/docconsulta.asp>, a efecto de recibir las sugerencias y comentarios de las entidades públicas o privadas, y de la ciudadanía en general, durante el plazo de noventa (90) días calendario, a través del correo webmaster@minsa.gob.pe.



J. Zavala S.

Artículo 2.- Encargar a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, la recepción, procesamiento y sistematización de las sugerencias y comentarios que se presenten, así como la elaboración de la propuesta final.

Regístrese, comuníquese y publíquese.



ANÍBAL VELÁSQUEZ VALDIVIA
Ministro de Salud



P. VALDIVIA



P. GRILLO



S. RUIZ Z.



R. ESPINOZA C.



J. Zavala S.



Decreto Supremo

APRUEBAN REGLAMENTO QUE REGULA LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre estos productos y dispositivos de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos;

Que, el artículo 5 de la precitada Ley dispone que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) es la entidad responsable de proponer políticas y, dentro de su ámbito, normar, regular, evaluar, ejecutar, controlar, supervisar, vigilar, auditar, certificar y acreditar en temas relacionados a lo establecido en dicha norma legal;

Que, el artículo 10 de la precitada Ley N° 29459 establece que para efectos de la inscripción y reinscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario, se requiere los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el Reglamento respectivo, de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y, que solamente son exigibles estudios de bioequivalencia in vivo a los productos de riesgo sanitario alto y considerando las excepciones de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica, atendiendo al principio de gradualidad;

Que, asimismo, el artículo 20 de la referida norma legal, dispone que la Autoridad Nacional de Salud (ANS) a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) establece la reglamentación y procedimientos para la intercambiabilidad de medicamentos, la cual se implementa de manera gradual, priorizando los productos de mayor riesgo sanitario;

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos;

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tiene impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;



R. ESPINOZA C.

Que, mediante Decreto Supremo N° 016-2011-SA se aprobó el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, en el marco de la Ley N°29459, en cuyo artículo 40 se señala que para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas comprendidas en los literales A y B del mencionado artículo, el interesado debe presentar, entre otros requisitos, los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad según lo establecido en la directiva sanitaria correspondiente;

Que, artículo 4 del Reglamento antes mencionado dispone que la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), órgano de línea del Ministerio de Salud, como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), está encargado, a nivel nacional, de inscribir, reinscribir, modificar, denegar, suspender o cancelar el registro sanitario o certificado de registro sanitario de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios conforme lo establecido en la Ley N° 29459 y el referido Reglamento, así como de realizar el control y vigilancia sanitaria de los mismos;

Que, en concordancia con lo establecido en los Decretos Ley N° 25629 y 25909, así como lo dispuesto en el artículo 1 del Decreto Supremo N° 149-2005-EF, que dicta disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios, en el ámbito de servicios, de la Organización Mundial del Comercio, los trámites o requisitos que afectan de alguna manera la libre comercialización interna o la exportación o importación de bienes o servicios podrán aprobarse únicamente mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministerio de Economía y Finanzas y por el Ministro del Sector involucrado;

De conformidad con lo establecido en el inciso 8 del artículo 118 de la Constitución Política del Perú, el Decreto Ley N° 25629, el Decreto Ley N° 25909 y la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

DECRETA:

Artículo 1.- Aprobación

Apruébese el Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos, que consta de cuatro (4) títulos, cuatro (4) capítulos, veintiséis (26) artículos y doce (12) disposiciones complementarias finales, que forma parte del presente Decreto Supremo y será publicado en el Portal del Estado Peruano (www.peru.gob.pe) y en el Portal Institucional del Ministerio de Salud (www.minsa.gob.pe), al día siguiente de la publicación de la presente norma y del Reglamento que aprueba en el Diario Oficial "El Peruano".

Artículo 2.- Vigencia

El presente Decreto Supremo entra en vigencia en un plazo de ciento ochenta (180) días calendario, contados a partir de su publicación en el Diario Oficial "El Peruano".

Artículo 3.- Refrendo

El presente Decreto Supremo es refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y el Ministro de Salud.

Dado en la Casa de Gobierno, en Lima a los



R. ESPINOZA C.

REGLAMENTO QUE REGULA LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

TÍTULO I DISPOSICIONES GENERALES

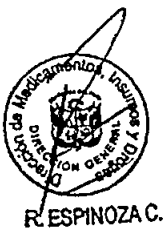
Artículo 1.- Objeto

El presente Reglamento tiene por objeto establecer las disposiciones reglamentarias de la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, para regular la intercambiabilidad de medicamentos.

Artículo 2.- Definiciones

Para efectos del presente Reglamento, se adoptan las siguientes definiciones operativas:

- 1. Alternativa farmacéutica:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de las mismas fracciones farmacéuticamente activas, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo: comprimidos versus cápsulas), concentración y/o en la composición química (por ejemplo diferente sal o diferente éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de fracción activa por la misma vía de administración, pero no son consideradas equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.
- 2. 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.
- 3. Bioequivalencia:** Comparación de las biodisponibilidades de un medicamento multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de $C_{máx}$, y $t_{máx}$, y grado de absorción de AUC, después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.
- 4. Bioexención:** Excepción de realizar estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica. La bioexención puede ser basada en la forma farmacéutica, en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica o en proporcionalidad de dosis.
- 5. Biolote:** Muestra de lotes de escala industrial, o lotes pilotos no menores a un 10% del tamaño del lote de producción fabricados con equipamiento, maquinaria y procesos similares a los que se planifican para los lotes de producción comercial.
- 6. Centro de Investigación:** Unidad funcional de la Institución de Investigación, donde se conduce un ensayo clínico y que cumple con los requisitos mínimos establecidos en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y su modificatoria.
- 7. Centro para el desarrollo de la etapa analítica:** Unidad donde se conduce la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia y que cumple con las condiciones establecidas en la guía vigente de Buenas Prácticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos y/o requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración-ISO-IEC 17025.
- 8. Comité Institucional de Ética en Investigación:** Instancia de la Institución de Investigación que es constituida por profesionales de diversas disciplinas y miembros de la comunidad, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos en investigación, a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la capacidad del investigador(es) y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos en investigación.



