



“ANÁLISIS DE LA SELECCIÓN DE LOS
PRODUCTOS DE REFERENCIA PARA
LA IMPLEMENTACIÓN DE LA
INTERCAMBIABILIDAD DE
MEDICAMENTOS EN EL PERÚ”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN
PROPIEDAD INTELECTUAL CON
MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

CECILIA YONI ALARCON GALARZA
CARLA OLIVERA FATACIOLI
SARA TERESA ROSAS RIVAS

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Dr Hans Demetrio Vasquez Soplopuco

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. MARITZA ELIZABETH REATEGUI VALDIVIEZO

PRESIDENTE

MG. LUIS CARLOS GASPAR ADRIANZEN RODRIGUEZ

VOCAL

MG. GONZALO ADRIAN ESCALANTE BARRANTES

SECRETARIO

Dedicamos este trabajo a todos los interesados en la mejora de acceso de medicamentos de calidad, seguridad y eficacia en el Perú.

Agradecemos a nuestras familias por su comprensión y apoyo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado



“ANÁLISIS DE LA SELECCIÓN DE LOS PRODUCTOS DE REFERENCIA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN EL PERÚ”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN PROPIEDAD INTELECTUAL CON MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

CECILIA YONI ALARCON GALARZA
CARLA OLIVERA FATACIOLI
SARA TERESA ROSAS RIVAS



Informe estándar

Informe en inglés no disponible [Más información](#)

16% Similitud estándar

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas

1 Internet

www.elperulegal.com

5 bloques de texto 475 palabra que coinciden

2 Internet

hdl.handle.net

11 bloques de texto 180 palabra que coinciden

3 Trabajos del estudiante

Universidad Peruana Cayetano Heredia

4 bloques de texto 106 palabra que coinciden

4 Internet

duict.upch.edu.pe

7 bloques de texto 98 palabra que coinciden

5 Internet

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCION.....	4
II.	OBJETIVOS.....	9
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	10
	3.1 Marco de referencia de la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú	
	3.2 Metodología	
	3.2.1 Selección de los países focalizados para la comparación: México, Chile y Colombia	
	3.2.2 Selección de la base de datos	
	3.2.3 Recopilación de la información	
	3.2.4 Análisis de la información	
	3.2.4.1 Base de datos total de productos referentes asignados por Digemid	
	3.2.4.2 Base de datos sólidos orales del PNUME	
	3.2.4.3 Comparación de PR de la Base de datos sólidos orales PNUME con los PR definidos por los países miembros de la Alianza del Pacífico	
IV.	CONCLUSIONES.....	72
V.	RECOMENDACIONES	76
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

RESUMEN

En el contexto peruano y global, asegurar el acceso a medicamentos de calidad es esencial para la cobertura universal de salud. La intercambiabilidad de medicamentos, que permite alternativas terapéuticas con la misma sustancia activa, es un indicador clave de calidad y un factor para reducir costos.

En Perú, la implementación de la intercambiabilidad ha sido lenta, y uno de los principales desafíos es la selección del producto de referencia. Este producto es crucial para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes. La elección inadecuada de este referente puede llevar a conclusiones erróneas sobre la intercambiabilidad de los medicamentos, afectando la salud pública y la uniformización del mercado.

La selección del producto de referencia debe basarse en criterios rigurosos, como las guías de intercambiabilidad de la OMS, para garantizar su idoneidad y representatividad. Además, es fundamental que los referentes seleccionados estén disponibles localmente, lo que facilitaría la realización de estudios de intercambiabilidad en el país.

La inclusión del país de fabricación en la lista de medicamentos de referencia también puede limitar a empresas que hayan realizado estudios fuera de Perú, lo que subraya la importancia de una selección cuidadosa y adaptable a las condiciones locales.

El acceso a medicamentos de calidad es esencial para prevenir, tratar y curar enfermedades. A nivel regional, se han aprobado regulaciones para garantizar la intercambiabilidad de medicamentos, aunque su implementación varía. En Perú, es urgente revisar y ampliar la normativa de intercambiabilidad para abarcar más moléculas, comenzando por una selección adecuada del producto de referencia, que es el primer paso para facilitar la realización de estudios locales de intercambiabilidad

PALABRAS CLAVES

Intercambiabilidad, Comparabilidad, Comparador, Producto de referencia

ABSTRACT

In the Peruvian and global context, ensuring access to quality medicines is essential for universal health coverage. The interchangeability of medicines, which allows for therapeutic alternatives with the same active ingredient, is a key quality indicator and a factor in reducing costs.

In Peru, the implementation of interchangeability has been slow, and one of the main challenges is the selection of the reference product. This product is crucial for demonstrating the interchangeability of multi-source medicines. An inadequate choice of this reference can lead to incorrect conclusions about the interchangeability of medicines, affecting public health and market uniformity.

The selection of the reference product must be based on rigorous criteria, such as the WHO interchangeability guidelines, to ensure its suitability and representativeness. Additionally, it is essential that the selected references are locally available, which would facilitate the conduct of interchangeability studies in the country.

Including the country of manufacture in the list of reference medicines can also limit companies that have conducted studies outside of Peru, highlighting the importance of careful selection adaptable to local conditions.

KEYWORDS

Interchangeability, Comparability, Comparator, Reference product

I. INTRODUCCION

A nivel global y en el contexto peruano, asegurar el acceso a medicamentos es fundamental para alcanzar la cobertura universal de salud. Conscientes de esta necesidad, los gobiernos implementan políticas farmacéuticas para facilitar dicho acceso y promover el uso racional de los medicamentos. Estas políticas buscan asegurar que los medicamentos sean seguros, eficaces, de buena calidad y estén disponibles a precios asequibles. En este marco, la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos se establecen como pilares esenciales en la promoción de la salud y el bienestar de la población.¹

En este sentido, el acceso a medicamentos de calidad es vital para la prevención, tratamiento y curación de enfermedades. Los medicamentos innovadores, resultado de años de investigación, son aprobados con base en evidencia científica rigurosa. Por otro lado, las alternativas terapéuticas, como los medicamentos multifuentes, son desarrolladas para ser equivalentes a los productos innovadores en términos de fórmula y especificaciones, pero sin necesidad de repetir los estudios clínicos ya realizados por los innovadores.

¹ <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/medicines-policy> [Última revisión 13 de agosto 2024]

Para que un medicamento multifuente sea considerado intercambiable, es necesario demostrar su bioequivalencia mediante ensayos científicos regulados por las agencias sanitarias. Países con alta vigilancia sanitaria, así como la OMS, exigen la presentación de estudios de intercambiabilidad como requisito para el registro sanitario de estos productos.

En América Latina, en los últimos 15 años, se han establecido regulaciones para asegurar que los medicamentos multifuentes y multimarca cumplan con los criterios de intercambiabilidad. Sin embargo, los procesos de implementación varían significativamente entre países. Un factor determinante es la elección del producto de referencia para los estudios locales, que puede facilitar o complicar la evaluación de la intercambiabilidad y, por ende, el acceso a estos medicamentos.

La implementación de regulaciones sobre intercambiabilidad en América Latina muestra distintos grados de avance. Brasil, Argentina y México han logrado un mayor desarrollo en este ámbito, mientras que países como Perú y Colombia aún enfrentan retos significativos. La Alianza del Pacífico, conformada por Perú, Colombia, Chile y México, busca avanzar en la armonización regulatoria, lo que puede ser clave para mejorar el acceso en la región. Es relevante destacar que COFEPRIS de México es miembro del ICH, e INVIMA de Colombia participa como observador.

En Perú, la implementación de la normativa de intercambiabilidad está en curso y aún se requieren esfuerzos para aumentar el número de productos intercambiables. Dado que la elección del producto de referencia es un paso crucial para iniciar los estudios, resulta vital un análisis exhaustivo de esta selección. Un error en este proceso podría derivar en conclusiones incorrectas sobre la intercambiabilidad, afectando negativamente el acceso de los pacientes a tratamientos de calidad y obstaculizando la uniformidad del mercado.

A continuación, detallamos los principales puntos que relacionados con la cobertura universal de salud:

Acceso a medicamentos

La cobertura universal de salud asegura que todas las personas tengan acceso a los medicamentos necesarios para tratar sus condiciones de salud. Este acceso implica no solo la disponibilidad física de los medicamentos, sino también su asequibilidad y accesibilidad geográfica. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), uno de los pilares de la salud universal es garantizar que los sistemas de salud estén bien financiados y gestionados para proporcionar acceso equitativo a medicamentos esenciales, tanto en áreas urbanas como rurales.²

² <https://www.paho.org/es/temas/salud-universal> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

Medicamentos seguros, eficaces y de calidad

Para que la cobertura universal de salud sea efectiva, no es suficiente que los medicamentos estén disponibles; también deben ser seguros, eficaces y de alta calidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la OPS destacan la importancia de sistemas de regulación robustos y políticas de aseguramiento de la calidad para garantizar que los medicamentos que llegan a la población cumplan con estos estándares.³

Lista de Medicamentos Esenciales

La OMS define a los medicamentos esenciales como aquellos que cubren las necesidades sanitarias prioritarias de la población y que son seleccionados por su relevancia en la salud pública, su evidente eficacia y seguridad y relación costo-efectividad comparativa. En un sistema de salud que funcione correctamente, deben estar disponibles en todo momento, en la forma farmacéutica adecuada, con garantía de calidad y a precios que los particulares y la comunidad puedan pagar.⁴

³ <https://www.paho.org/es/temas/control-calidad-medicinas> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

⁴ https://www.who.int/westernpacific/health-topics/essential-medicines#tab=tab_1 [Última revisión 13 de agosto del 2024]

⁴ <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2020-who-launch-e-empl#:~:text=Los%20medicamentos%20esenciales%20son%20los,particulares%20y%20la%20comunidad%20puedan> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

Bajo este contexto, la OMS ha elaborado listas modelos que son herramienta vital para la cobertura universal de salud, ya que identifica los medicamentos necesarios para satisfacer las prioridades de salud de la población. Estas listas están diseñadas para ser dinámicas y se actualizan regularmente para reflejar las necesidades cambiantes y los avances médicos.

Actualmente, las listas vigentes han sido publicadas en julio del 2023: (i) la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME por sus siglas en inglés) incluye 502 medicinas y (ii) la Lista Modelo de Medicamentos Pediátricos Esenciales incluye 361 medicinas. Estas listas se presentan como guías para los países o autoridades reguladoras para que puedan ser adaptadas en función de la realidad local, carga de enfermedades nacionales y necesidades locales con el fin de mejorar los procesos de adquisición de medicamentos que sean de calidad, eficacia y seguridad garantizada reduciendo costos y con impacto positivo en los sistemas de salud pública.⁵

En el caso de Perú, la lista de medicamentos esenciales se llama Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). El PNUME actúa como un documento técnico clave para asegurar que la población peruana tenga acceso

⁵ <https://www.who.int/es/news/item/26-07-2023-who-endorses-landmark-public-health-decisions-on-essential-medicines-for-multiple-sclerosis> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

equitativo a los medicamentos esenciales, en función de sus necesidades individuales, familiares y comunitarias.⁶

Finalmente, una selección inadecuada o de difícil acceso del producto de referencia puede llevar a conclusiones erróneas sobre la intercambiabilidad de los medicamentos, afectando la salud pública y privando a los pacientes de opciones terapéuticas seguras y eficaces. Esto no solo impacta el bienestar de la población, sino que también dificulta la uniformización del mercado, limitando el acceso a tratamientos que cumplen con los estándares de calidad.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la implementación de la norma de intercambiabilidad en la selección del producto de referencia de las solicitudes voluntarias y obligatorias para sólidos orales que se encuentran en el PNUME

Objetivos específicos

⁶ Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud

1. Caracterizar las solicitudes de productos de referencia que sean sólidos orales que se encuentran en el PNUME.
2. Analizar comparativamente los productos de referencia definidos en México, Colombia y Chile a partir de los designados en el Perú.
3. Identificar las buenas prácticas en la designación de productos de referencia en México, Colombia y Chile para su aplicación en Perú

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

El desarrollo del estudio consistió en los siguientes temas que abordan el proceso integral del estudio:

3.1 Marco de referencia de la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú

Medicamentos intercambiables

Los medicamentos genéricos o multifuentes juegan un papel crucial en la cobertura universal de salud, ya que ofrecen opciones más asequibles sin comprometer la calidad. La OMS apoya el uso de estos medicamentos como una estrategia para reducir costos y mejorar el acceso. Al promover políticas que favorezcan la competencia entre medicamentos multifuentes y de innovación, se puede aumentar la disponibilidad y reducir los precios, lo que facilita que más personas puedan adquirir los tratamientos que necesitan.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un medicamento multifuente es aquel que puede ser intercambiado con el medicamento innovador o de referencia porque tiene la misma forma farmacéutica, dosificación y eficacia clínica. Estos medicamentos también son conocidos como genéricos y deben cumplir con estándares de calidad, seguridad y eficacia similares a los del medicamento original. La intercambiabilidad de medicamentos es, por tanto, una prioridad en la salud pública de cualquier país.⁷

El Decreto Supremo No.024-2018-SA “Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos” define al medicamento intercambiable como aquél terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica. Asimismo, el reglamento establece que la intercambiabilidad puede demostrarse mediante estudios in vivo o in vitro, utilizando como comparadores los productos de referencia determinados por la Digemid.

⁷ Castillo et al. (2023). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2023000300675 [Última revisión 13 de agosto del 2024]

¿Qué es un producto de referencia o producto comparador?

Es un medicamento con el cual el medicamento multifuente pretende ser intercambiable. (Artículo 2 del Decreto Supremo No. 024-2018-SA)

Elegir el producto de referencia para demostrar la intercambiabilidad del medicamento multifuente es crucial. La accesibilidad a estos productos impacta en la implementación de las normas de intercambiabilidad debido a que las empresas deben adquirirlos y realizar los ensayos necesarios para cumplir con los estándares.

A continuación, presentamos un resumen del desarrollo histórico de criterios para la elección del producto de referencia según la Organización Mundial de Salud (OMS)⁸:

Año	Desarrollo	Descripción
Antes de 1996	Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras (ICDRA según sus siglas en inglés) (1991 y 1994) recomendó el desarrollo de	No existe ningún acuerdo sobre los criterios de selección de una lista de productos de referencia internacionales ni sobre ninguna lista de dichos productos. El producto de referencia elegido es el producto (líder) más utilizado en el mercado o el producto que fue introducido por primera vez en ese mercado. Por esta

⁸ WHO Technical Report Series No. 992, 2015 Anexo 8 Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products

	estándares globales y requisitos para intercambiabilidad de productos multifuentes; OMS inició el proceso.	razón, entre otras, podrían existir diferencias significativas entre los productos de comparación utilizados en diferentes países.
1996	Se planteó el tema de la elección del producto de referencia.	“Productos farmacéuticos multifuentes (genéricos): Guías sobre los requerimientos de registro para establecer la intercambiabilidad” (Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 863), Anexo 9, incluyendo el Apéndice 7 sobre “Elección de productos de referencia”.
2002	OMS emitió la primera lista de productos de referencia internacionales para la evaluación de equivalencia de productos multifuentes (genéricos) intercambiables.	“Guía sobre la selección de productos farmacéuticos de referencia para la evaluación de equivalencia de productos multifuentes (genéricos) intercambiables” (Serie de Reportes Técnicos OMS, No. 902), Anexo 11.
2006	Se aclaró el principio de “Orden de preferencia” en la selección de productos de referencia.	“Productos farmacéuticos multifuentes (genéricos): guías sobre requerimientos de registro para establecer intercambiabilidad” (Serie de reportes técnicos OMS, No. 937), Anexo 7.