9. **Estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad:** Son los estudios que permiten determinar la equivalencia terapéutica entre el medicamento multifuente y el de referencia, empleando metodología *in vivo* o *in vitro*.
10. **Estudios de bioequivalencia:** Son estudios farmacocinéticos *in vivo* en seres humanos, en los cuales se mide el Ingrediente farmacéutico activo (IFA) y/o su(s) metabolito(s) en función del tiempo, en un fluido biológico accesible como sangre, plasma, suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como área bajo la curva (AUC) y concentración máxima (C_{máx}) que representan exposición sistémica.
11. **Equivalentes farmacéuticos:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, que están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.
12. **Equivalentes terapéuticos:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos o *in vitro*.
13. **Institución de Investigación:** Instituciones autorizadas por el Ministerio de Salud, como: Hospitales, Clínicas, Institutos públicos y/o privados u otras, donde funcionan los Centros de Investigación que realizan ensayos clínicos.
14. **Farmacocinética lineal:** Relación de proporcionalidad directa existente entre la magnitud de las dosis administradas y las concentraciones plasmáticas del medicamento, o entre las respectivas áreas bajo la curva.
15. **Fracción activa:** Es el término usado para la entidad terapéuticamente activa en la formulación final de medicamentos, independientemente de la forma del IFA.
16. **Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un medicamento como un compuesto terapéuticamente activo (ingrediente).
17. **Intercambiabilidad:** Cualidad de ser medicamento intercambiable. La intercambiabilidad incluye la equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de las indicaciones e instrucciones para su uso.
18. **Investigador:** Profesional que lleva a cabo investigaciones, en razón de su formación científica y de su experiencia profesional.
19. **Líder del mercado:** Medicamento que al ser registrado ante la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), ha demostrado calidad, seguridad y eficacia; y, además, es el más utilizado en el país.
20. **Medicamentos de uso crítico:** Son aquellos en los cuales las diferencias relativamente pequeñas de la dosis o concentración conducen a fallas terapéuticas y/o reacciones adversas graves que pudieran ser eventos persistentes, irreversibles, lentamente reversibles o potencialmente mortales.
21. **Medicamentos de alta variabilidad farmacocinética:** Son aquellos productos que contienen un IFA con un coeficiente de variación (CV) intraindividual igual o mayor al 30% (CV% obtenido a partir de la raíz cuadrada de los cuadrados medios residuales del ANOVA, multiplicada por 100).
22. **Medicamento intercambiable:** Es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica.

Para algunos medicamentos, la intercambiabilidad es adecuadamente demostrada por la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura y evidencia de conformidad en las especificaciones farmacopeicas relevantes.



23. **Medicamentos multifuentes:** Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.
24. **Organización de Investigación por Contrato (OIC):** Organización pública o privada, nacional o extranjera, a la cual el patrocinador transfiere algunas de sus tareas y obligaciones mediante la suscripción de un contrato. Deben ser sociedades u organizaciones que se desarrollan en el ámbito de la salud.
25. **Patrocinador:** Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización, incluidas las académicas, con representatividad legal en el país, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de estudios de bioequivalencia terapéutica *in vivo*.
26. **Perfil de disolución:** Curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo.
27. **Producto de referencia o comparador:** Medicamento con el cual el medicamento multifuente pretende ser intercambiable.
28. **Producto innovador:** Generalmente es aquél que es autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia.
29. **Profármaco:** IFA que sin poseer la actividad farmacológica deseada, la adquiere después de la administración del medicamento.
30. **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):** Marco científico para clasificar los IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal en 4 clases (I, II, III y IV). Cuando se combinan con la disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que rigen la velocidad y cantidad de absorción (exposición) de IFA desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.
31. **Sujeto en investigación:** Es el individuo que participa voluntariamente en estudios de equivalencia terapéutica y puede ser una persona sana o un paciente, mayor de edad.
32. **Ventana terapéutica:** Intervalo de concentraciones plasmáticas de fármaco dentro del cual la posibilidad de obtener una respuesta clínica deseada es satisfactoria. Este intervalo se establece entre las concentraciones mínimas que pueden producir efectos terapéuticos y las concentraciones mínimas que pueden generar efectos tóxicos.

Artículo 3.- Ámbito de aplicación

Las disposiciones contenidas en el presente Reglamento son de aplicación obligatoria para:

- a) Los solicitantes y titulares de registro sanitario de medicamentos que deben demostrar equivalencia terapéutica;
- b) Los patrocinadores, investigadores, instituciones de investigación, centros de investigación y organizaciones de investigación por contrato (OIC) que realicen estudios *in vivo* para demostrar equivalencia terapéutica.
- c) Los laboratorios fabricantes nacionales certificados en Buenas Prácticas de Manufactura que realicen estudios *in vitro* para demostrar equivalencia terapéutica.
- d) El Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud y laboratorios pertenecientes a la red nacional de laboratorios oficiales de control de calidad que realicen estudios *in vitro* para demostrar equivalencia terapéutica.
- e) Los laboratorios nacionales que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos que cuenten con certificados en Buenas Prácticas de Laboratorio que realicen estudios *in vitro* para demostrar equivalencia terapéutica.
- f) Los laboratorios nacionales que se dediquen exclusivamente a realizar los estudios *in vitro* autorizados y certificados en Buenas Prácticas de Laboratorio por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).



R. ESPINOZA C.

- g) Los Centros para el desarrollo de la etapa analítica nacionales que realizan estudios de bioequivalencia autorizados por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).

Artículo 4.- Medicamentos que demuestren intercambiabilidad

- 4.1 Para asegurar la intercambiabilidad, el medicamento multifuente debe ser equivalente terapéutico al producto de referencia.
- 4.2. Todo medicamento multifuente que al ser evaluado demuestre ser intercambiable con el medicamento de referencia, debe consignar en su rotulado la leyenda "Medicamento intercambiable".

Artículo 5.- Criterios de riesgo sanitario de los medicamentos para determinar la gradualidad para la presentación de estudios de equivalencia terapéutica (in vivo e in vitro)

La ANM de acuerdo al riesgo sanitario de los ingredientes farmacéuticos activos-IFA(s) determina la gradualidad para la presentación de estudios de equivalencia terapéutica (in vivo e in vitro) para demostrar intercambiabilidad, teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- 5.1 Medicamentos de riesgo sanitario alto: Aquellos con una probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), determinadas por una o más de las siguientes condiciones:
- a) Ventana terapéutica estrecha;
 - b) Necesidad de monitoreo de concentraciones sanguíneas para el control e individualización de la dosificación;
 - c) Consecuencias clínicas serias por sobredosificación (toxicidad) o subdosificación (falta de efecto);
 - d) Reacciones adversas serias relacionadas con la dosis;
 - e) Curva dosis-respuesta empinada;
 - f) Farmacocinética no lineal en el rango terapéutico.
- 5.2 Medicamentos de riesgo sanitario intermedio: Aquellos con probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, relacionados a aspectos farmacocinéticos, dosis o concentración dependiente.
- 5.3 Medicamentos de riesgo sanitario bajo: Aquellos con probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, relacionados a aspectos farmacocinéticos, dosis o concentración dependiente.

TÍTULO II

DE LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD

Artículo 6.- Diseño de los estudios de equivalencia terapéutica

Los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad se presentan ante la ANM, los cuales deben diseñarse de acuerdo a lo establecido en los Títulos III y IV del presente Reglamento, y en los criterios técnicos específicos de forma indistinta y excluyente, recomendados por la OMS, o la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), o la Agencia Europea de Medicamentos (The European Medicines Agency - EMA), o la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada), o la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration - US FDA).



Artículo 7.- Medicamentos multifuentes

Los medicamentos multifuentes deben cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia, debiéndose presentar evidencia que demuestre que el producto en estudio es intercambiable con el producto de referencia.

Artículo 8.- Determinación de la equivalencia terapéutica

La equivalencia terapéutica se puede determinar mediante estudios *in vivo* o estudios *in vitro* (*bioexenciones*). Los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* incluyen los estudios de bioequivalencia, estudios farmacodinámicos y ensayos clínicos comparativos.

Artículo 9.- Medicamentos que contengan más de un IFA

Cuando el medicamento contenga más de un IFA debe realizarse el perfil de disolución o la bioequivalencia para cada uno de ellos, según corresponda.

Artículo 10.- Medicamentos reconocidos como equivalentes terapéuticos

En el caso de medicamentos que estén reconocidos como equivalentes terapéuticos y que posteriormente sufran cambios o se realice en ellos una reformulación o se produzcan cambios en el lugar o en el proceso de manufactura, que puedan traer como consecuencia variaciones en la biodisponibilidad del mismo, deben presentarse estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de acuerdo a lo establecido en el documento "Cambios de Escala y posteriores a la aprobación" (Scale-Up and Postapproval Changes – SUPAC) de la US FDA.

Artículo 11.- Realización de los estudios de equivalencia terapéutica

Los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad deben realizarse con muestras provenientes de lotes (biolote) de escala industrial. Cuando esto no fuera posible se debe utilizar lotes obtenidos a escala piloto, siempre y cuando su tamaño no sea inferior al 10% del lote a escala industrial o a 100 000 unidades, lo que sea mayor. La utilización de una cantidad menor debe justificarse.

TÍTULO III

DE LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA IN VIVO

Artículo 12.- Contenido de los estudios de equivalencia terapéutica in vivo

Los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos que se presenten ante la ANM, deben contener el protocolo y el reporte del estudio, cuyo orden y contenido deben desarrollarse, en forma indistinta y excluyente, de acuerdo a lo señalado por la OMS, o la ICH, o la EMA, o la Health Canada, o la US FDA.

Artículo 13.- Medicamentos que requieren estudios de equivalencia terapéutica in vivo

Los medicamentos que requieren de estudios de equivalencia terapéutica *in vivo*, son los siguientes:

- a) Medicamentos para administración oral de liberación inmediata, con acción sistémica cuando se dan uno o más de los siguientes criterios:
 - a.1) Medicamentos de uso crítico;
 - a.2) Ventana terapéutica (margen de seguridad) estrecha y/o curva dosis-respuesta empinada;
 - a.3) Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionados al IFA o sus formulaciones (no relacionadas a problemas de disolución);
 - a.4) Evidencia científica de que polimorfos del IFA, excipientes y/o los procesos farmacéuticos empleados en la manufactura podrían afectar la bioequivalencia.
- b) Medicamentos no orales y no parenterales diseñados para actuar mediante absorción sistémica (como parches transdérmicos, supositorios, gel de testosterona, anticonceptivos insertados en piel y otros).



- c) Medicamentos de liberación modificada diseñados para actuar mediante absorción sistémica.
- d) Productos de combinación a dosis fija con acción sistémica, donde al menos uno de los IFA(s) requiere estudios in vivo.
- e) Medicamentos diferentes a soluciones para uso no sistémico (por ejemplo: para aplicación oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal) y concebidos para actuar sin absorción sistémica. En estos casos, la equivalencia se establece a través de estudios comparativos: clínicos, farmacodinámicos, estudios dermatofarmacocinéticos y/o estudios in vitro. En ciertos casos, por razones de seguridad, puede requerirse la medición de la concentración del IFA, por ejemplo a fin de evaluar la absorción sistémica no deseada.

Artículo 14.- Estudios de equivalencia terapéutica in vivo

Los estudios de equivalencia terapéutica in vivo pueden ser:

- a) estudios de bioequivalencia;
- b) estudios farmacodinámicos; y,
- c) ensayos clínicos comparativos.

CAPÍTULO I

DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Artículo 15.- Realización de los estudios de bioequivalencia

- 15.1 Los estudios de bioequivalencia realizados en el extranjero, deben ceñirse en forma indistinta y excluyente a lo dispuesto en las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la OMS, o la ICH, o las establecidas en el Documento de las Américas de la Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; y, de acuerdo a los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones. Los estudios de bioequivalencia realizados en el Perú, deben cumplir lo señalado en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y su modificatoria.

Dichos estudios, deben llevarse a cabo en los centros de investigación certificados o autorizados por las entidades señaladas en la Primera Disposición Complementaria Final del presente Reglamento. En el caso de los centros no certificados o autorizados por las entidades antes mencionadas, los centros deben cumplir con los requisitos del centro de investigación para el desarrollo de los estudios de bioequivalencia. La ANM en caso de ser necesario evaluará dichos centros, pudiendo realizar inspecciones durante o después de la realización del estudio de bioequivalencia. De requerirse la inspección, el solicitante o el titular del registro sanitario asumirán los costos de pasajes y viáticos del personal que participe de la inspección.

- 15.2 Los estudios de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica en el país, deben realizarse en los Centros de Investigación de las Instituciones de Investigación inscritas en el Registro de Centros de Investigación del Instituto Nacional de Salud para la realización de ensayos clínicos. Dichos Centros de Investigación deben cumplir con los requisitos establecidos en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y su modificatoria.