Tabla N°1: Cronología de la implementación de guía para producto de referencia por la OMS

Actualmente, la OMS considera los siguientes criterios establecidos en el Anexo 8 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 992 del año 2015, en orden de preferencia, para la selección de productos de referencia a ser considerados por las autoridades reguladoras locales:

1. Producto innovador para el cual su calidad, eficacia, seguridad ha sido demostrada si este producto ha sido aprobado por la autoridad nacional reguladora (“innovador autorizado nacionalmente”).
2. Producto líder en el mercado para el cual se otorgó una autorización de comercialización.
3. Productos de referencia recomendados por OMS incluidos en la lista internacional de productos de referencia o si es diferente y si existe el ingrediente activo, el que fue sugerido dentro de contexto del equipo de precalificación de OMS.
4. Producto innovador aprobado por una autoridad reguladora estricta, es decir asociados a la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH).
5. Producto aprobado en un país asociado a ICH.
6. En el caso que un producto innovador o de referencia no puede ser identificado, la elección del producto de referencia debe ser efectuada cuidadosamente y justificada por el solicitante. Los criterios más importantes por considerar son:
 - a) Precalificación por OMS.
 - b) Uso extenso documentado en estudios clínicos reportados en publicaciones de revistas científicas.

- c) Un período largo y sin problemas de vigilancia posterior a la comercialización.

En el año 2017, la OMS estableció criterios para seleccionar productos de referencia internacional, los cuales sirven como estándares de comparación en la evaluación de equivalencia de medicamentos multifuentes. Los criterios adoptados fueron⁹:

1. Se incluye un producto de una autoridad regulatoria estricta (SRA) y el mismo producto se comercializa en el mundo por el mismo titular de la autorización de comercialización.
2. Productos de Estados Unidos de América (EEUU) y/o de la Unión Europea (UE) son listados (si están disponibles en esos mercados) cuando el mismo producto no se comercializa mundialmente por el mismo titular de la autorización sanitaria.
3. Se listan un producto específico, el titular y mercado respectivo cuando el producto de referencia no está disponible en los mercados de EEUU o en la UE.
4. Para la selección de un producto específico se prefieren productos comercializados por titulares de países con SRAs.

⁹ WHO Technical Report Series, No. 1003, 2017, Annex 5. General background notes on the list of international comparator pharmaceutical products

5. Se seleccionan productos de referencia comercializados en otros para los casos donde el producto de referencia no está disponible en mercados de SRAs.

En Perú, la Política Nacional de medicamentos publicada el 29 de diciembre de 2004 propone regular la calidad de los medicamentos que se comercializan en todo el país, promover su uso racional y mejorar así el acceso de la población a productos esenciales seguros y eficaces.

La Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios publicada en el año 2009 dispuso en su artículo 20 que el Ministerio de Salud a propuesta de la Digemid debiera establecer la reglamentación y procedimientos para la intercambiabilidad de medicamentos, la cual se implementaría de manera gradual, dando prioridad a los productos de mayor riesgo sanitario. Sin embargo, el reglamento de intercambiabilidad fue aprobado y publicado en el 2018.

Es importante señalar que en el 2019 se listaron 5 medicamentos para los cuales estos estudios serían exigidos, en el 2021 se amplió la lista con 19 medicamentos adicionales para los cuales se ha extendido las fechas límite para demostrar intercambiabilidad de estos medicamentos. Han transcurrido quince años desde la aprobación de la Ley.

Por otro lado, debemos señalar que la normatividad permite a cualquier titular de registro sanitario acceder a la designación de su producto como intercambiable, para ello los titulares de acuerdo con el reglamento vigente, deben solicitar a la Digemid la lista de medicamentos a usar como referencia o comparadores.

Si bien la norma establece en el Artículo 12° del Decreto Supremo N°024-2018-SA el criterio de selección de la autoridad para definir el producto de referencia o comparador, usando como fuente las guías de intercambiabilidad de la Organización Mundial de la salud. En el presente trabajo de investigación analizaremos los desafíos vinculados a la selección del producto de referencia por parte de Digemid para la implementación de las normas de intercambiabilidad.

A continuación, el artículo 12 del Supremo N°024-2018-SA:

“Artículo 12.- Selección del producto de referencia o comparador

La Autoridad Nacional de Salud (ANS) por Resolución Ministerial, a propuesta de la ANM, determina los productos de referencia que se usarán como comparadores en la realización de los estudios de equivalencia terapéutica.

El producto de referencia se determina según los siguientes criterios en orden de prioridad:

a) *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.*

b) *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 puede 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 establecido en los literales 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 éstos 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.”

3.2 Metodología

3.2.1 Selección de los países focalizados para la comparación: México, Chile y Colombia

México, Chile, Colombia y Perú son miembros de la Alianza del Pacífico, una iniciativa regional de integración económica y cooperación que facilita la colaboración en varios sectores, incluida la salud. Esta alianza promueve la cooperación y el intercambio de mejores prácticas entre sus miembros, fortaleciendo así la justificación para un estudio comparativo.

La elección de estos países se basa en que, junto con Perú, pertenecen a la Alianza del Pacífico, un bloque económico que busca impulsar un mayor crecimiento y competitividad de sus economías miembro¹⁰.

¹⁰<https://alianzapacifico.net/que-es-la-alianza/> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

Esta comparación permitirá a la autoridad visualizar con mayor claridad las diferencias y semejanzas entre las designaciones de PR, lo que serviría como herramienta para realizar ajustes necesarios para la mejor implementación de la intercambiabilidad en Perú

3.2.2 Selección de la base de datos

La selección de la base de datos se realizó consolidando la información de (i) los productos de referencia definidos por Digemid al 8 de abril del 2024, provenientes de solicitudes voluntarias de los establecimientos farmacéuticos: laboratorios y droguerías (en adelante “listado de solicitudes voluntarias”) y aprobadas mediante resoluciones directorales¹¹ y (ii) los medicamentos obligatorios incluidos en los listados de las resoluciones ministeriales No 366-2019/MINSA del 23 de abril del 2019 y No 404-2021/MINSA del 19 de marzo del 2021¹² (en adelante “listado de medicamentos obligatorios”).

Los productos de referencia (PR) definidos por Digemid se encuentran en:

¹¹ Listado de productos de referencia para solicitudes voluntarias aprobado por resoluciones directorales
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/intercambiabilidad-de-medicamentos/productos-de-referencia/> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2021/resolucion-ministerial-n-404-2021-minsa/> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

¹² Listado de medicamentos de referencia para medicamentos en exigencia - Resolución Ministerial N°366-2019/MINSA:

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2019/resolucion-ministerial-n-366-2019-minsa/> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

- Un listado de 1029 PR correspondiente a solicitudes voluntarias publicado por Digemid en la página web de la entidad en la sección de Consultas/Productos Farmacéuticos/Productos de Referencia, con fecha de actualización 8 de abril del 2024.¹³

Con relación al listado de solicitudes voluntarias de la base de datos total, se evaluó el número de solicitudes voluntarias para designación de PR presentadas por año desde el 2019 (36 solicitudes) a abril del 2024 (60 solicitudes). Se evidenció que la mayor cantidad de solicitudes se presentaron durante el 2023 (336 solicitudes) posiblemente debido a la cercanía de la implementación y exigencia y cumplimiento de la norma.

Ver Figura N°1

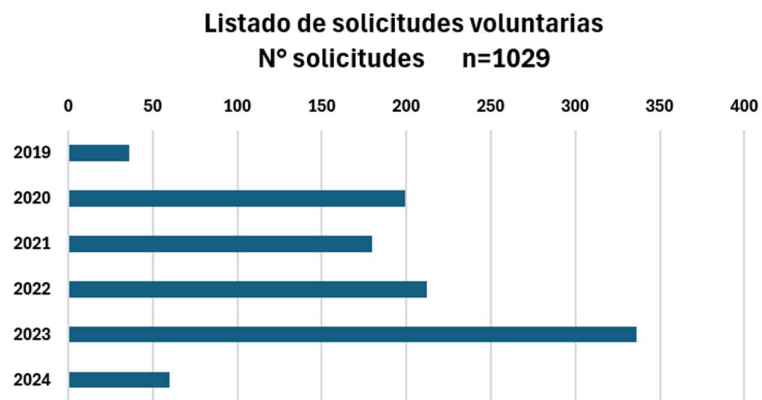


Figura N°1

¹³ [Productos de referencia – DIGEMID \(minsa.gob.pe\)](https://www.minsa.gob.pe/digemid). [Última revisión 13 de agosto del 2024]

- Los medicamentos obligatorios corresponden a 22 principios activos haciendo un total de 46 medicamentos listándolos de acuerdo con la concentración y forma farmacéutica según corresponda.

Con estos listados se construyó la base de datos maestra para el análisis de información, abarcando un total de 1075 PR con la siguiente información para cada uno de ellos:

- Empresa solicitante
- IFA
- Concentración
- Forma farmacéutica
- Vía de administración
- Producto de referencia
 - o Nombre
 - o Número de registro sanitario en Perú
 - o Titular del registro sanitario
 - o País fabricante
 - o Número de la resolución directoral

Cabe precisar que, con la finalidad de procesar los datos de manera uniforme, se realizaron las siguientes actividades, las cuales no alteran los resultados del estudio, sino que fueron necesarias para el análisis y la uniformización de la información:

- Se homogenizó los principios activos (sal/bases) para poder obtener los principios activos con mayor cantidad de solicitudes obligatorias y/o voluntarias.
- Se homogenizó los nombres de los titulares de los registros sanitarios con relación a la uniformización de las formas societarias.
- Las formas farmacéuticas fueron agrupadas en grupo de sólidos orales, líquidos orales, inyectables, tópica, oftálmicos, inhalatoria, vaginal, rectal, transdérmico, nasal, ótica, colutorio. En el grupo de los sólidos orales se incluyó las tabletas, tabletas recubiertas, tabletas de liberación prolongada, cápsulas, cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas gastro-resistentes, comprimidos, comprimidos recubiertos, tabletas sublinguales.

A partir de esta base de datos total uniformizada (en adelante “base de datos total”), para el análisis comparativo con los PR de México, Colombia y Chile, se eligió los IFAS correspondientes al grupo de sólidos orales y a su vez que se encuentran en el PNUME (en adelante “Pre-base de datos sólidos orales PNUME”).

Se seleccionó la clasificación de sólidos orales para el estudio debido a su prevalencia, representando más de la mitad de las formas farmacéuticas del listado, con un 54% (582) de los PR designados. Esta prevalencia incluye tanto los IFAs obligatorios como los voluntarios, lo que resalta la importancia de esta forma farmacéutica para el análisis.

La siguiente forma farmacéutica prevalente fueron los inyectables (20%), seguido por los líquidos orales (13%). Las formas farmacéuticas de aplicación tópica, los oftalmológicos, inhalatorios y otros corresponden al 6%, 4%, 1%, 2% del total de solicitudes, respectivamente. En la Figura N° 2 puede visualizarse la distribución de los PR por forma farmacéutica.

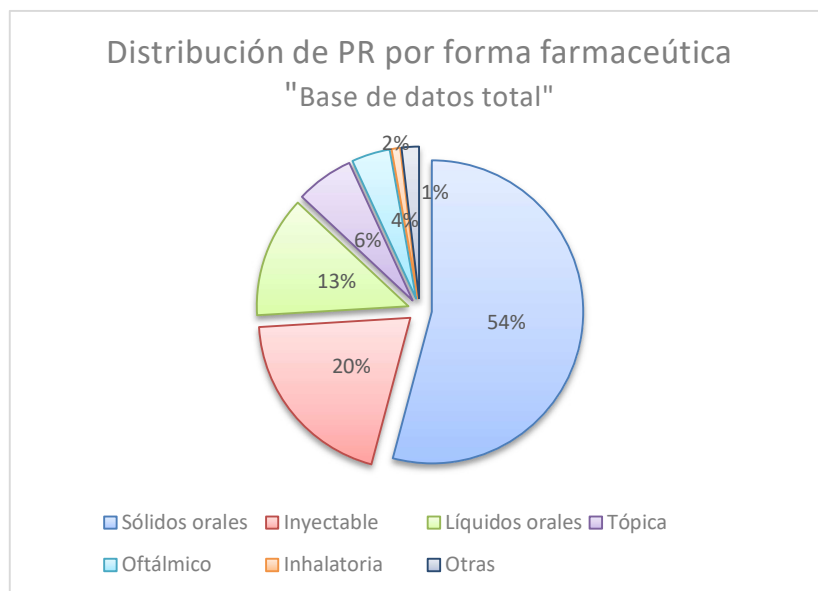


Figura N°2

Por otro lado, como se indicó previamente, el PNUME es un documento técnico clave para asegurar que la población peruana tenga acceso equitativo a los medicamentos esenciales, en función de sus necesidades individuales, familiares y comunitarias. Esta importancia justifica la selección de los PR incluidos en el PNUME.

La Pre-base de datos sólidos orales PNUME se construyó de la siguiente manera:

- De los 1075 PR de la base de datos total se identificó 162 PR para medicamentos sólidos orales incluidos en el PNUME. Es decir, la Pre-base de datos sólidos orales PNUME está constituida por 162 PR.
- Debido a que más de un establecimiento farmacéutico ha solicitado a Digemid que defina el PR para un mismo medicamento que coincide en IFA / forma farmacéutica/ concentración, se depuró este listado a fin de evitar incluir data duplicada que podría alterar los datos del presente estudio. Es así que se identificó una carga administrativa para la Digemid porque para sólidos orales de PNUME encontramos 16 solicitudes duplicadas lo cual podría repercutir en el tiempo que invierte en evaluación de expedientes relacionados con la intercambiabilidad.
- Luego de esta depuración, del listado de sólidos orales del PNUME de 162 PR, se reduce a un total de **146 productos referentes de sólidos orales incluidos en el PNUME** (en adelante, “Base de datos sólidos orales PNUME”) correspondientes a 28 del listado de medicamentos obligatorios y 118 del listado de solicitudes voluntarias.