La etapa analítica de los estudios para establecer equivalencia terapéutica in vivo (bioequivalencia) en el país, deben realizarse en los Centros para el desarrollo de la etapa analítica autorizados por la ANM. Para que dichos Centros sean autorizados por la ANM, el solicitante debe presentar la solicitud de autorización del centro, así como el pago por derecho de trámite. Admitida a trámite la solicitud de autorización, la ANM, emitirá la resolución correspondiente, luego de realizada la inspección al centro, en un plazo máximo de cuarenta (40) días hábiles.

- 15.3 El investigador principal que realiza estudios de bioequivalencia en el país, debe cumplir con los requisitos establecidos en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y su modificatoria. En el caso que los estudios de bioequivalencia se realicen en el extranjero, el investigador principal debe ser un profesional de la salud que acredite capacitación y



R. ESPINOZA C.

conocimiento de las teorías farmacocinéticas, principalmente de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

- 15.4 Antes de iniciar el estudio de bioequivalencia, el protocolo y los anexos del mismo deben ser aprobados por un Comité Institucional de Ética en Investigación independiente nacional o extranjero.

El Comité Institucional de Ética en Investigación en el país debe estar registrado en el Instituto Nacional de Salud (INS).

- 15.5 Los protocolos de los estudios de bioequivalencia realizados en el país deben contar con la autorización del INS, según lo señalado en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y su modificatoria. Dicho protocolo debe contar con la opinión técnica de la ANM, la misma que será emitida por ésta al pronunciarse sobre el perfil de seguridad del producto en investigación materia del ensayo clínico. Cuando la opinión técnica sea no favorable esta será vinculante.

Cualquier enmienda en el diseño posterior a la aprobación del protocolo, debe contar con la opinión vinculante de la ANM.

- 15.6 Los protocolos de los estudios de bioequivalencia realizados en el extranjero, excepto los señalados en la Primera Disposición Complementaria Final, deben contar con la aprobación de la ANM. Para estos efectos el solicitante debe presentar una solicitud adjuntando:
- El protocolo del estudio;
 - Aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del extranjero;
 - Pago por derecho de trámite.

Admitida a trámite la solicitud de aprobación del protocolo de los estudios de bioequivalencia, la ANM, emitirá la resolución correspondiente, luego de realizar la evaluación de la documentación presentada, en un plazo máximo de cuarenta (40) días hábiles.

De realizarse enmiendas a los protocolos, se deberá presentar ante la ANM la solicitud correspondiente adjuntando:

- Informe justificando la enmienda al protocolo que se desea realizar;
- Aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del extranjero;
- Pago por derecho de trámite.

A efectos de la aprobación de las enmiendas a los protocolos, la ANM, emitirá la resolución correspondiente luego de realizar la evaluación de la documentación presentada, en un plazo máximo de cuarenta (40) días hábiles.

- 15.7 Las consideraciones relacionadas a los sujetos de investigación, diseño, estandarización y conducción de los estudios de bioequivalencia, así como el análisis estadístico, cuantificación del IFA y consideraciones especiales se debe realizar teniendo en cuenta de forma indistinta y excluyente las recomendaciones de la OMS, o la EMA, o la Health Canada, o la US FDA.

Artículo 16.- Medicamentos en estudio

16.1 Selección del producto de referencia o comparador

La ANM, mediante Resolución Directoral, determina los productos de referencia que se usarán como comparadores en la realización de los estudios de bioequivalencia.

La ANM determina el producto de referencia según los siguientes criterios en orden de prioridad:

- La primera elección debe ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en el Perú.
- La segunda elección debe ser el producto innovador fabricado en origen alterno (no es fabricado en el primer país de origen), registrado y comercializado en el Perú,



siempre que esté correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país de origen.

- c) La tercera elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, la ANM podrá elegir como producto de referencia el producto sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en el Perú.
- d) La cuarta elección corresponde al producto innovador importado de un país ICH u observador ICH donde ha sido aprobado con base en demostración de seguridad y eficacia.
- e) La quinta elección corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad.

En caso que el producto de referencia nacional deje de ser comercializado en el Perú, la ANM podrá elegir un nuevo producto de referencia, siguiendo el mismo orden de prioridad establecidos en los literales del a) al e) del presente artículo.

El producto de referencia será adquirido por los Centros de Investigación o el solicitante del registro sanitario, mostrando la trazabilidad del producto.

Tratándose de productos innovadores y a fin que estos sean considerados como productos de referencia, la ANM, debe solicitar al titular o al solicitante del registro sanitario de dicho medicamento innovador, los resúmenes de estudios biofarmacéuticos, de farmacocinética humana e información adicional.

16.2 Medicamento multifuente

El medicamento multifuente a ser usado en el estudio de bioequivalencia debe ser idéntico al producto que se comercializará (o en comercialización), el que debe elaborarse cumpliendo las Buenas Prácticas de Manufactura. Las muestras deben ser tomadas a partir de un biolote.

En el protocolo y en el informe final del estudio de bioequivalencia, debe figurar la fórmula cuali-cuantitativa, el número de lote y la fecha de vencimiento del medicamento multifuente, así como los requisitos de calidad de obras oficiales o técnica propia, cuando no se encuentre en ellas. El contenido del IFA en el medicamento multifuente no debe diferir en +/- 5% en relación al producto de referencia.

Cuando el contenido del IFA del producto de referencia difiere en +/- 5% de la cantidad declarada, se puede aceptar la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia, lo cual debe ser especificada y justificada en el protocolo.

16.3 Requisitos de calidad

El producto de referencia y el medicamento multifuente deben demostrar que cumplen las especificaciones de identificación, contenido, disolución y uniformidad de contenido.

Los controles de calidad del producto de referencia y del medicamento multifuente deben realizarse antes de iniciar el estudio de bioequivalencia.

Los lotes del producto de referencia y de los medicamentos multifuente deben poseer al menos un año de vigencia antes de su fecha de vencimiento, al momento de realizar el estudio de bioequivalencia.

Junto con el reporte del estudio de bioequivalencia se debe adjuntar los resultados de los controles de calidad realizados en los lotes del producto de referencia y del medicamento multifuente.

Artículo 17.- Criterios para la aceptación de bioequivalencia

17.1 Razón de Áreas Bajo la Curva (AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$).

El Intervalo de Confianza de 90% de estas razones debe encontrarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80.00 y 125.00 %). Si la ventana terapéutica del IFA es estrecha, este Intervalo de Confianza debe estrecharse a 90.00 - 111.11%.