3.2.3 Recopilación de la información

Los listados de PR emitidos por Digemid no identifican si el IFA del PR está incluido en el PNUME. Es así que para la preparación de la base de datos total se identificó los IFAs tomando en cuenta la forma farmacéutica y concentración que se encuentran en el PNUME emitido el 3 de Julio del 2023 y que está vigente a la fecha del presente estudio¹⁴.

Usando como base principal al listado de PR correspondiente a la Base de datos sólidos orales PNUME (146), se obtuvo información de los PR definidos para los estudios de intercambiabilidad por las autoridades de medicamentos de México, Chile y Colombia (en adelante “Países AP”). Esta información se obtuvo de los sitios web oficiales de las agencias Cofepris, ISP e Invima.

La información consistió en:

- Marca: Se identificó la marca de los PR definidos para cada país.
- Titular: Se identificó el titular del registro sanitario del PR, que puede ser la empresa o entidad responsable del producto.
- País fabricante: Se identificó al país de origen o fabricación de los PR.
- Vigencia del registro sanitario local del PR: Se verificó la vigencia del registro sanitario en cada país.

¹⁴ https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Normatividad/2023/ANEXO_RM_633-2023-MINSA.pdf [Última revisión 13 de agosto 2024]

Asimismo, se revisó la información de criterios de selección de PR de las agencias reguladoras de los Países AP y Perú.

También se realizó una determinación de semejanzas de criterios en la selección de PR entre Perú y los Países AP.

3.2.4 Análisis de la información

Se analizó la información de la Base de datos total, de la Pre-base de datos sólidos orales PNUME y de la Base de datos sólidos orales PNUME como presentamos a continuación.

3.2.4.1. Base de datos total de Productos referentes asignados por Digemid

a) Productos referentes según PNUME

De la Base de datos total de 1075 PR, se identificó que sólo el 34% (363) sí están comprendidos en el PNUME y que el 66% (712) no lo están, como se puede ver en la Figura N°3.

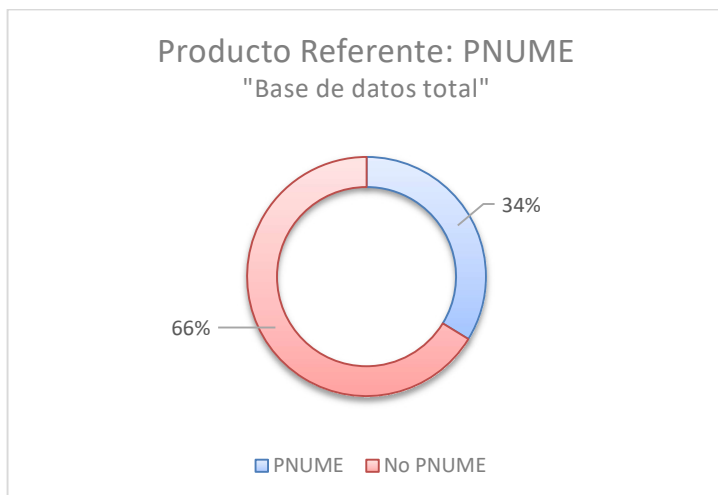


Figura N°3

En específico, con relación al listado de los 42 medicamentos obligatorios para demostrar intercambiabilidad, 28 de ellos se encuentran en el PNUME donde encontramos productos para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida VIH, ansiedad, presión arterial, epilepsia, prevención de coágulos sanguíneos, tratamiento de hipotiroidismo. De los productos obligatorios y que no están incluidos en el PNUME podemos citar a la ciclosporina, medicamento usado para prevenir rechazo en trasplantes.

b) Productos referentes según formas farmacéuticas

Se realizó un análisis del PNUME por agrupación de formas farmacéuticas:

- Se identificó que 31% de los sólidos orales sí están en el PNUME y el 69% no se encuentran incluidos.

- En el caso de los inyectables, casi el 50% de la Base de datos total si están en el PNUME. Los líquidos orales, tópicos, oftálmicos e inhalatorios el 24%, 23%, 20%, 70% respectivamente, si están en el PNUME.

El detalle en unidades se muestra en el Figura N°4 donde puede advertirse visualmente que la mayoría de los IFAs de los PR no se encuentran en el PNUME.

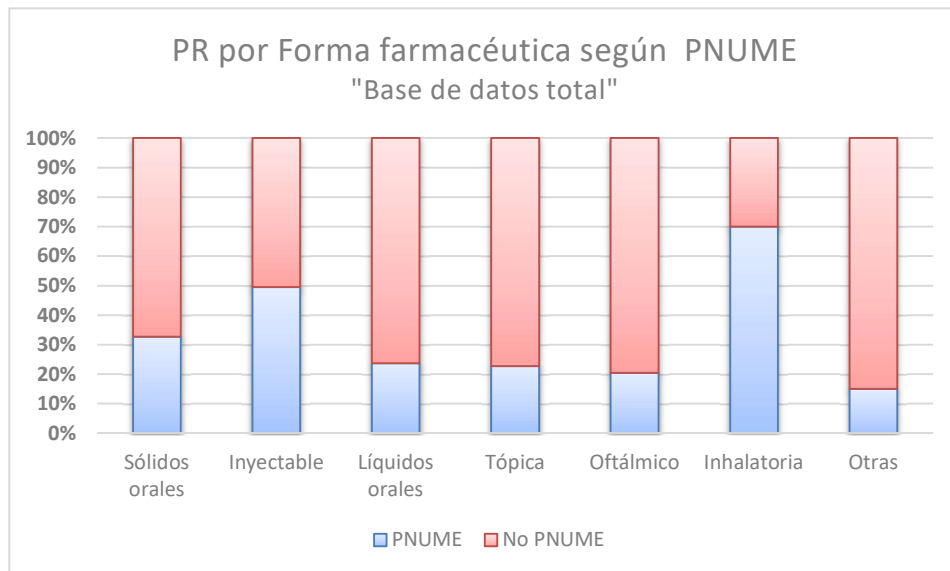


Figura N°4

Esta disparidad podría deberse al poco interés de las empresas por tener claridad sobre los PR que deberán usar para sus estudios de intercambiabilidad para los productos del PNUME que en su mayoría son adquiridos a través de compras centralizadas por el estado para abastecer a los establecimientos públicos de salud como son institutos, hospitales, centros y puestos de salud. Respecto al rol del

estado, no se ha evidenciado que Digemid cuente con una planificación y/o priorización para la selección de referentes para los productos del PNUME, con lo cual no podemos afirmar que esta brecha será disminuida en los próximos meses.

Esto es una preocupación debido a que estos son medicamentos esenciales y forman parte de política de salud pública.

c) Productos referentes según Principios Activos (IFAs)

Dentro de los PR definidos por Digemid a partir del listado de solicitudes voluntarias, el paracetamol es el IFA con el mayor número de solicitudes (11), abarcando todas sus formas farmacéuticas: sólidos orales, jarabes en diferentes concentraciones. El segundo IFA con mayor número de solicitudes es el ibuprofeno, con 9 solicitudes.

Con relación al paracetamol:

- No se encuentra en el listado de medicamentos obligatorios al no ser un IFA de riesgo sanitario alto.
- Las 11 solicitudes voluntarias de paracetamol están conformadas por: 2 solicitudes de paracetamol 500 gramos en tabletas, 6 solicitudes de paracetamol en solución oral en 4 concentraciones distintas, 1 solicitud de paracetamol 1 gramo en comprimido recubierto paracetamol 1 gramo

en tableta efervescente y 1 solicitud de paracetamol 10gramos/mL en solución para perfusión.

- La forma farmacéutica y concentración de paracetamol en el PNUME es 500 gramos en tabletas, cuyo PR fue solicitado por 2 establecimientos farmacéuticos distintos. Una de las solicitudes se presentó en junio del 2019 y la Digemid respondió el 10 de julio del 2020, en 388 días.

Este resultado evidenciaría que, si bien es cierto el paracetamol no es de riesgo sanitario alto, en su presentación de 500mg tabletas sí se encuentra en el PNUME y debería tomarse en cuenta para que la Digemid responda en un corto plazo.

d) Productos referentes según disponibilidad de registro sanitario en el Perú

Se analizó la Base de datos total en relación con el registro sanitario en el Perú. Cabe precisar que este dato fue incluido por la Digemid en el listado de las solicitudes voluntarias, a diferencia del listado de medicamentos obligatorios para demostrar intercambiabilidad que sólo incluyó información del PR como nombre de marca, el titular del registro sanitario y el país de fabricación.

Se identificó que sólo el 34% de los PR definidos por Digemid cuentan con registro sanitario en el país. Ver Figura N°5 sobre los PR con registro sanitario en Perú.

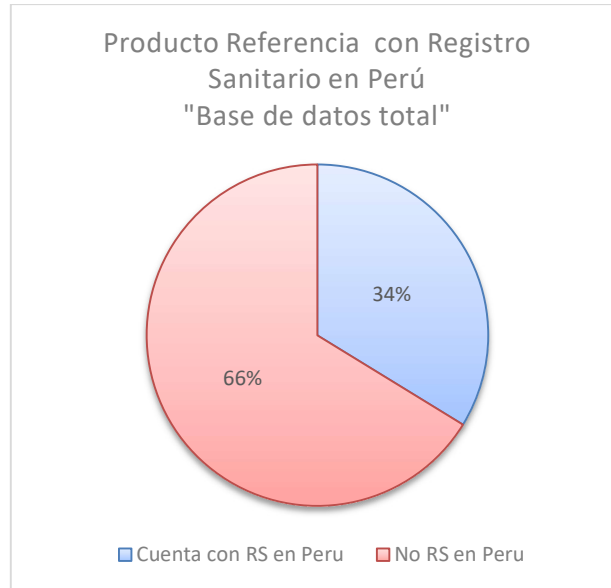


Figura No. 5

De acuerdo con lo establecido en el artículo 12 de Reglamento de intercambiabilidad señala: *Tratándose de productos innovadores y a fin de que éstos 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.*” Esta información no podría ser solicitada a los titulares extranjeros para los productos referentes que no están autorizados en el país.

Adicionalmente se encontró que de este 34 % que cuenta con registro sanitario en el Perú, tan sólo el 6% corresponden a medicamentos incluidos en el PNUME y el 28% no se encuentran en el PNUME. Ver Figura N°6 sobre los PR con registro sanitario en Perú según PNUME.

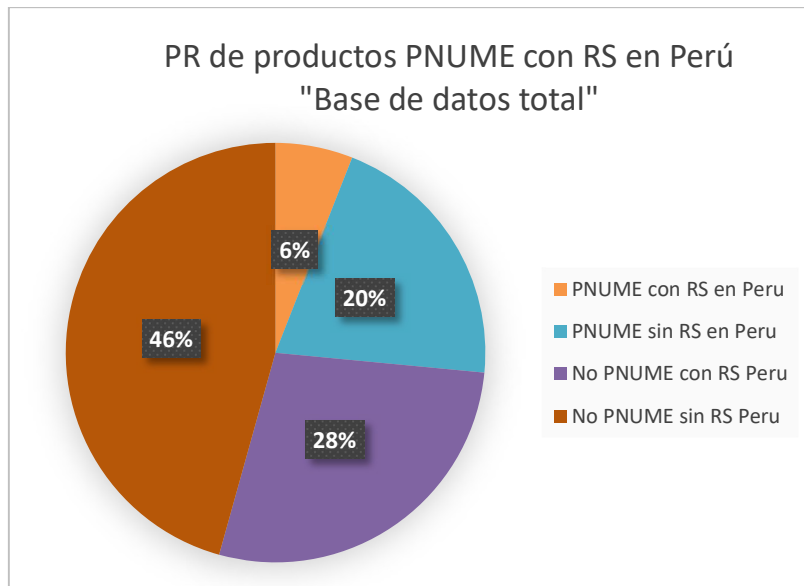


Figura No. 6

e) Productos referentes según países de fabricación

De la revisión de la base de datos total, se identificó que los 10 países con mayor volumen de PR son: Alemania (240), Francia (129), Italia (117), Estados Unidos de América (105), España (102), Bélgica (63), Reino Unido (57), Suiza (49), Irlanda (23), Canadá (19), los cuales también se encuentran definidos por Digemid como países de alta vigilancia sanitaria.

3.2.4.2 Base de datos sólidos orales del PNUME

a) Tiempos de respuesta por parte de Digemid para definir PR de las solicitudes voluntarias

Con el fin de evaluar el factor tiempo en la designación de PR por la Digemid, se revisaron los tiempos de respuesta a las solicitudes voluntarias para la Base de datos sólidos orales del PNUME. Se observaron los siguientes tiempos de respuesta:

- El tiempo máximo fue de 796 días (más de 2 años) para definir el PR del IFA albendazol 200mg, tabletas, según Resolución Directoral No. 10868-2022/DIGEMID/DPF-EEYS/MINSA.
- El tiempo mínimo fue de 7 días para definir el PR del IFA isotretinoína 20mg, cápsulas blandas conforme a la Resolución Directoral No. 2149-2020/DIGEMID/DPF/MINSA. Esta rápida respuesta de 7 días se debió a que el PR ya había sido designado previamente por Digemid, 15 días antes, mediante Resolución Directoral No. 1516-2020/DIGEMID/DPF/MINSA.

Esta resolución fue emitida en respuesta a una solicitud presentada hacía 297 días. Sin embargo, debido a que la información no se actualizaría en tiempo real en la web, los administrados se ven obligados a consultar los productos de referencia de manera individual y repetida.

- El promedio de tiempo de respuesta es de 258 días.

b) Base de datos sólidos orales PNUME según IFAs

Los principios activos con mayores solicitudes de PR son: atorvastatina, ciprofloxacino, levotiroxina, levetiracetam, losartán, ibuprofeno, sertralina, clonazepam, fenitoína sódica, prednisona.

La mayoría de estos IFAs son de uso crónico por lo que la demostración de intercambiabilidad facilitaría el acceso a tratamientos efectivos reduciendo los costos para los pacientes y el sistema de salud en general.

c) Base de datos sólidos orales PNUME según países de fabricación

El 95.21 % de los países de fabricación de PR de la Base de datos sólidos orales PNUME corresponde a países reconocidos por Digemid como PAVS: Alemania (41), Francia (20), Italia (17). Este valor es muy similar al identificado para la totalidad de los PR de la Base de datos total. Ver Figura N° 7: País fabricación de los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME

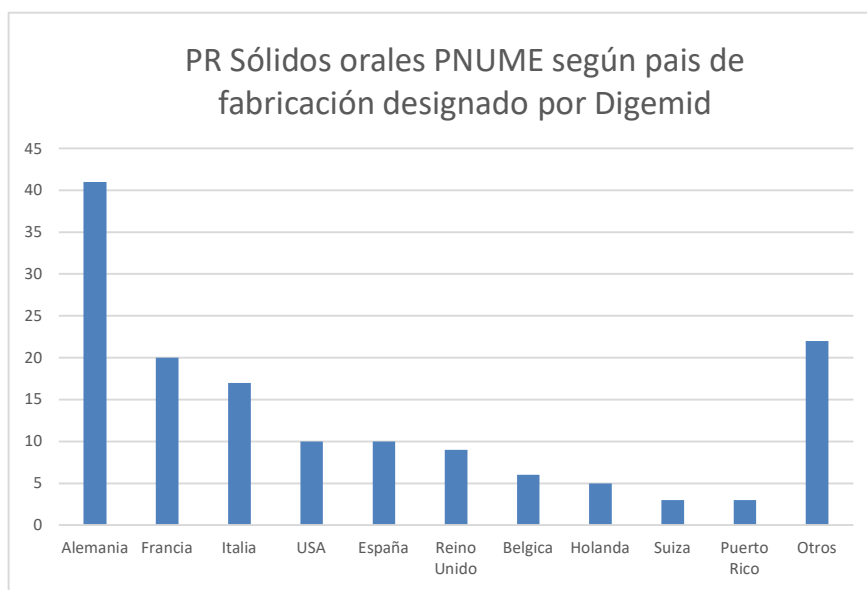


Figura No. 7

d) Base de datos sólidos orales PNUME según registro sanitario y marcas en el Perú

En esta Base de datos de sólidos orales PNUME, se verificaron los productos que cuentan con registro sanitario en el país, utilizando la información publicada por la autoridad en el siguiente link: [Registro Sanitario Productos Farmacéuticos \(minsa.gob.pe\)](http://registro.sanitario.productos.farmacuticos.minsa.gob.pe).

En este grupo de productos se identificó que:

- Solo el **24%** de los PR definidos para sólidos orales del PNUME se encuentran autorizados en el Perú y cuentan con RS vigente.

- El 76% restante corresponde a PR sin registro sanitario en el Perú y está distribuido como sigue:
 - o El 53% corresponde a marcas no autorizadas en Perú y/o se encuentran con registros sanitarios vencidos o cancelados.
 - o El 22% (32 PR) está compuesto por marcas y titulares de los registros sanitarios de los PR que sí están autorizados en el país, **pero con fabricantes ubicados en otros países**. Los países de fabricación son: México (13), Brasil (10), Polonia (2), Ecuador (2), Finlandia (2), Puerto Rico (1), Colombia (1) y Perú (1). Esto difiere de lo designado por la Digemid. Ver Figura N° 7: PR de la Base Sólidos orales PNUME según registro sanitario y marcas en el Perú.

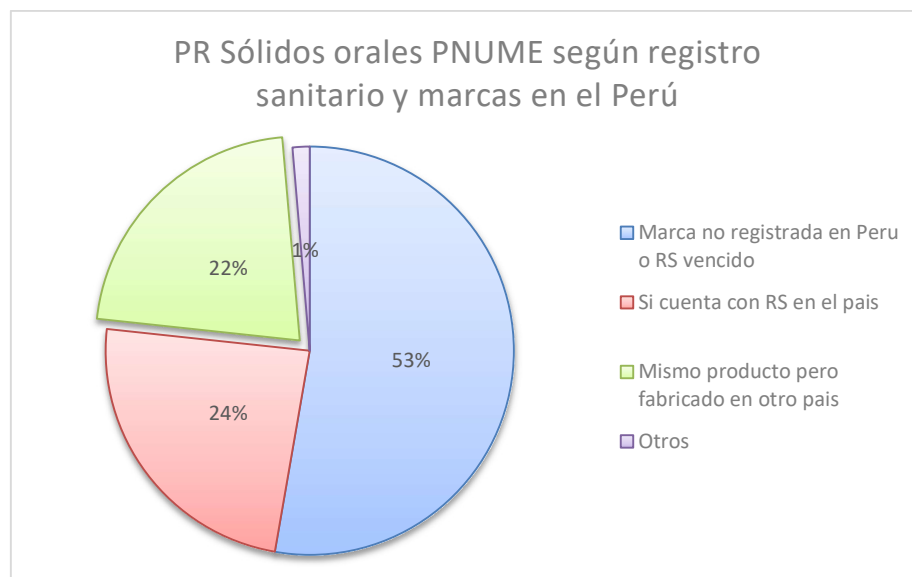


Figura No. 8

Este 22% que sí cuenta con registro sanitario en Perú cumpliría con estándares de seguridad, calidad y eficacia, afirmación basada en la Ley No. 29459 y el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios aprobado mediante Decreto Supremo No. 016-2011-SA que establecen que el registro sanitario se otorgará a productos que cumplan con estándares de seguridad, calidad y eficacia.

Cabe precisar que estos productos comercializados en el país son la segunda prioridad para la selección de PR según el literal b) del artículo 12 del Decreto Supremo No. 024-2018-SA:

b) 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).

Sin embargo, los PR designados por la Digemid a través de las resoluciones directorales a solicitud de los administrados, no ha tomado en cuenta este 22% de PR con registro sanitario en el Perú. Es importante indicar que la Digemid no emite pronunciamiento o motivo por el cual estos medicamentos no fueron considerados como referentes en el país.

Por otro lado, si bien la norma de intercambiabilidad establece que la autoridad tiene la potestad de solicitar a los titulares autorizados en el Perú información de seguridad, calidad y eficacia que permita a la autoridad definir al producto como PR, no existe un proceso administrativo, ni se evidencia que la autoridad haya solicitado información a los titulares de estos productos en el país, y que luego de evaluación por transparencia se comuniquen los motivos por los cuales estos productos no cumplirían con este requisito para ser definidos como PR.

3.2.4.3 Comparación de PR de la Base de datos sólidos orales PNUME con los PR definidos por los países miembros de la Alianza del Pacífico

a) México¹⁵

¹⁵ Becerril-Ruiz et al. (2018). https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2018000321109 [Última revisión 13 de agosto del 2024]

- **Antecedentes de la selección de PR**

La regulación de medicamentos multifuentes en México comenzó en la década de 1970, un periodo marcado por una fuerte dependencia tecnológica y dominio de la inversión extranjera en el sector farmacéutico. En 1975, se estableció el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) a través del Diario Oficial de la Federación (DOF). Este primer esfuerzo buscaba identificar y seleccionar los medicamentos esenciales para el sector público, aunque la lista completa de estos medicamentos no se publicó hasta 1977. La creación del CBM representó un hito significativo, al permitir a las instituciones de salud pública coordinarse mejor y optimizar la producción y adquisición de medicamentos esenciales en México.

En 1984, con la promulgación de la Ley General de Salud, se elevó el estatus normativo del CBM, integrando criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la selección y exclusión de medicamentos. Esta ley permitió una mejor organización y administración de los recursos en el sector salud, fortaleciendo la eficiencia y calidad de los medicamentos disponibles. Posteriormente, en 1998, se implementaron dos textos legales cruciales: el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) y el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables (CMGI). Este último, además de clasificar los medicamentos genéricos intercambiables, organizó los medicamentos en 23 grupos terapéuticos, reforzando la administración de insumos para la salud en el sector público.

El siguiente paso significativo ocurrió en 1999 con la introducción de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1, que estableció las pruebas y procedimientos necesarios para demostrar que un medicamento es intercambiable. Esta norma introdujo los conceptos de "equivalentes farmacéuticos" y "productos bioequivalentes", lo que aseguraba que los medicamentos genéricos no solo fueran químicamente equivalentes, sino que también demostraran eficacia terapéutica similar al medicamento original. La norma fue actualizada en 2013 para incluir nuevos requisitos y definiciones más precisas sobre la bioequivalencia y las pruebas de intercambiabilidad, estableciendo así una base científica robusta para la aprobación de medicamentos genéricos en México.

En la actualidad, la regulación de los medicamentos genéricos en México ha avanzado significativamente, garantizando que estos medicamentos sean seguros y eficaces. Las reformas han permitido un mayor acceso a medicamentos de calidad a precios más asequibles, beneficiando tanto al sistema de salud pública como a los consumidores. La Secretaría de Salud y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) continúan vigilando el cumplimiento de estas normativas, asegurando que los medicamentos genéricos cumplan con las pruebas de intercambiabilidad y bioequivalencia, contribuyendo así a la mejora constante del sector farmacéutico en México.

- **Medicamentos de referencia en México**

En el año 2016 se aprobó el documento “Lineamientos que establecen los requisitos para el reconocimiento y selección de un medicamento de referencia” el cual fue actualizado en el año 2018, mediante documento No. CAS/1/OR/1149/2018.

Este documento señala los requisitos para que un medicamento sea incluido en el listado de medicamentos de referencia en México, dependiendo de si el medicamento fue presentado ante el Comité de Moléculas Nuevas o no. En ambos casos, se debe contar con registro sanitario vigente emitido por Cofepris y contar con información de los estudios clínicos que sustenten la seguridad y eficacia del producto. Con relación al medicamento que se presentó al Comité de Moléculas Nuevas, si tiene una patente vigente, puede ser designado como medicamento de referencia tres años antes de que dicha patente expire. Esta designación está sujeta a la consideración de la comisión correspondiente.

Adicionalmente, se contemplan las siguientes situaciones:

- En situaciones donde el medicamento de referencia ya no esté disponible en el mercado nacional, se considerará el medicamento con el registro sanitario más antiguo que cumpla con los requisitos mencionados anteriormente.
- Si no se encuentra disponible un medicamento de referencia en México, se puede optar por utilizar un medicamento de referencia reconocido internacionalmente, siempre y cuando este esté incluido en un protocolo aprobado por la COFEPRIS.

- **Listado actual**

A partir del 5 de febrero del 2016 se publicó en la página web de la Cofepris el Listado de Medicamentos de Referencia. A mayo del 2024, el listado vigente corresponde a la versión 2024/01¹⁶. La Figura No. 9 muestra un extracto de los tres primeros IFAs del listado de México:

LISTADO ACTUALIZADO DE MEDICAMENTOS DE REFERENCIA 2024/01
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

Orden	Farmacoe	Forma Farmacéutica (consideración de uso)	Concentración	Fración (Art. 226 LGS)	Denominación Distintiva	Registro Sanitario	Titular	Indicación terapéutica
1	ABACAVIR, Sulfato de	Jarabe	2 g / 100 mL	IV	ZIAGENAVIR	087M99 SSA	GLAXO WELLCOME, S.A.	Antiretroviral.
2	ABACAVIR, Sulfato de / LAMIVUDINA	Tableta	600 mg / 300 mg	IV	KIVEXA	479M205 SSA	GLAXO WELLCOME, S.A.	Antiretroviral. Para el tratamiento de la infección causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
3	ABIRATERONA, Acetato de	Tableta	250 mg y 500 mg	IV	ZYTIGA	241M2012 SSA	JANSSEN-CILAG, S.A. DE C.V.	En el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico de alto riesgo que no han recibido tratamiento hormonal (C-Prst-III) o en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono sensible (C-Prst-IV) de alto riesgo de recidiva diagnóstica en combinación con prednisona o prednisona y terapia de privación androgénica (TD). Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o con síntomas leves después del fracaso de la terapia de privación androgénica, indicado en combinación con prednisona o prednisona. Tratamiento de cáncer de próstata avanzado metastásico (cáncer de próstata resistente a la castración) en paciente que han recibido una

Figura No.9

El listado cuenta con la siguiente información:

- Fármaco
- Forma farmacéutica
- Concentración
- Denominación distintiva
- Registro sanitario
- Titular

¹⁶ https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/917171/LMR_2024-01_actualizaci_n_16_mayo_2024.pdf [Última revisión 13 de agosto 2024]

- Indicación terapéutica

El listado tiene 1492 PR, todos ellos con registro sanitario emitido por Cofepris.

- **Comparación de datos**

Realizamos una comparación de los PR designados por Cofepris para la Base de datos sólidos PNUME y encontramos las siguientes similitudes y diferencias:

- **El 27% de los IFA de los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME no tienen asignados PR en México.**

Esto indica que una parte significativa de los IFA de la base de datos analizada no se encuentra en el sistema de referencia de México, lo que podría reflejar diferencias en las políticas de regulación de medicamentos entre ambos países. Se debe recordar que la Base de datos sólidos orales PNUME son IFAs que se encuentran en el PNUME.

- **El 56% (88) de los IFA de los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME sí tienen asignados PR en México. Sin embargo, estos no coinciden con los designados por DIGEMID.**

El 17% (18) coincide en marca, titular y país fabricante con Perú. Y de estos últimos, 7 PR no cuentan con registro sanitario en el Perú.

Este hallazgo resalta una oportunidad para mejorar el acceso a medicamentos de referencia en Perú a través de importaciones desde

México lo que podría impulsar la colaboración bilateral entre ambos países en el sector farmacéutico, fomentando acuerdos que faciliten el intercambio comercial y la armonización regulatoria.

La Tabla No 3 corresponde a los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME que sí cuentan con PR asignado en México y coinciden en marca, titular y país fabricante.

PRODUCTO QUE SOLICITA REFERENCIA				REFERENCIA			
IFA	CONCENTRACION	FORMA FARMACÉUTICA	VÍA ADM	NOMBRE	N° R.S. PERÚ	TITULAR DEL R.S.	PAIS FABRICANTE
LAMOTRIGINA	50MG	TABLETA DISPERSABLE	ORAL	LAMICTAL		GLAXOSMITHKLINE	REINO UNIDO/POLONIA
TACROLIMUS	1MG	CÁPSULA	ORAL	PROGRAF		ASTELLAS PHARMA US INC	IRLANDA
TACROLIMUS	5MG	CÁPSULA	ORAL	PROGRAF		ASTELLAS PHARMA US INC	IRLANDA
CARBAMAZEPINA	200mg	COMPRIMIDO	ORAL	TEGRETOL		NOVARTIS	ITALIA
MOXIFLOXACINO (CLORHIDRATO)	400mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	AVELOX	EE04947	BAYER S.A.	ALEMANIA
NIMODIPINO	30mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	NIMOTOP		BAYER VITAL GMBH	ALEMANIA
IMATINIB (COMO MESILATO)	100mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	GLIVEC	EE01225	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	SUIZA
IMATINIB (COMO MESILATO)	400mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	GLIVEC	EE01211	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	SUIZA
BISOPROLOL FUMARATO	5mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELICULA	ORAL	CONCOR O CONCOR COR		MERCK HEALTHCARE GERMANY GMBH	ALEMANIA
ZOLPIDEM (TARTRATO)	10mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	STILNOX	EE05442	SANOFI-AVENTIS DEL PERU S.A.	FRANCIA
AMOXICILINA (TRIHIDRATO) + ACIDO CLAVULANICO	500mg + 125mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	AUGMENTIN	EE02800	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A.	REINO UNIDO
LEFLUNOMIDA	20mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	ARAVA	EE07631	SANOFI-AVENTIS DEL PERU S.A.	FRANCIA
FLUOXETINA CLORHIDRATO	20mg	CÁPSULA	ORAL	PROZAC	EE02944	EI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSALES	FRANCIA
GLICLAZIDA	60mg	COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN MODIFICADA	ORAL	DIAMICRON MR	EE02351	LABORATORIOS SERVIER PERU S.A.	FRANCIA
GLICLAZIDA	30mg	COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN MODIFICADA	ORAL	DIAMICRON		LES LABORATOIRES SERVIER	FRANCIA
CABERGOLINA	0.5mg	COMPRIMIDO	ORAL	DOSTINEX	EE05404	PFIZER S.A.	ITALIA
SUNITINIB (como sunitinib maleato)	25mg	CÁPSULA	ORAL	SUTENT	EE04377	PFIZER S.A.	ITALIA
CICLOSPORINA	25mg	CÁPSULA BLANDA	ORAL	SANDIMMUN NEORAL	EE09689	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	ALEMANIA

Tabla No.3

- **Del total de PR designados en México para los IFAs de la Base de datos sólidos orales PNUME, el 44% son fabricados en ese país y el 100% cuenta con registro sanitario vigente.**

Esto significa que más de la tercera parte de los PR designados en México para los IFAs de la Base de datos sólidos orales PNUME son producidos localmente. Esto refleja la capacidad de la industria farmacéutica mexicana para producir medicamentos de alta calidad que cumplen con los requisitos regulatorios para ser considerados PR. Además, puede indicar un grado de independencia y autosuficiencia en el suministro de medicamentos críticos,

lo cual es beneficioso para la economía del país, así como la disponibilidad para tratamientos necesarios para la población.