17.2 Razón de $C_{m\acute{a}x}$



El Intervalo de Confianza de 90% debe hallarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80.00 y 125.00 %). Cuando $C_{m\acute{a}x}$ sea de particular importancia para la seguridad, eficacia o monitoreo de los niveles del fármaco, el intervalo debe ser 90.00 – 111.11%.

En el caso de medicamentos de alta variabilidad farmacocinética para los cuales una diferencia más amplia en $C_{m\acute{a}x}$ se considera clínicamente irrelevante sobre la base de una justificación clínica, se puede ampliar el rango de aceptación hasta un máximo de 69,84 a 143,19%. Para la aceptación del intervalo ampliado, el estudio de bioequivalencia debe ser replicado y en el mismo debe demostrarse que la variabilidad intraindividual para $C_{m\acute{a}x}$ del producto de referencia es >30%. En el estudio de bioequivalencia debe justificarse que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y no el resultado de valores atípicos. La ampliación del intervalo debe estar especificada en el protocolo del estudio.

El grado de la ampliación se define basándose en la variabilidad intraindividual encontrada en el estudio de bioequivalencia utilizando bioequivalencia promedio escalada de acuerdo con $[U, L] = \exp [\pm k \cdot s_{WR}]$, donde U es el límite superior del rango de aceptación, L es el límite inferior del rango de aceptación, k es la constante regulatoria para 0.760 y s_{WR} es la desviación estándar dentro de los sujetos de los valores log-transformado de $C_{m\acute{a}x}$ del producto de referencia.

La siguiente tabla da ejemplos de cómo diferentes niveles de variabilidad conducen a diferentes límites de aceptación utilizando esta metodología:

CV intraindividual (%)*	Límite inferior (L)	Límite superior (U)
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥ 50	69.84	143.19

$$* CV (\%) = 100 \sqrt{e^{\frac{2}{n\pi}} - 1}$$

La razón de la media geométrica debe encontrarse dentro del intervalo 80.00 - 125.00 %. La posibilidad de ampliar los criterios para la aceptación basado en la alta variabilidad intraindividual no aplica a AUC donde el intervalo de confianza debe permanecer en 80.00 – 125.00 independientemente de la variabilidad. Es aceptable aplicar un esquema cruzado de 4 periodos ó 3 periodos en el estudio de diseño replicado.

17.3 Tmax

El análisis estadístico de Tmax se debe realizar si existe evidencia clínica documentada de rápido comienzo de acción del IFA o información sobre efectos adversos relacionados. Dadas las características de Tmax se debe utilizar un Intervalo de Confianza de 90% no paramétrico, el cual deberá ser clínicamente relevante.

Para estar dentro del intervalo de aceptación el límite inferior debe ser $\geq 80.00\%$ cuando se redondea a dos cifras decimales y el límite superior debe ser $\leq 125.00\%$ cuando se redondea a dos decimales.

Artículo 18.- Presentación de resultados

A efectos de presentar los resultados de los estudios de bioequivalencia, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- 18.1 Tabular las concentraciones del IFA en plasma (sangre o suero) para cada sujeto en investigación, el tiempo de muestreo y la formulación del medicamento multifuente y del producto de referencia. Asimismo, deben identificarse las desviaciones del protocolo, como muestras perdidas o recolección de muestras tardías. Deben presentarse dos gráficos por cada sujeto en investigación y dos gráficos para los valores promedio de todos los sujetos en investigación, uno lineal (no transformado logarítmicamente) y otro semilogarítmico, considerando las concentraciones del medicamento multifuente y del producto de referencia frente a los tiempos muestrales. Asimismo, se debe presentar un gráfico resumen con los datos promedio no transformados logarítmicamente de cada tiempo de todos los sujetos en investigación.

- 18.2 Adjuntar al estudio de bioequivalencia los cromatogramas de como mínimo el 20% del total de voluntarios, seleccionados al azar de manera que haya igual número de cromatogramas de voluntarios que recibieron la secuencia RT y TR, con sus respectivas curvas de calibración y controles de calidad; sin embargo, la ANM podrá exigir la totalidad de los cromatogramas.
- 18.3 Presentar con el estudio de bioequivalencia todos los datos, incluyendo los voluntarios que hayan abandonado el estudio.
- 18.4 Presentar toda la información correspondiente a los aspectos de seguridad (eventos y efectos adversos).

Al solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario, el reporte del estudio de bioequivalencia y los resultados del estudio realizados en el país o en el extranjero deben ser presentados a la ANM, según lo dispuesto en el artículo 12 del presente Reglamento para su evaluación.

El Investigador Principal del estudio de bioequivalencia debe suscribir el Reporte del Estudio de Bioequivalencia, debiendo ser también suscrito por el profesional responsable de la evaluación bioanalítica y el profesional responsable de la evaluación estadística.

Se debe dejar constancia del paquete estadístico utilizado.

CAPÍTULO II

DE LOS ESTUDIOS FARMACODINÁMICOS Y ENSAYOS CLÍNICOS COMPARATIVOS

Artículo 19.- Realización de los estudios farmacodinámicos y ensayos clínicos comparativos

Los ensayos clínicos comparativos y farmacodinámicos se deben realizar teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS, o la ICH, o la EMA, o la Health Canada, o la US FDA. En el caso de los ensayos clínicos comparativos y estudios farmacodinámicos realizados en el país además deben cumplir con el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y su modificatoria.

TÍTULO IV

DE LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA IN VITRO O BIOEXENCIONES

Artículo 20.- Estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones

Los estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones pueden basarse en:

- El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB);
- La proporcionalidad de dosis; o,
- La forma farmacéutica.

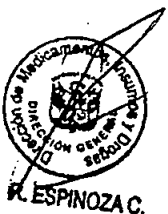
CAPÍTULO I

DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA Y PROPORCIONALIDAD DE DOSIS

Artículo 21.- Estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones basadas en el SCB y en la proporcionalidad de dosis

Los estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones basadas en el SCB para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos que se presenten ante la ANM, deben contener los protocolos y reportes de los estudios de solubilidad, perfil de disolución y cuando corresponda estudios de permeabilidad, de acuerdo a lo señalado por la OMS, los que deben presentarse según el formato de aplicación de bioexención basado en el SCB.

Los estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos que se presenten ante la



ANM, deben contener el/los reporte(s) del estudio de perfil de disolución de acuerdo a lo señalado por la OMS en el formato de aplicación de bioexención basado en dosis adicionales.