Después de México, los principales países fabricantes de los productos de referencia utilizados en México para los IFAs de la Base de datos sólidos orales PNUME son Alemania y Francia, cada uno con una participación del 9% y 7% respectivamente.

- **Se ha identificado que de los IFA de los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME que tienen asignados PR en México, el 60% coincide en marca y 57% coincide en titular de la autorización sanitaria.**

Estas diferencias podrían atribuirse a las regulaciones locales en ambos países del registro de marcas y de cambios de titulares de registro localmente o a través de un tercero autorizado

Asimismo, revela una concordancia significativa que podría sugerir una tendencia hacia la estandarización en la selección de PR, lo cual podría facilitar los procesos regulatorios y de comercialización entre ambos países. Las similitudes en las marcas reconocidas y en los titulares indican que hay empresas farmacéuticas con una presencia establecida en ambos mercados. Además, estas similitudes abren puertas para la colaboración entre las autoridades regulatorias de Perú y México, permitiendo compartir experiencias y datos que podrían agilizar los procesos de aprobación.

En resumen, la comparación de los PR designados por la Cofepris para la base de datos de sólidos orales PNUME revela tanto similitudes como diferencias significativas que ofrecen perspectivas interesantes para ambos países. El hecho de

que el 27% de los IFA de la Base de datos sólidos orales PNUME no tengan PR asignados en México indica una brecha en la alineación de las políticas regulatorias de medicamentos, sugiriendo diferencias en las prioridades de registro entre ambos países. Sin embargo, el hecho de que el 44% de los PR designados en México sean fabricados localmente refleja la fortaleza y capacidad de la industria farmacéutica mexicana para producir medicamentos de alta calidad y sugiere un nivel de independencia en el suministro de medicamentos críticos. Además, el 73% de los IFA de la base de datos sólidos orales PNUME que sí tienen PR en México, de los cuales solo el 17% coinciden completamente en marca, titular y país de fabricación, destaca una posible oportunidad para mejorar el acceso a medicamentos en Perú mediante relaciones comerciales con México, promoviendo la colaboración bilateral y la armonización regulatoria. La concordancia del 60% en marca y el 57% en titular de autorización sanitaria entre los PR de ambos países sugiere una tendencia hacia la estandarización que podría facilitar los procesos regulatorios y de comercialización, abriendo la puerta a una colaboración más estrecha entre las autoridades regulatorias, compartiendo experiencias y datos para agilizar los procesos de aprobación. Las similitudes en las marcas y los titulares indican que algunas empresas farmacéuticas ya tienen una presencia establecida en ambos mercados, lo que podría ser aprovechado para fomentar un mayor intercambio comercial y colaboración en el sector farmacéutico.

b) Chile

- Antecedentes de la selección de PR

La regulación de equivalencia terapéutica en Chile ha evolucionado en las últimas décadas, reflejando una creciente preocupación del gobierno por la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos que se comercializan en dicho país.

El cambio normativo se dio en el 2005, cuando se promulgó la Resolución 727/05 Exenta* (Numeral 727: Aprueba norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica a productos farmacéuticos en Chile, 14 de noviembre del 2005), la cual establece la necesidad de garantizar la calidad de los medicamentos genéricos. Previo a esta regulación, los medicamentos genéricos no tenían exigencia de demostrar intercambiabilidad como requisito para obtener el registro sanitario en el país.

Posterior a la promulgación de la Resolución 727/05 Exenta, la autoridad publicó la Resolución 726 Exenta, donde se listaron los principios activos contenidos en los productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante (i) estudios in vivo para 16 principios activos o (ii) in vitro en la cual se incluyeron 26 principios activos.

Asimismo, de acuerdo con la Resolución 159 Exenta (Complementa Resoluciones No. 726 y 727 de 2005, sobre principios activos y procedimientos para demostrar equivalencia terapéutica; Ministerio de Salud; marzo 2006), en su

Artículo 2, se determinó que el Instituto de Salud Pública (ISP) es quien a través de una resolución determinará los productos de referencia que se usarán como comparadores para realizar los estudios que permitan establecer equivalencia terapéutica "in vivo" o "in vitro".

Posteriormente, en el artículo 221° del Decreto 03, publicado el 25 de junio del 2011, la cual aprobó el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los productos farmacéuticos de uso humano, se establece que el ISP aprobará la norma técnica que determinará las listas de los principios activos contenidos en los productos farmacéuticos que requieren demostrar su equivalencia terapéutica y la lista de productos farmacéuticos que servirán de referencia de los mismos.

En el 2023, la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) y el Ministerio de Salud (MINSAL) reconocieron la necesidad de simplificar y acelerar procesos de evaluación de medicamentos. A partir de octubre de 2023, se implementó un proceso de "Reliance" para la evaluación de los estudios, con la verificación de la equivalencia terapéutica otorgada en países de alta vigilancia sanitaria. Este enfoque incluye: (i) Agencias reguladoras estrictas definidas en el Anexo 5 del "WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series, N° 986 - Forty-eighth Report" y sus modificaciones posteriores, (ii) autoridades calificadas en Nivel IV según el Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos

de la Organización Panamericana de la Salud, (iii) miembros de la "Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme" (PIC/S).¹⁷

En el mismo año 2023, se revisaron 149 (25%) informes abreviados de 581 primeros informes, de los cuales el 37% fueron revisados bajo este nuevo enfoque.

Definitivamente uno de los factores clave para el éxito alcanzado por la autoridad en la implementación de la intercambiabilidad en Chile, se debe entre otros a la apertura con la industria lo cual se evidencia en minutas de reuniones sostenidas a fin de aclarar aspectos sobre el PR. Durante estas reuniones, la autoridad estableció que de preferencia debe reconocerse el producto listado por la autoridad sanitaria que se comercialice en el país. En casos que el producto original no se comercialice o frente a la falta de un PR local, el producto debe conseguirse en una jurisdicción que cuente con el PR. Esta situación se plantea compleja especialmente si el producto tiene algún control para el expendio. Asimismo, el ISP emplea un árbol de decisión que facilita la búsqueda de alternativas cuando es difícil encontrar un PR que satisfaga las condiciones de un referente, basado en el árbol de decisión de un documento OMS.¹⁸

¹⁷ <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2024/06/Reconocimiento-EQT-productos-de-AVS-1-01-2023-SECBIN.pdf> [Última revisión 13 de agosto del 2024]

¹⁸ [MINUTA-SEGUNDA-MESA-REDONDA-jun21-1.pdf \(ispch.gob.cl\)](#) [Última revisión 13 de agosto del 2024]

Subsecuentemente, la autoridad emite la “Guía técnica de criterios para la selección y propuesta de productos de referencia para estudios de Bioequivalencia” aprobada mediante RM 01654 (05/04/23), donde se definen los siguientes criterios¹⁹:

- El PR debe contar con un expediente completo de investigación y desarrollo, y eficacia y seguridad demostrada a través de todas las etapas de desarrollo de un producto farmacéutico. Es conocido como el innovador del mercado.
- Es posible que no sea fácil de obtener o que ya no estén disponibles en el mercado, por eso definen una metodología estandarizada para seleccionar e incorporar al listado los productos que serán usados como referencia, basados en los criterios de OMS serie N° 992,2015. Anexo 8.
- Metodología: se iniciará la búsqueda de PR para principio activo y forma de liberación de acuerdo con el siguiente orden:
 - a) Cuando el innovador cuente con RS vigente y se encuentre disponible en el país.
 - b) Cuando el innovador no se encuentre registrado en Chile, o esté suspendido y/o no disponible, se seleccionará un producto que haya demostrado ser equivalente terapéutico (EQT) en el país, aplicando el siguiente orden en caso el innovador volviera a estar disponible:

¹⁹ [1645.pdf \(ispch.cl\)](#) [Última revisión 13 de agosto del 2024]

- Lugar de fabricación, se preferirá EQT vigente y disponible en el país de fabricación nacional por sobre EQT de fabricación extranjera.
 - Demostrar EQT para programa de precalificación de OMS.
 - Estudio con el que demostró EQT.
 - Disponibilidad de las distintas potencias del mismo fabricante.
 - Producto con mayor antigüedad desde que se otorgó condición de EQT.
- c) En caso de que el innovador no esté disponible con RS vigente y disponibilidad en el país, se debe realizar verificación de la disponibilidad del referente en autoridades de alta vigilancia sanitaria o por la OMS.
- d) Cuando no se pueda proponer un referente, se debe verificar si los productos que no cuentan con referente pueden aplicar al criterio de productos maduros no nuevos los cuales seguirán regulación para tal fin (DE 65/19)

- **Listado actual**

Al 22 de abril del 2024, Chile cuenta con un listado de 822 IFAs de liberación inmediata y 175 IFAs de liberación modificada con exigencia de demostrar su intercambiabilidad. De estos, 588 y 96, respectivamente, tienen plazos vencidos para demostrar su intercambiabilidad. Esta información está disponible en

el siguiente enlace [Instituto de Salud Pública de Chile \(ispch.gob.cl\)](http://ispch.gob.cl) sobre Fármacos y Cronograma de Exigencia para la demostración de Bioequivalencia.

Inicio > Agencia Nacional de Medicamentos > Bioequivalencia > Fármacos y Cronograma de Exigencia para la demostración de Bioequivalencia

Fármacos y Cronograma de Exigencia para la demostración de Bioequivalencia

- Fármacos de Liberación Convencional
- Fármacos de Liberación Modificada

Figura No. 10

En este listado, actualizado periódicamente por la autoridad, se incluye el plazo para los productos multifuentes de demostrar la intercambiabilidad, así como los PR que deben ser usados en los estudios de intercambiabilidad, incluyendo la marca y el titular del registro sanitario. Es importante señalar que la autoridad define el PR.²⁰ La Figura No. 11 muestra un extracto de los primeros IFAs del listado de Chile:



plazo	Principios activos en exigencia	Productos comparadores	Titular
Plazo vencido	ABACAVIR	ZIAGEN	GLAXOSMITHKLINE
Plazo vencido	ABACAVIR/LAMIVUDINA	KIVEXA 600/300 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	GLAXOSMITHKLINE CHILE FARMACÉUTICA LTDA.
Plazo vencido	ABACAVIR/DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINA	TRIUMEQ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	GLAXOSMITHKLINE CHILE FARMACÉUTICA LTDA.
Plazo vencido	ABIRATERONA	ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 MG	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
Plazo vencido	ABIRATERONA	ZYTIGA COMPRIMIDOS 500 MG	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
Plazo vencido	ACENOCUMAROL	NEO-SINTROM	NOVARTIS

Figura No.11

²⁰ [Listado de referentes actualización 22-04-24.xlsx \(ispch.gob.cl\)](#) [Última revisión 13 de agosto del 2024]

Sin embargo, este listado debe ser revisado en conjunto con la información disponible en el Sistema de consulta de productos registrados²¹ que es actualizada con frecuencia por el ISP e identifica si los PR consignados en el listado de la Figura No.11 cuentan con registro sanitario vigente o no:

Sistema de Consulta de PRODUCTOS REGISTRADOS
(Medicamentos, cosméticos, plaguicidas, desinfectantes y sanitizantes)

Tipo de Búsqueda:
 Nombre Producto Principio Activo Empresa(Titular) Número de Registro Equivalencia Terapéutica Condición de Venta Control Legal

Principio Activo:

Equivalencia Terapéutica o Biosimilar:

Estado:

Exportar tabla de registros encontrados, en formato Excel (xls)

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa	Principio Activo	Control Legal
F-10557/21	DIFLUCAN CÁPSULAS 150 mg (FLUCONAZOL)	1990-05-08	PFIZER CHILE S.A.	FLUCONAZOL	
F-10558/21	DIFLUCAN CÁPSULAS 200 mg (FLUCONAZOL)	1991-05-14	PFIZER CHILE S.A.	FLUCONAZOL	
F-10556/21	DIFLUCAN CÁPSULAS 50 mg (FLUCONAZOL)	1990-05-08	PFIZER CHILE S.A.	FLUCONAZOL	

Instituto de Salud Pública de Chile
 Av. Marathon 1000
 Ñuñoa, Santiago
 Casilla 48 Correo 21
 Código Postal 7780050

Contacto con OIRS
 Oficina de Informaciones, Reclamos y Sugerencias

Figura N°12

La búsqueda de información se realizó en el mes de junio del 2024. Para los principios activos para los cuales se venció el plazo de adecuación, se utilizó la información publicada por la autoridad el listado de Fármacos y Cronograma de Exigencia para la demostración de Bioequivalencia²² identificando si el producto del PNUME corresponde a producto de liberación modificada o convencional en el listado mencionado.

²¹ [Consulta Productos Registrados \(ispch.gob.cl\)](https://ispch.gob.cl) [Última revisión 13 de agosto del 2024]

²² [Listado de referentes actualización 22-04-24.xlsx \(ispch.gob.cl\)](https://ispch.gob.cl) [Última revisión 13 de agosto del 2024]

Actualmente, en la sección de Consultas de productos registrados de la página web de la autoridad, se puede fácilmente identificar los productos definidos como referentes, la cual es actualizada diariamente de acuerdo con el estado del registro sanitario. Así también puede verificarse qué productos ya han demostrado intercambiabilidad por principio activo.²³

Los PR deben contar con la siguiente información:

- Número de Registro sanitario
- Estado del registro (vigente, no vigente, vigente con suspensión voluntaria)
- Nombre de marca del producto
- Principio activo
- Titular del registro sanitario

- Comparación de datos

²³ [Consulta Productos Registrados \(ispch.gob.cl\)](https://ispch.gob.cl) [Última revisión 13 de agosto del 2024]

En el presente trabajo de investigación, se realizó la comparación de los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME, designados por Digemid vs ISP y encontramos las siguientes similitudes y diferencias:

- **El 8% de los IFAs de los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME no tienen asignados PR en Chile.**

Esto indica que la autoridad de Chile tiene una gran lista de PR definidos para permitir a los titulares de los registros de medicamentos puedan cumplir con sus estudios de intercambiabilidad.