El estudio de perfil de disolución se debe realizar con doce (12) unidades posológicas como mínimo, de por lo menos dos (02) lotes de fabricación, tanto del medicamento multifuente como del producto de referencia.

Artículo 22.- Realización de los estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones

22.1 Los estudios in vitro o bioexenciones para establecer equivalencia terapéutica en el país, podrán realizarse en:

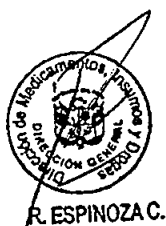
- a) El Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) del INS; o,
- b) Los laboratorios pertenecientes a la red nacional de laboratorios oficiales de control de calidad; o,
- c) Los laboratorios fabricantes nacionales certificados en Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio; o,
- d) Los laboratorios nacionales que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos certificados en Buenas Prácticas de Laboratorio por la ANM; o,
- e) Los laboratorios nacionales que se dediquen exclusivamente a realizar estudios in vitro autorizados y certificados en Buenas Prácticas de Laboratorio por la ANM.

22.2 Los laboratorios que se dediquen exclusivamente a realizar estudios in vitro deben ser autorizados por la ANM, para lo cual el solicitante debe presentar la solicitud de autorización del laboratorio, así como presentar los siguientes requisitos:

- a) Solicitud de autorización con carácter de declaración jurada, en la que debe consignarse, entre otras, la siguiente información:
 - Nombres y apellidos o razón social, así como domicilio y número de Registro Único del Contribuyente (RUC) de la persona natural o jurídica propietaria del establecimiento;
 - Nombre del representante legal, en caso de ser persona jurídica;
 - Nombre comercial y dirección del establecimiento;
 - Nombre y número de colegiatura del Director técnico del laboratorio de estudios in vitro;
 - Horario de funcionamiento del establecimiento y del Director técnico.
- b) Croquis de ubicación del establecimiento;
- c) Croquis de distribución interna del laboratorio indicando el nombre de las áreas, en formato A-3;
- d) Tipo de análisis a realizar;
- e) Relación de instrumental y materiales;
- f) Relación de equipos para el estudio in vitro;
- g) Relación de estándares de referencia disponibles;
- h) Flujograma del proceso del estudio in vitro de manera integral desde el ingreso de la muestra (objeto del ensayo) hasta la entrega del informe de ensayo;
- i) Copia del contrato de servicio de tercero, cuando corresponda; y
- j) Copia del certificado de habilidad profesional del Director técnico del laboratorio

Admitida a trámite la solicitud de autorización, la ANM, emitirá la resolución correspondiente, luego de realizada la inspección al laboratorio, en un plazo máximo de treinta (30) días hábiles.

A efectos de certificar en Buenas Prácticas de Laboratorio, la ANM otorgará la certificación de acuerdo a las disposiciones establecidas en el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos.



- 22.3 Los estudios para establecer equivalencia terapéutica in vitro en el extranjero, deben realizarse en centros de investigación certificados o autorizados por las entidades señaladas en la Primera Disposición Complementaria Final del presente Reglamento.
- 22.4 Tratándose de medicamentos formulados como profármacos que deban demostrar equivalencia terapéutica, el solicitante podrá optar por realizar estudios comparativos in vitro de acuerdo al avance científico, previa opinión favorable emitida por la ANM. Emitida la opinión técnica favorable el solicitante procederá a realizar el estudio.
- 22.5 Al solicitar la inscripción y reinscripción en el registro sanitario, el reporte del estudio in vitro y los resultados del estudio realizados en el país o en el extranjero deben ser presentados a la ANM, según lo dispuesto en el artículo 21 del presente Reglamento para su evaluación.

Artículo 23.- Medicamentos que pueden optar por la bioexención basada en el SCB

Pueden optar por estudios in vitro o bioexención basada en el SCB, los siguientes medicamentos equivalentes farmacéuticos:

- a) Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (> 85% liberados en 30 min.) que contengan IFA(s) que pertenecen a la Clase I del SCB, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.
- b) Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (> 85% liberados en 15 min.) que contengan IFA(s) que pertenecen a la Clase III del SCB siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades similares que el producto comparador.

Artículo 24.- Medicamentos que pueden optar por la bioexención basada en la proporcionalidad de dosis

Pueden optar por estudios in vitro o bioexención basada en la proporcionalidad de dosis, los siguientes medicamentos equivalentes farmacéuticos:

- a) Distintas dosis de medicamentos con IFA(s) destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura, con los mismos procedimientos y además que cumplan con las siguientes condiciones:
- a.1) Tener farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica.
- a.2) Tener similar composición cualitativa de las diferentes dosificaciones.
- a.3) Tener similar proporción entre IFA y excipientes para las diferentes dosificaciones, o en el caso de contenidos muy bajos de IFA, la proporción entre los excipientes sea la misma.
- a.4) Haber realizado un estudio in vivo para establecer equivalencia terapéutica para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en este caso se debe asegurar que con las dosis mayores no haya problemas de solubilidad).

Para las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada, deben ser evaluadas caso a caso de acuerdo a las recomendaciones de la OMS.

- b) Medicamentos aprobados como equivalentes terapéuticos que presenten alguna de las siguientes modificaciones:
- b.1) Cambios en su formulación como: colorantes, saborizantes, preservantes.
- b.2) Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos in vivo o in vitro y las dos versiones cumplan los condiciones de estudios de disolución de acuerdo a las recomendaciones establecidas por la OMS.



CAPÍTULO II

DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Artículo 25.- Estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones basadas en la forma farmacéutica para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos

Las bioexenciones basadas en la forma farmacéutica para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos ante la ANM, deben contener la comparación de las características farmacéuticas relevantes (formulación, propiedades fisicoquímicas y atributos del dispositivo) entre el medicamento multifuente y el producto de referencia, teniendo en cuenta lo dispuesto en la Séptima Disposición Complementaria Final del presente Reglamento.

Para acogerse a las bioexenciones basadas en la forma farmacéutica, el solicitante debe presentar una solicitud a la ANM, adjuntando la documentación que sustente la comparación de las características farmacéuticas relevantes (formulación, propiedades fisicoquímicas y atributos del dispositivo si lo tuviera) entre el medicamento multifuente y el producto de referencia y el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio fabricante otorgado por la ANM.

Admitida a trámite la solicitud, la ANM, emitirá la resolución correspondiente, luego de realizar la evaluación de la documentación presentada, en un plazo máximo de treinta (30) días hábiles.

Artículo 26.- Condiciones de los medicamentos que no requieren estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones basadas en la forma farmacéutica

Los medicamentos que no requieren estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexenciones basadas en la forma farmacéutica deben cumplir con las especificaciones de la farmacopea correspondiente, y aplica a los siguientes medicamentos:

- a) Medicamentos destinados a ser administrados por vía parenteral (por ejemplo: por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular) como una solución acuosa que contenga el mismo ingrediente farmacéutico activo, en la misma concentración molar que el producto de comparación, y excipientes de la misma función en concentraciones comparables.
- b) Medicamentos equivalentes farmacéuticos que sean soluciones para uso oral (por ejemplo: jarabes, elixires y tinturas) que contengan el IFA en la misma concentración molar que el producto de comparación y, que no contengan excipientes que afecten la motilidad gastrointestinal o la absorción del fármaco.
- c) Medicamentos equivalentes farmacéuticos cuya presentación sea un polvo que deba reconstituirse como una solución y la solución resultante cumpla con los criterios señalados en los literales a) o b) del presente artículo.
- d) Medicamentos equivalentes farmacéuticos que se presentan en forma de gases.
- e) Medicamentos equivalentes farmacéuticos de uso ótico u oftálmico preparados como soluciones acuosas que contienen los mismos ingredientes farmacéuticos activos, en la misma concentración molar y excipientes de la misma función, en concentraciones comparables.
- f) Medicamentos equivalentes farmacéuticos que sean productos tópicos preparados como soluciones acuosas y que contengan los mismos ingredientes farmacéuticos activos, en la misma concentración molar y excipientes de la misma función, en concentraciones comparables.
- g) Medicamentos equivalentes farmacéuticos que sean soluciones acuosas para ser inhaladas mediante nebulizadores o gotas nasales, que se administrarán usando un dispositivo esencialmente similar y contengan los mismos IFA(s) en la misma concentración y esencialmente excipientes de la misma función, en concentraciones comparables.

Para los tipos de medicamentos señalados en los literales b), c), e), f) y g) del presente artículo, corresponde al solicitante de la inscripción o reinscripción del registro sanitario demostrar que los excipientes que contiene el producto equivalente farmacéutico tienen la misma función y que su



concentración es comparable a la del producto de comparación. Tratándose de los medicamentos señalados en los literales e) y g) del presente artículo, cuando sus excipientes sean diferentes, el solicitante debe demostrar que no existen motivos para suponer que su uso pueda afectar la seguridad o eficacia del producto. Esta información debe ser proporcionada por el solicitante, y de no tenerla, debe realizar los estudios apropiados para demostrar que las diferencias en los excipientes o los dispositivos no afectarán el desempeño del medicamento.

DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS FINALES

PRIMERA.- Reconocimiento de los estudios de equivalencia terapéutica in vivo e in vitro

Se reconocerán los estudios de equivalencia terapéutica in vivo e in vitro realizados en los centros de investigación certificados o autorizados por la EMA, la US FDA, la Health Canada, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA), la Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia (MPA), la Agencia Suiza para Productos Terapéuticos (Swissmedic), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), y por la OMS; siempre que el medicamento multifuente usado en el estudio de equivalencia, sea el que se comercialice o comercializará en el país, respetando como producto de referencia lo dispuesto en la Tercera y Quinta Disposición Complementaria Final del presente Reglamento y los demás productos de referencia, aprobados posteriormente mediante Resolución Directoral por la ANM. Dichos estudios deberán realizarse de acuerdo a lo dispuesto en el presente Reglamento.

De acuerdo a evidencia científica, la Autoridad Nacional de Salud (ANS) por Resolución Ministerial, a propuesta de la ANM, podrá solicitar estudios con requisitos específicos de equivalencia terapéutica.

SEGUNDA.- Realización de los estudios de bioequivalencia

A partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento, y a efecto de demostrar intercambiabilidad, se deberán realizar estudios de bioequivalencia a los medicamentos monofármacos que contengan los siguientes IFA(s):

- a) Ciclosporina 100mg
- b) Micofenolato de Sodio 360mg tabletas de liberación retardada
- c) Espironolactona 100mg tabletas

Los medicamentos monofármacos mencionados que cuenten con registro sanitario vigente a la fecha de entrada en vigencia del presente Reglamento, para demostrar intercambiabilidad, deberán presentar la siguiente documentación, a fin de actualizar su registro sanitario, en los plazos que se detallan a continuación:

1. Protocolo del estudio de bioequivalencia aprobado según lo establecido en el numeral 15.6 del presente Reglamento, dentro de un (1) año contado a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento.
2. Informe de los resultados de los ensayos de comparabilidad en la calidad de ambos productos (referencia y prueba), incluyendo los estudios de perfiles de disolución, dentro de dos (2) años contados a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento.
3. Informe del estudio de bioequivalencia, dentro de tres (3) años contados a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento.

Los demás medicamentos equivalentes farmacéuticos (monofármacos o combinaciones a dosis fija) que no se encuentran mencionados en los literales a) al c) de la presente Disposición Complementaria Final y quieran demostrar intercambiabilidad, podrán someter sus estudios de bioequivalencia a evaluación por la ANM, para lo cual, previamente, el solicitante debe consultar a la ANM sobre el producto de referencia a utilizar en el estudio, a efecto de presentar el protocolo de dicho estudio en atención a lo establecido en los numerales 15.5 y 15.6 del artículo 15 del presente Reglamento.

TERCERA.- Productos de referencia para los medicamentos monofármacos señalados en la Segunda Disposición Complementaria Final

Los productos de referencia para los medicamentos monofármacos señalados en la Segunda Disposición Complementaria Final del presente Reglamento, son los siguientes:



- a) Ciclosporina
NEORAL ® 100 mg cápsulas (NOVARTIS)
SANDIMMUNE® 100mg capsulas (NOVARTIS)
- b) Acido Micofenolico (como micofenolato sódico)
MYFORTIC ® 360mg tabletas de liberación retardada (NOVARTIS)
- c) Espironolactona
ALDACTONA 100mg tabletas (PFIZER)

CUARTA.- Realización de estudios in vitro o bioexenciones para establecer equivalencia terapéutica

A partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento, y a efecto de demostrar intercambiabilidad, se deberán realizar estudios in vitro para establecer equivalencia terapéutica, de sólidos orales de liberación inmediata que contengan los siguientes IFA(s) basados en el SCB:

- a) Lamivudina 100 mg tabletas y 150 mg.
- b) Zidovudina 300 mg tabletas
- c) Zidovudina 100mg capsulas
- d) Lamivudina/Zidovudina 150mg/300mg tabletas
- e) Diazepam 10mg tabletas

Los titulares de los medicamentos antes mencionados que cuenten con registro sanitario vigente a la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento, para demostrar intercambiabilidad, deberán presentar, a fin de actualizar su registro sanitario, el informe final del estudio de equivalencia terapéutica in vitro, que incluye los ensayos de comparabilidad en la calidad de ambos productos (referencia y prueba), dentro de los doce (12) meses siguientes contados a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento.