- **El 23% (31) coincide en marca, titular y país fabricante con los definidos por DIGEMID. Y de estos últimos, 13 PR no cuentan con registro sanitario en el Perú.**

El 69% de los PR definidos por el ISP no coinciden en marca, titular y país fabricante que los definidos por Digemid

Adicional, del total de PR designados en Chile para los IFAs de la Base de datos sólidos orales PNUME, el 20% no cuenta con registro sanitario vigente en Chile.

Para estos productos, la autoridad designa PR autorizados en el extranjero, sólo definiendo marca y titular del registro, permitiendo que los estudios realizados en el extranjero con estos PR puedan ser aceptados por la autoridad.

Asimismo, es importante señalar que, para los PR inicialmente definidos por el ISP, que ya no se encuentran autorizados en Chile y de acuerdo con los criterios de selección de PR, la autoridad designa como PR a los productos que han demostrado intercambiabilidad y que se encuentren autorizados en Chile. Es así que, los países fabricantes que representan el 55,2% del total de los países de fabricación de los PR designados en Chile para los IFAs de la Base de sólidos orales PNUME son: Chile (25), Alemania (12), Italia (11), Brasil (10), México (8) y Francia (8).

Esta baja similitud entre los PR de Chile y Perú sugiere que los productos que han demostrado intercambiabilidad en Chile, si desean solicitar registro sanitario en Perú y ser reconocidos como intercambiables, deberán realizar nuevos estudios de intercambiabilidad conforme al PR definido por Perú. Esto representa una barrera que podría limitar la disponibilidad de un mayor número de productos intercambiables en el país.

La Tabla No 4 corresponde a los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME que sí cuentan con PR asignado en Chile y coinciden en marca, titular y país fabricante.

MEDICAMENTO				PRODUCTO REFERENCIA PERU		
IFA	CONCENTRACION	FORMA FARMACÉUTICA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	NOMBRE	Nº R.S. PERU	TITULAR DEL R.S.
WARFARINA	5MG	TABLETA	ORAL	CUOMADINE		BRISTOL MYERS SQUIBB
VALPROATO SODICO	500MG	TABLETA LIBERACION PROLONGADA	ORAL	VALPAKINE		SANOFI AVENTIS DEL PERU SA
LEVETIRACETAM	500MG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	KEPPRA		GLAXOSMITHKLINE PERU SA
LEVETIRACETAM	1000MG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	KEPPRA		GLAXOSMITHKLINE PERU SA
MICOFENOLATO SODICO	250MG	TABLETA RECUBIERTA	ORAL	CELLCEPT		ROCHE
AZATIOPRINA	50MG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	IMUREX		ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
METFORMINA	850mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	GLUCOPHAGE	EE05901	MERCK PERUANA S.A.
RISPERIDONA	2mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	RISPERDAL	EE02407	JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.
PARACETAMOL	500mg	TABLETA	ORAL	PANADOL	EE04516	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A.
NIMODIPINO	30mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	NDMOTOP		BAYER VITAL GMBH
ATORVASTATINA (CALCICA TRIHIDRATO)	40mg	TABLETA RECUBIERTA	ORAL	LIPITOR	EE07541	DROGUERIA PFIZER S.A.
ATORVASTATINA (CALCICA TRIHIDRATO)	20mg	TABLETA RECUBIERTA	ORAL	LIPITOR	EE04189	DROGUERIA PFIZER S.A.
BISOPROLOL FUMARATO	5mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELICULA	ORAL	CONCOR O CONCOR COR		MERCK HEALTHCARE GERMANY GMBH
TEMOZOLOMIDA	100mg	CAPSULA	ORAL	TEMODAL		MERCK SHARP & DOHME B.V.
TEMOZOLOMIDA	250mg	CAPSULA	ORAL	TEMODAL		MERCK SHARP & DOHME B.V.
CEFALEXINA MONOHIDRATO	500mg	CAPSULA	ORAL	KEFLEX		PRAGMA PHARMACEUTICALS LLC
FLUCONAZOL	150mg	CAPSULA	ORAL	DIFLUCAN	EE06464	DROGUERIA PFIZER S.A.
NIFEDIPINO	30mg	TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA	ORAL	ADALAT ORO		BAYER
BICALUTAMIDA	50mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	CASODEX	EE03156	ASTRAZENECA PERU S.A.
AMOXICILINA (TRIHIDRATO) + ACIDO CLAVULANICO	500mg + 125mg	TABLETA RECUBIERTA	ORAL	AUGMENTIN	EE02800	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A.
CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO)	75mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	PLAVIX	EE01942	SANOFI-AVENTIS DEL PERU S.A.
BESILATO DE ANLODIPINO	10mg	TABLETA	ORAL	NORVASC	EE08802	PFIZER S.A.
ERLOTINIB (CLORHIDRATO)	150mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	TARCEVA	EE00246	ROCHE FARMA (PERU) S.A.
LEFLUNOMIDA	20mg	TABLETA RECUBIERTA	ORAL	ARAVA	EE07631	SANOFI-AVENTIS DEL PERU S.A.
AMLODIPINO (COMO BESILATO)	5mg	TABLETA	ORAL	NORVASC	EE08801	PFIZER S.A.
ATORVASTATINA (CALCICA TRIHIDRATO)	10mg	TABLETA RECUBIERTA	ORAL	LIPITOR	EE04188	DROGUERIA PFIZER S.A.
ESTRADIOL VALERATO	1mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	PROGYNOVA		BAYER HISPANIA S.L.
GLICLAZIDA	60mg	COMPRIMIDO DE LIBERACION MODIFICADA	ORAL	DIAMICRON MR	EE02351	LABORATORIOS SERVIER PERU S.A.C.
CABERGOLINA	0.5mg	TABLETA	ORAL	DOSTINEX	EE05404	PFIZER S.A.
SUNITINIB (como sunitinib malato)	25mg	CAPSULA	ORAL	SUTENT	EE04377	Drogueria PFIZER S.A.
Ciclosporina	25mg	CAPSULA BLANDA	ORAL	SANDIMMUN NEO	EE09689	NOVARTIS BIOSCIENCIAS PERU S.A.

Tabla N°4

- Se ha identificado que el 52% de los PR designados por el ISP y Digemid cuentan con la misma marca y el 77% tiene el mismo titular del registro.

Estas diferencias podrían atribuirse a las regulaciones locales en ambos países del registro de marcas y de cambios de titulares de registro localmente o a través de un tercero autorizado

Este hallazgo resalta una oportunidad para mejorar el acceso a medicamentos que han demostrado la intercambiabilidad en Chile con el mismo referente definido por Perú, con lo cual de existir algún reconocimiento se podría acelerar la cantidad de medicamentos intercambiables en el país, impulsando la colaboración bilateral entre ambos países en el sector farmacéutico, fomentando acuerdos que faciliten el intercambio comercial y la armonización regulatoria.

c) Colombia

- Antecedentes de la selección de PR

En el Decreto Número 677 del 26 de abril de 1995, que regula el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, y el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico, se estipula en el artículo 22, literal ñ, como requisito para solicitar la evaluación de un medicamento, la presentación de los resultados de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para los productos definidos por el Invima, previo concepto de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, y de conformidad con los parámetros que éste establezca.

Con la Resolución número 1400 del 24 de Agosto 2001 se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que hace referencia el Decreto 677 de 1995 con el fin de cubrir los aspectos relacionados al diseño y evaluación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos, incluyendo además (i) definiciones de términos técnicos, criterios a considerar para la exigencia o no exigencia de la evaluación de la biodisponibilidad, (ii) criterios a cumplir para la ejecución de ensayos de disolución en reemplazo de los estudios de biodisponibilidad, (iii) criterios que definen la aplicación de solo estudios de equivalencia in vitro, (iv) pautas y contenido de estudios de bioequivalencia y/o biodisponibilidad, y aparece por primera vez en la norma el

concepto de medicamentos de prueba y de referencia; entre otras consideraciones técnicas incluyendo información del tratamiento de datos de los estudios realizados.

La Resolución No. 1890 del 19 de noviembre 2001 modificó la Resolución 1400 del 2001 precisando la forma de revisión y aprobación de los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia que incluye el pronunciamiento de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.

Es en marzo del 2014 que se publicó la lista inicial de quince moléculas obligatorias y por ende los medicamentos que las contienen deben presentar obligatoriamente estudios de bioequivalencia.

La lista contiene la siguiente información:

Ingrediente farmacéutico activo (IFA)

Producto comparador de referencia detallando:

- nombre comercial
- concentración
- forma farmacéutica
- laboratorio
- país del fabricante

En junio del 2014 se publicó la Circular 600-5724-14 con la lista de quince moléculas obligatorias, conteniendo información que complementa la publicada en marzo del 2014 indicando para cada PR, el nombre comercial, concentración, forma farmacéutica y laboratorio fabricante.

En agosto del 2014 con Decreto Número 1505-2014 se designó a la Comisión Revisora del INVIMA como responsable de la aprobación de los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Mediante Acta No.10 del 2015, se publicó la segunda lista de moléculas para exigencia de estudios de bioequivalencia, ampliando a 38 las moléculas obligatorias, y para el PR se indicó el nombre del medicamento y el nombre del laboratorio fabricante sin incluir el país de fabricación.

Es hasta el año 2016 que el Ministerio de Salud y Protección Social publicó la Resolución Número 1124 de abril del 2016 que continúa vigente a la fecha y es el documento principal que norma los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad en Colombia. Esta resolución establece (i) la Guía con los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad (Bd) y Bioequivalencia (Be) de medicamentos, (ii) define el listado de medicamentos (obligatorios estudios

BD y BE) y (iii) establece las condiciones de las instituciones que los realicen. Esta resolución se elaboró tomando como base el documento de la OMS 2015: “Guía con recomendaciones para medicamentos multifuentes (genéricos) anexo 7 informe 40”.

La Resolución Número 1124 de abril 2016 contiene tres anexos técnicos de importancia:

Anexo Técnico 1: Guía De Biodisponibilidad (Bd) y Bioequivalencia (Be) de Productos Farmacéuticos.

Anexo Técnico 2: Contiene el tercer listado de medicamentos ampliando a 90 IFAs que deben presentar estudios de bioequivalencia y sus respectivos PR indicando el nombre comercial y su fabricante. No incluye país de fabricación.

Anexo Técnico 3: Buenas Prácticas de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Con la Circular No. 1000-113-18 de setiembre del 2018 se comunicó la conclusión de mesa de trabajo y en su Anexo 2 presentó un árbol de decisiones con criterios para la selección del PR:

ANEXO 2: Selección producto de referencia

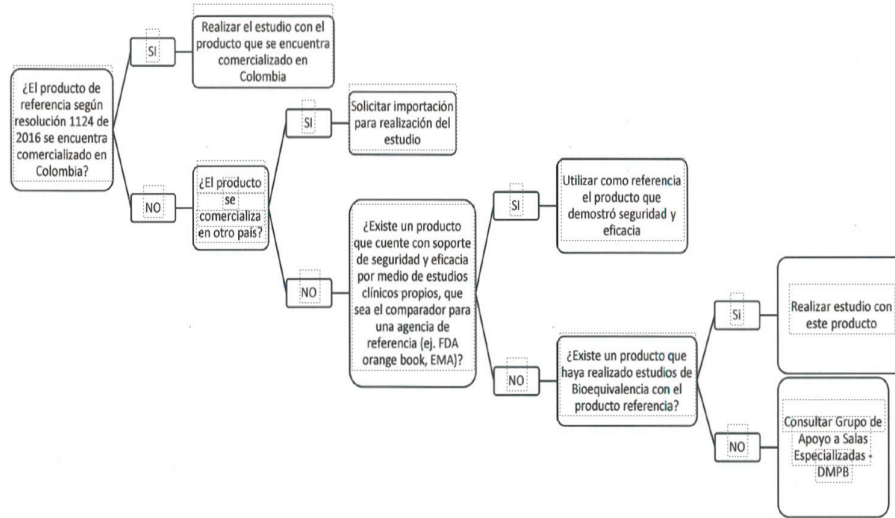


Figura No. 13

- **Listado actual**

En abril del 2022, mediante Número 662 se estableció que el INVIMA publicará mínimo, en el mes de diciembre de cada año, o antes si a ello hubiere lugar, la actualización del listado de medicamentos obligatorios que deben presentar estudios de BE con sus correspondientes PR. Es así que el último listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de BE con sus respectivos PR es el publicado en marzo del 2024 definiendo 115 moléculas obligatorias y detallando la siguiente información:

- IFA
- Nombre del producto de referencia

- Nombre del fabricante
- Número de la Resolución de aprobación del PR y/o número del acta de la Comisión Revisora
- Fecha de publicación de ambos documentos


La Figura No. 13 muestra un extracto de los primeros IFAs del listado de Colombia:

INVIMA Te Acompaña		AGENCIA NACIONAL DE REFERENCIA REGIONAL			
DIRECCION DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS					
FUNCIÓN REGULADORA		PUBLICACIÓN			FECHA ACTUALIZACIÓN
Registros Sanitarios - Seguridad y Eficacia		Listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia.			Marzo de 2024
<p>Nota 1: El INVIMA, previo concepto de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, actualizará de forma gradual el listado de medicamentos que deben presentar estudios de Bioequivalencia (BE) y comparadores de referencia dispuestos en el anexo técnico No. 2 de la Resolución 1124 de 2016 (Artículo 4 de la Resolución 662 de 2022).</p> <p>Nota 2: La presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) para los nuevos medicamentos incluidos en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, será exigible a partir de la publicación del listado para los trámites de Registro sanitario Nuevo o Modificaciones que afecten la farmacocinética del producto presentados con posterioridad a la inclusión y para aquellos que estén en curso (Artículo 4 de la Resolución 662 de 2022).</p>					
No.	IFA (Ingrediente farmacéutico activo)	Producto comparador de referencia		Resolución /Acta	Fecha de publicación
		Nombre comercial	Fabricante		
1	Ácido valproico	Valcote Depakene	Abbott	Resolución 1124 de 2016	5/04/2016
2	Abiraterona	Zytiga	Janssen Cilag	Resolución 1124 de 2016	5/04/2016
3	Alprazolam	Xanax	Pfizer	Resolución 1124 de 2016	5/04/2016
4	Amiodarona	Cordarone	Sanofi Aventis	Resolución 1124 de 2016	5/04/2016
5	Anastrozol	Arimidex	Astrazeneca	Resolución 1124 de 2016	5/04/2016
6	Apixabán	Eliquis	Bristol Myers Squibb	Resolución 1124 de 2016	5/04/2016
7	Atenolol	Temormin	Astrazeneca	Resolución 1124 de 2016	5/04/2016

Figura No. 14

Es importante señalar que el INVIMA no incluye en su lista de medicamentos para los cuales es obligatoria la presentación de estudios de BE, la información del país fabricante del PR. Por lo tanto, para obtener esta información,

es necesario revisar la lista de medicamentos que cuentan con estudios de BE y examinar individualmente las actas incluidas en la lista mencionada²⁴.