Los titulares de los demás medicamentos que son equivalentes farmacéuticos (monofármacos o combinaciones a dosis fija) y que no se encuentran mencionados en los literales a) al e) de la presente Disposición Complementaria Final y quieran demostrar intercambiabilidad, podrán someter a evaluación por la ANM sus estudios in vitro o bioexenciones, los cuales deben cumplir con los criterios establecidos en el Título IV del presente Reglamento; para lo cual, previamente, el solicitante debe consultar a la ANM sobre el producto de referencia a utilizar en el estudio. A efecto de solicitar dicha evaluación, debe presentarse una solicitud para optar por la bioexención de acuerdo a lo señalado por la OMS en el formato de aplicación de bioexención basado en el SCB, adjuntando los protocolos y reportes de los estudios de solubilidad, perfil de disolución y, cuando corresponda, permeabilidad.

Previo a la realización de estudios in vitro o bioexenciones para establecer equivalencia terapéutica, el administrado deberá comunicar previamente a la ANM el inicio del mismo, pudiendo ser sujeto a inspección del estudio in vitro.

QUINTA.- Productos de referencia para los medicamentos señalados en la Cuarta Disposición Complementaria Final

Los productos de referencia para los medicamentos comprendidos en la Cuarta Disposición Complementaria Final, son los siguientes:

- a) Principio activo Lamivudina
 - EPIVIR-HBV® 100 mg tabletas (GLAXOSMITHKLINE)
 - EPIVIR® 150 mg tabletas (GLAXOSMITHKLINE)
- b) Principio activo Zidovudina
 - RETROVIR® 300 mg tabletas (GLAXOSMITHKLINE)
 - RETROVIR® 100 mg cápsulas (GLAXOSMITHKLINE)
- c) Principios activos Lamivudina/Zidovudina
 - COMBIVIR® 150 mg/300 mg tabletas (GLAXOSMITHKLINE)
- d) Principio activo Diazepam
 - VALIUM 10mg tabletas (ROCHE)



R. ESPINOZA C.

SEXTA.- Determinación de los productos de referencia que se usarán como comparadores
La ANM, mediante Resolución Directoral, determinará los productos de referencia que se usarán como comparadores para realizar los estudios in vivo e in vitro para establecer equivalencia terapéutica, según los criterios previstos en el artículo 16 del presente Reglamento.

SEPTIMA.- Determinación de los productos de referencia para los medicamentos multifuentes que no requieren estudios para demostrar que son intercambiables

La ANM, mediante Resolución Directoral, determina los productos de referencia, según los criterios previstos en el artículo 16 del presente Reglamento, para los medicamentos multifuentes que no requieren estudios in vivo e in vitro para demostrar que son intercambiables de acuerdo a lo señalado en el artículo 26 del presente Reglamento.

Estos medicamentos multifuentes que no requieren estudios in vivo e in vitro tendrán un plazo no mayor de cinco (5) años a partir de la vigencia del presente Reglamento, para sustentar que son intercambiables con los productos de referencia (equivalencia farmacéutica y formulación con respecto a IFA(s) y excipientes) de acuerdo a lo indicado en el artículo 26 del presente Reglamento, junto con la información de la validación de los procesos productivos, para lo cual los titulares de registro sanitario deben consultar a la ANM sobre el producto de referencia, exceptuando de presentar la validación de procesos productivos a los medicamentos multifuentes importados y comercializados que provengan de países regulados por autoridades de medicamentos señaladas en la Primera Disposición Complementaria Final del presente Reglamento.

OCTAVA.- Presentación de la validación de procesos productivos

Los solicitantes de registro sanitario y titulares de registro sanitario que presenten estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos deben presentar la información de la validación de los procesos productivos de los medicamentos multifuentes, junto con el protocolo del estudio in vivo o in vitro. Se exceptúa a los medicamentos multifuentes importados y comercializados en los países de alta vigilancia sanitaria, debido a que el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es verificada por las autoridades reguladoras de medicamentos de los mencionados países y sustentan la validación del proceso productivo.

NOVENA.- Gradualidad para la presentación del protocolo de validación

Para el caso del requisito de validación de proceso de fabricación señalado en la Octava Disposición Complementaria Final del presente Reglamento, los titulares y los solicitantes del registro sanitario podrán presentar el protocolo de validación hasta por el plazo de cuatro (4) años contados a partir de la entrada en vigencia de la normatividad correspondiente.

DÉCIMA.- Determinación de la gradualidad para la exigencia de presentación de estudios de equivalencia terapéutica

La ANM mediante Resolución Directoral determinará, priorizando el riesgo sanitario de los IFA(s), la gradualidad para la exigencia de presentación de estudios de equivalencia terapéutica (in vivo e in vitro) para demostrar intercambiabilidad a los medicamentos no considerados en la Segunda y Cuarta Disposición Complementaria Final del presente Reglamento.

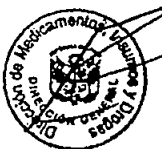
DÉCIMA PRIMERA.- De las sucesivas reinscripciones

Para las sucesivas reinscripciones en el registro sanitario, no será necesario presentar los estudios de equivalencia terapéutica, salvo que se hubiesen realizado modificaciones que ameriten nuevos estudios de equivalencia terapéutica.

Esta disposición también es aplicable para la primera reinscripción en caso que el producto haya sido inscrito presentando dichos estudios.

DÉCIMA SEGUNDA.- Vigilancia de la equivalencia terapéutica en los medicamentos

La ANM establecerá diversas estrategias de vigilancia en el mercado para garantizar que se mantenga la equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos, priorizando el enfoque de riesgo sanitario.



R. ESPINOZA C.