FUNCIÓN REGULADORA		PUBLICACIÓN		FECHA DE ACTUALIZACIÓN				
Registros Sanitarios - Seguridad y Eficacia		Listado de medicamentos que cuentan con estudios de bioequivalencia evaluados por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, aprobados desde abril de 2014 hasta marzo 2024		Marzo de 2024				
No.	Nombre del producto	Ingrediente farmacéutico activo	Forma farmacéutica	Exposición	Resolución	Acta No. / año	Nombre Titular	Nombre Fabricante
1	Acetato de abiraterona 250 mg	Acetato de abiraterona 250 mg	Tableta	20116019	2016130306 / 2017073843	03 de 2017 SEM Segunda parte	Dr. Reddy's Laboratorios S.A.S.	Dr. Reddy's Laboratorios Limited, India
2	Acetato de Abiraterona 250 mg tabletas	Acetato de Abiraterona 250 mg tabletas	Tableta	20120942	2016182307 / 2018114870	38 de 2018 SEM	Sun Pharmaceutical Industries Limited	Sun Pharmaceutical Industries Limited, India
3	Zyvalif	Abiraterona 250mg	Tableta	20115120	2018100831 / 20181182407	09 de 2018 SEM	Laboratorios LKM S.A. Argentina	Laboratorios LKM S.A. Argentina
4	Abirax	Abiraterona 250mg	Tableta	20128309	2017077200 / 20181100009 / 2018112408 / 20181210060 / 2019154838 / 20191071660 / 2019189167	17 de 2019 SEM	Laboratorios Legend S.A.	Synton Hispania, S.L., España
5	Abirax 250 mg	Abiraterona 250mg	Tableta	20148426	20181148337 / 201811243470	05 de 2019 SEM 07 de 2019 SEM	MSK Laboratorios Private Limited	MSK Laboratorios Private Limited, India
6	Abiraterona Acetato 250 mg tabletas	Acetato de abiraterona 250mg	Tableta	20146583	20181119679 / 2019100483	05 de 2020 SEM	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited, India	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Limited, India

Figura No.15

El listado de la Figura No14 contiene también información sobre PR que ya no se encuentran autorizados en Colombia. Por ello, el dato actualizado del PR se obtiene de las actas consignadas en el Listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de BE (Figura No15).²⁵

Actas Sala especializada de Medicamentos	
^ 2024	
<ul style="list-style-type: none"> Acta No. 07 de 2024 SEM Fecha de publicación: 18/06/2024 Acta No. 06 de 2024 SEM Fecha de publicación: 22/05/2024 Acta No. 05 de 2024 SEM Fecha de publicación: 08/05/2024 	

Figura No. 16

24 <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/Bioequivalencia/Establecimientos/Listado%20de%20Medicamentos%20con%20aprobaci%C3%B3n%20de%20estudios%20de%20Bioequivalencia%20marzo%202024.pdf> [Última revisión 12 de agosto 2024]

25 <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/sala-especializada-de-medicamentos-de> [Última revisión 12 de agosto 2024]

De la revisión de las actas de la sala especializada de medicamentos se evidencia que el INVIMA actualiza PR con registro sanitario en Colombia para los estudios de BE o intercambiabilidad cuando el PR designado en primera instancia no cuenta con registro sanitario en Colombia.

El INVIMA también publica en su sitio web oficial el Listado de medicamentos que cuentan con estudios de BE evaluados por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, aprobados desde abril de 2014 hasta marzo 2024, siendo esta la última lista publicada y vigente a la fecha y que contiene información de los medicamentos con moléculas obligatorias y también medicamentos aprobados en intercambiabilidad con moléculas no obligatorias totalizando 388 medicamentos intercambiables.

Se observa que, a diferencia de DIGEMID, el INVIMA no incluye la información del país de fabricación del PR en el listado de medicamentos que deben presentar estudios de BE con sus PR.


		AGENCIA NACIONAL DE REFERENCIA REGIONAL DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS						
FUNCIÓN REGULADORA		PUBLICACIÓN					FECHA DE ACTUALIZACIÓN	
Registros Sanitarios - Seguridad y Eficacia		Listado de medicamentos que cuentan con estudios de bioequivalencia evaluados por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, aprobados desde abril de 2014 hasta marzo 2024					Marzo de 2024	
No.	Nombre del producto	Ingrediente farmacéutico activo	Forma farmacéutica	Expediente	Radicado	Acta No. / año	Nombre Titular	Nombre Fabricante
1	Acetato de abiraterona tabletas 250 mg	Acetato de abiraterona 250 mg	Tableta	20116619	2016138306 / 2017073843	03 de 2017 SEM Segunda parte	Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.	Dr. Reddy's Laboratories Limited, India
2	Acetato de Abiraterona 250 mg tabletas	Acetato de Abiraterona 250 mg tabletas	Tableta	20120942	2016183297 / 20181146770	38 de 2018 SEM	Sun Pharmaceutical Industries Limited	Sun Pharmaceutical Industries Limited, India
3	Zyvalta®	Abiraterona 250mg	Tableta	20115120	20181008351 / 20181182407	09 de 2019 SEM	Laboratorio LKM S.A. Argentina	Laboratorio LKM S.A. Argentina
4	Abirax	Abiraterona 250mg	Tableta	20128309	201707260 / 20181108099/ 20181170269/ 20181219980/ 20191048338/ 20191071646/	17 de 2019 SEM	Laboratorio Legrand S.A.	Synthon Hispania, S.L., España

Figura N° 17

- **Comparación de datos**

Para el presente trabajo de investigación se efectuó una búsqueda tomando como fuente de información la página web oficial del INVIMA, revisando y comparando los PR designados por INVIMA con los PR definidos por Digemid en la Base de datos sólidos orales PNUME.

De la comparación de los PR, encontramos las siguientes similitudes y diferencias:

- **El 67% (98) de los IFAs de los PR de la Base de datos de sólidos orales PNUME no tienen asignados PR en Colombia.**

Esto sugiere que se tratan de medicamentos de poco uso en la práctica médica y por ende de bajo interés comercial en Colombia.

Adicionalmente, es importante resaltar que el enfoque de INVIMA está orientado a la intercambiabilidad de medicamentos de uso en tratamientos de mayor complejidad.

- **El 13% coinciden con la misma marca, titular, fabricante y país de fabricación con los designados por DIGEMID.**

El 20% de los PR designados por INVIMA no coinciden en Marca, Titular y país fabricante con los designados por Digemid

Del 33% PR designados por INVIMA para los IFAs de la Base de datos sólidos orales PNUME, solo el 23% (11) no cuenta con registro sanitario vigente en Colombia y no se evidencia la selección de un PR actualizado.

Las actualizaciones que se realizan responderían a la solicitud de las empresas para llevar a cabo estudios de intercambiabilidad, con el objeto de identificar un PR que tenga un registro sanitario vigente en Colombia

- **El 77% (37) de los PR designados por INVIMA para la Base de datos sólidos orales de PNUME cuentan con registro sanitario vigente**
Del 77% de los PR designados por INVIMA, se verifica que el 86% coincide en marca y el 78% coincide en titular de la autorización sanitaria en Colombia y Perú.

La cantidad de productos de referencia designados por INVIMA con los productos de referencia designados por DIGEMID no es grande lo cual podría sugerir diferentes enfoques en las políticas de salud de Colombia y Perú y a la vez una oportunidad de profundizar en este tema buscando oportunidades de sinergia.

La siguiente tabla corresponde a los PR de la Base de datos sólidos orales PNUME que cuentan con PR asignado en Colombia y coinciden en marca, titular y país fabricante:

PRODUCTO QUE SOLICITA REFERENCIA				PRODUCTO DE REFERENCIA			
IFA	CONCENTRACION	FORMA FARMACÉUTICA	VIA ADM	NOMBRE	N° R.S.Peru	TITULAR DEL R.S.	PAIS FABRICANTE
LAMIVUDINA	150MG	TABLETA	ORAL	EPVIR		GLAXOSMITHKLINE PERU SA	RENO UNDO
LEVETRACETAM	500MG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	KEPPRA	EE03399	GLAXOSMITHKLINE PERU SA	BELGICA
LEVETRACETAM	1000MG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	KEPPRA	EE03439	GLAXOSMITHKLINE PERU SA	BELGICA
TACROLIMUS	1MG	CAPSULA	ORAL	PROGRAF		ASTELLAS PHARMA US INC	IRLANDA
TACROLIMUS	5MG	CAPSULA	ORAL	PROGRAF		ASTELLAS PHARMA US INC	IRLANDA
LEVOTROXINA SODICA	100MG	TABLETA	ORAL	EUTROX	EE11688	MERCK SHARP DOHME	ALEMANIA
LEVOTROXINA SODICA	50MG	TABLETA	ORAL	EUTROX	EE11798	MERCK SHARP DOHME	ALEMANIA
LEVOTROXINA SODICA	75MG	TABLETA	ORAL	EUTROX	EE11687	MERCK SHARP DOHME	ALEMANIA
AZATIOPRINA	50MG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	IMUREX		ASPEN PHARMA TRADING LIMITED	ALEMANIA
METFORMINA	850mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	GLUCOPHAGE		MERCK PERUANA S.A.	FRANCIA
CAPECITABINA	500mg	COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	ORAL	XELODA	EE09951	ROCHE REGISTRATION GMBH	ALEMANIA
TEMOZOLOMDA	100mg	CAPSULA	ORAL	TEMODAL		MERCK SHARP & DOHME B.V.	BELGICA
TEMOZOLOMDA	250mg	CAPSULA	ORAL	TEMODAL		MERCK SHARP & DOHME B.V.	BELGICA
METFORMINA (CLORHIDRATO)	500mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	GLUCOPHAGE	EE05900	MERCK PERUANA S.A.	FRANCIA
BICALUTAMIDA	50mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	CASODEX		ASTRAZENECA PERU S.A.	IRLANDA
ERLOTINIB (CLORHIDRATO)	150mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	ORAL	TARCEVA	EE00246	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	ITALIA/SUIZA
LEFLUNOMIDA	20mg	TABLETA RECUBIERTA	ORAL	ARAVA	EE07631	SANOFI -AVENTIS DEL PERU S.A.	FRANCIA
CIPROTERONA	50mg	COMPRIMIDO	ORAL	ANDROCUR		BAYER B.V.	ALEMANIA
SUNTINIB (como suntinib malato)	25mg	Cápsula	ORAL	SUTENT	EE04377	Droguería PFIZER S.A.	ITALIA
Ciclosporina	25mg	cápsula blanda	ORAL	SANDIMMUN NE	EE09689	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	ALEMANIA

Tabla No.5

- **Se aprecia que el 49% de PR designados por INVIMA para los IFAs de la Base de datos sólidos orales PNUME son de diferente marca, fabricante y país de fabricación.**

Esto obedece a la preferencia de INVIMA en la elección de PR con registro sanitario en Colombia sobre aquellos no registrados en el país favoreciendo el acceso a los productos de referencia y por ende la realización de estudios de intercambiabilidad en el país.

En la figura 18 se presenta de forma gráfica los porcentajes de similitud y/o diferencias encontradas de los PRs definidos por DIGEMID en la Base de datos sólidos orales PNUME comparados con los definidos por COFEPRIS, ISP e INVIMA.

COMPARACIÓN DE PR COFEPRIS, INVIMA, ISP VS DIGEMID

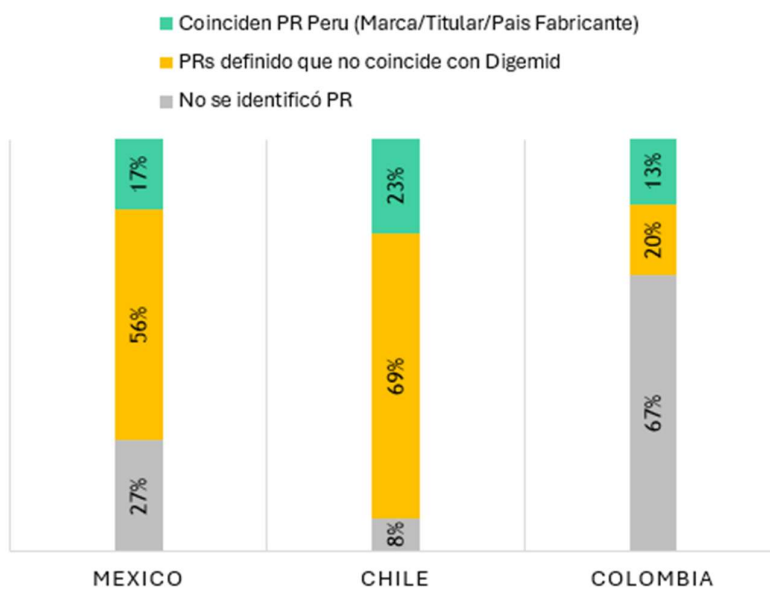


Figura N° 18

d) Comparación de los PRs de los 4 países de Alianza Pacifico: México, Chile, Colombia y Perú

- En base a la información obtenida de PRs de sólidos orales de PNUME para los cuatro países se identifica que el 13% (19/146) de los PRs coinciden en **marca** entre los 4 países: Perú, México, Colombia y Chile.

B	C	D				E		F		G	H			I		J		K
		PRODUCTO QUE SOLICITA REFERENCIA										REFERENCIA PERU						
SOLICITUE	EMPRESA SOLICITAN	IFA	CONCENTRACION	FORMA FARMACÉUT	VÍA AD	NOMBRE	N° R.S. P	TITULAR DEL R.S.	S FABRI									
Obligatoria	MINSA	LAMIVUDINA + ZIDOVU	150MG+300MG	COMPRIMIDO	ORAL	COMBIVIR		GLAXOSMITHKLINE REINO UNID										
Obligatoria	MINSA	LAMOTRIGINA	50MG	TABLETA DISPERSABLE	ORAL	LAMICTAL		GLAXOSMITHKLINE PERU SA										
Obligatoria	MINSA	LEVETIRACETAM	500MG	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	KEPPRA		GLAXOSMITHKLINE BÉLGICA										
Obligatoria	MINSA	LEVETIRACETAM	1000MG	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	KEPPRA		GLAXOSMITHKLINE BÉLGICA										
Obligatoria	MINSA	TACROLIMUS	1MG	CÁPSULA	ORAL	PROGRAF		ASTELLAS PHARMA IRLANDA										
Obligatoria	MINSA	TACROLIMUS	5MG	CÁPSULA	ORAL	PROGRAF		ASTELLAS PHARMA IRLANDA										
Obligatoria	MINSA	LEVOTIROXINA SODICA	100mcg	COMPRIMIDO	ORAL	EUTIROX		MERCK SHARP DOH ALEMANIA										
Obligatoria	MINSA	LEVOTIROXINA SODICA	50mcg	COMPRIMIDO	ORAL	EUTIROX		MERCK SHARP DOH ALEMANIA										
Obligatoria	MINSA	CARBAMAZEPINA	200mg	COMPRIMIDO	ORAL	TEGRETOL		NOVARTIS ITALIA										
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	IMATINIB (COMO MESIL)	100mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	GLIVEC	EE01225	NOVARTIS BIOSCIENCES SUIZA										
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	IMATINIB (COMO MESIL)	400mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	GLIVEC	EE01211	NOVARTIS BIOSCIENCES SUIZA										
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	CAPECITABINA	500mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	XELODA	EE06733	ROCHE REGISTRATH ALEMANIA										
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	TEMZOLOMIDA	100mg	CÁPSULA	ORAL	TEMODAL		MERCK SHARP & DOH BÉLGICA										
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	BICALUTAMIDA	50mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	CASODEX	EE03156	ASTRAZENECA PERU ALEMANIA										
Voluntaria	BIOTOSCANA FARMA DEL	ERLOTINIB (CLORHIDRAT)	150mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	TARCEVA	EE00246 /	ROCHE FARMA (PERU) S.A.										
Voluntaria	CAFERMA S.A.C.	LEFLUNOMIDA	20mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	ARAVA	EE07631	SANOFI-AVENTIS DIFRANCIA										
Voluntaria	INSTITUTO QUIMIOTERAP	BIPERIDENO CLORHIDRAT	2mg	COMPRIMIDO	ORAL	AKINETON		LABORATORIO FARIT ITALIA										
Voluntaria	DISTRIBUIDORA DROGUE	SUNITINIB (como sunitinib)	25mg	CÁPSULA	ORAL	SUTENT	EE04377	PFIZER S.A.										
Voluntaria	MEGA LABS LATAM S.A.	CICLOSPORINA	25mg	CÁPSULA BLANDA	ORAL	SANDIMMUN NE	EE09689	NOVARTIS BIOSCIENCES ALEMANIA										

Tabla No.6

- El 12% (17/146) de los PR coinciden en **Titular** entre los 4 países: Perú, México, Colombia y Chile.

B	C	D				E		F		G	H			I		J		K
		PRODUCTO QUE SOLICITA REFERENCIA										REFERENCIA PERU						
SOLICITUE	EMPRESA SOLICITAN	IFA	CONCENTRACION	FORMA FARMACÉUT	VÍA AD	NOMBRE	N° R.S. P	TITULAR DEL R.S.	PAIS FABRICAN									
Obligatoria	MINSA	LAMIVUDINA	150MG	COMPRIMIDO	ORAL	EPIVIR		GLAXOSMITHKLINE PERU SA	REINO UNIDO									
Obligatoria	MINSA	LAMIVUDINA + ZIDOVU	150MG+300MG	COMPRIMIDO	ORAL	COMBIVIR		GLAXOSMITHKLINE PERU SA	REINO UNIDO									
Obligatoria	MINSA	LAMOTRIGINA	50MG	TABLETA DISPERSABLE	ORAL	LAMICTAL		GLAXOSMITHKLINE	REINO UNIDO/POLON									
Obligatoria	MINSA	LEVOTIROXINA SODICA	100mcg	COMPRIMIDO	ORAL	EUTIROX		MERCK SHARP DOHME	ALEMANIA									
Obligatoria	MINSA	LEVOTIROXINA SODICA	50mcg	COMPRIMIDO	ORAL	EUTIROX		MERCK SHARP DOHME	ALEMANIA									
Obligatoria	MINSA	AZATIOPRINA	50mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	IMUREX		ASPEN PHARMA TRADING	ALEMANIA									
Obligatoria	MINSA	CARBAMAZEPINA	200mg	COMPRIMIDO	ORAL	TEGRETOL		NOVARTIS	ITALIA									
Voluntaria	LABORATORIOS PORTUGU	METFORMINA (CLORHIDRAT)	850mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	GLUCOPHAGE	EE05901	MERCK PERUANA S.A.	FRANCIA									
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	IMATINIB (COMO MESIL)	100mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	GLIVEC	EE01225	NOVARTIS BIOSCIENCES PE	SUIZA									
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	IMATINIB (COMO MESIL)	400mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	GLIVEC	EE01211	NOVARTIS BIOSCIENCES PE	SUIZA									
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	TEMZOLOMIDA	100mg	CÁPSULA	ORAL	TEMODAL		MERCK SHARP & DOHME B	BÉLGICA									
Voluntaria	INSTITUTO QUIMIOTERAP	METFORMINA (CLORHIDRAT)	500mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	GLUCOPHAGE	EE05900	MERCK PERUANA S.A.	FRANCIA									
Voluntaria	EUROFARMA PERU S.A.C.	BICALUTAMIDA	50mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	CASODEX	EE03156	ASTRAZENECA (PERU) S.A.	ALEMANIA									
Voluntaria	BIOTOSCANA FARMA DEL	ERLOTINIB (CLORHIDRAT)	150mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	TARCEVA	EE00246 /	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	ITALIA									
Voluntaria	CAFERMA S.A.C.	LEFLUNOMIDA	20mg	COMPRIMIDO RECUBIERT	ORAL	ARAVA	EE07631	SANOFI-AVENTIS DEL PERU	FRANCIA									
Voluntaria	DISTRIBUIDORA DROGUE	SUNITINIB (como sunitinib)	25mg	CÁPSULA	ORAL	SUTENT	EE04377	PFIZER S.A.	ITALIA									
Voluntaria	MEGA LABS LATAM S.A.	CICLOSPORINA	25mg	CÁPSULA BLANDA	ORAL	SANDIMMUN NE	EE09689	NOVARTIS BIOSCIENCES PE	ALEMANIA									

Tabla No.7

- El bajo nivel de coincidencia en titulares y marcas de los PRs entre los cuatro países podríamos atribuirlo a: (i) diferencia en el dinamismo y tamaño del mercado farmacéutico de cada uno de los países, (ii) diferencia en el grado de implementación y avance de la intercambiabilidad, (iii) bajo nivel de convergencia regulatoria entre los países.

e) OMS: Información complementaria

Como información adicional al presente estudio, dada la relevancia de la OMS como referente para temas sanitarios, se efectuó una revisión de los PR internacional definido por este organismo contrastando esta información con los PR designados por DIGEMID para la Base de datos sólidos orales PNUME con los siguientes hallazgos:

- Del total de la Base de datos sólidos orales PNUME, 62% de estos tiene PR designados por OMS.
- De los PR designados por OMS para la Base de datos sólidos orales PNUME, el 44% indica como procedencia de mercado a país con autoridad reguladora estricta, no precisando un país en específico. Se observa que 23% corresponden a mercados de países considerados por DIGEMID como de alta vigilancia sanitaria y el 33% son mercados de países específicos como por ejemplo Brasil, El Salvador, República Checa, entre otros.
- Del total de PR de la Base de datos sólidos orales PNUME, el 39% de estos coincide con el PR designado como producto de referencia internacional.

IV. CONCLUSIONES

- Se identificó con la data disponible al 8 de abril del 2024, que del total de las 46 solicitudes correspondientes a productos con moléculas obligatorias

y las 1029 solicitudes voluntarias, el 54% (582) corresponde a PR para sólidos orales, de los cuales, sólo el 28% (162) están en PNUME.

Este bajo porcentaje de PR (28%), para medicamentos sólidos orales PNUME podría ser causado por el bajo interés comercial por el bajo precio de los medicamentos de PNUME debido a la competencia de precios para los procesos de venta a entidades de gobierno.

De la Base de datos total, sólo el 34% cuenta con RS vigente en Perú y de la Base de datos sólidos orales PNUME, el 22% corresponde a PR que cuentan con registro sanitario con igual marca y titular que el PR designado por la Digemid, pero diferente país de fabricación. Adicionalmente, el 53% son PR no registrados en Perú o con registro sanitario vencido.

Los principios activos con mayores solicitudes de PR son: Atorvastatina, Ciprofloxacino, Levotiroxina, Levetiracetam, Losartan, Ibuprofeno, Sertralina, Clonazepam, Fenitoína sódica, Prednisona

- En el análisis comparativo de los PR de sólidos orales del PNUME definidos por Digemid con los PR definidos para estos productos por Cofepris, Invima y el ISP, se evidenció que cada autoridad define el PR de acuerdo con su regulación y difícilmente puede identificarse un único PR para los mercados.

Existe un bajo nivel de coincidencia en titulares y marcas de los PRs entre los cuatro países podríamos atribuirlo a:

- Diferencia en el dinamismo y tamaño del mercado farmacéutico de cada uno de los países.
 - Diferencia en el grado de implementación y avance de la intercambiabilidad.
 - Bajo nivel de convergencia regulatoria entre los países.
- Del análisis de la información revisada relacionada al proceso de designación del producto de referencia, así como a la gestión de actualización en los productos de referencia hemos identificado las siguientes buenas prácticas en las agencias reguladoras de México, Colombia y Chile:

- **Preferencia por productos de referencia con registro sanitario local:** La Cofepris (México) y el ISP (Chile) dan preferencia a la designación de productos de referencia que ya cuentan con registro sanitario local. Esta designación permite garantizar un acceso más rápido a los PR, reduciendo significativamente las demoras en la realización de estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad, lo que a su vez acelera el proceso regulatorio.

- **Oportunidad para mejorar el acceso a medicamentos de referencia en Perú:** El alto porcentaje de PR designados en México y Chile para los IFAs en la base de datos de sólidos orales del PNUME representa una oportunidad para Perú. En particular, aprovechar los PR designados en México puede ser beneficioso, considerando que la Cofepris es miembro de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).
- **Aceleración de la intercambiabilidad mediante *Reliance*:** En Chile, la implementación de un proceso de *Reliance*, basado en la verificación de la equivalencia terapéutica otorgada en países de alta vigilancia sanitaria, ha facilitado la evaluación y aprobación de estudios de intercambiabilidad, acelerando su implementación. Este enfoque podría servir como modelo para otros países que buscan mejorar el acceso a medicamentos genéricos.
- **Actualización periódica de listado de productos de referencia:** Cofepris (México), ISP (Chile) e Invima (Colombia) actualizan de forma periódica su relación de productos de referencia incluyendo productos de referencia que cuenten con registro sanitario local. Esta práctica es de gran importancia para garantizar la disponibilidad de producto de referencia ante la carencia del producto de referencia por motivos como la cancelación o vencimiento de su registro sanitario, discontinuación en el mercado por decisión comercial, cambio de fabricante o país de fabricación en las condiciones autorizadas en su registro.

- **Transparencia como principio de las buenas prácticas regulatorias:** El INVIMA destaca por su transparencia, ya que publica en su sitio web oficial las actas de la Sala Especializada de Medicamentos. Estas actas, de acceso libre, contienen observaciones, recomendaciones y conceptos relacionados con las solicitudes presentadas al INVIMA, incluidos los estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad, así como la información sobre el producto de referencia utilizado.
- **Publicación de listas actualizadas de productos de referencia:** Tanto COFEPRIS como el ISP publican regularmente listas actualizadas de productos de referencia, indicando de forma clara la marca y el titular del PR. Esta práctica contribuye a la claridad y accesibilidad de la información.

V. RECOMENDACIONES

- **Fomento del trabajo colaborativo en la Alianza del Pacífico:** Se recomienda impulsar la colaboración entre COFEPRIS, INVIMA, ISP y DIGEMID, buscando sinergias y optimización de recursos. Esto permitirá agilizar los procesos relacionados con la disponibilidad del PR, contribuyendo de manera positiva a la implementación de la intercambiabilidad en los países que aún se encuentran en etapas iniciales de este proceso.

- **Reconocimiento de productos de referencia por agencias miembros del ICH:** Dado que COFEPRIS es miembro de ICH e INVIMA es observador, se sugiere que los PRs definidos por estas agencias regulatorias sean considerados válidos en Perú, conforme a la normativa vigente.

- **Transparencia en la selección de productos de referencia:** Por transparencia, se recomienda la publicación de las solicitudes de DIGEMID a los administrados para evaluar la alternativa de PR distintos al innovador, siempre que se demuestren su seguridad, eficacia y calidad y estén disponibles en Perú.

- **Proceso para PRs con registros sanitarios vigentes:** Para los PRs con registro sanitario vigente en Perú, pero con diferencias en el país de fabricación, aunque mantengan la misma marca y titular designado por DIGEMID, se sugiere establecer un proceso administrativo por el cual DIGEMID solicite la información necesaria a los titulares de estos registros para que puedan ser considerados como PRs, asegurando así su disponibilidad en el mercado local.

- **Elaboración de una guía de designación de PRs:** Se recomienda que la DIGEMID redacte una guía detallada sobre la designación de PRs, utilizando un árbol de decisiones similar al implementado por INVIMA y el ISP, para garantizar un proceso claro y estandarizado.

- **Estrategias para incentivar la solicitud de PRs en sólidos orales de PNUME:** Es fundamental que la autoridad reguladora desarrolle estrategias que incentiven la solicitud de PRs para sólidos orales incluidos en el PNUME.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alianza del Pacífico. (2024). *¿Qué es la Alianza del Pacífico?*
<https://alianzapacifico.net/que-es-la-alianza/>

Becerril-Ruiz, V., Ortiz-Reynoso, M., y Guadalupe, J. (2018). Historia de la regulación de los medicamentos genéricos en México: 1977 a la fecha. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(1), 88-100.

Castillo, E., Julián, F., Coronel, V., Reyes, C., y Salas, R. (2023). Medicamentos intercambiables en Perú. Un estudio de revisión. *Medisur*, 21(3), 675-682.

INVIMA. (2024). *Bioequivalencia*. <https://www.invima.gov.co/productos-vigilados/medicamentos-y-productos-biologicos/bioequivalencia>

Ministerio de Salud. (2024). *Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos*.

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

Ministerio de Salud. (2024a). *Productos de referencia – Solicitudes voluntarias – por empresa solicitante y resolución directoral*.

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/intercambiabilidad-de-medicamentos/productos-de-referencia/>

Organización Mundial de la Salud. (2015). *49th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – TRS, No. 992*.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/176954/9789240693968_eng.pdf?sequence=1

Organización Mundial de la Salud. (2017). *51st report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – TRS, No. 1003*.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/258720/9789241210034_eng.pdf?sequence=1

Organización Mundial de la Salud. (2020, 27 de febrero). *La OMS publica la versión digital de su Lista Modelo de Medicamentos esenciales*. OMS.
<https://www.who.int/es/news/item/27-02-2020-who-launch-e-ml#:~:text=Los%20medicamentos%20esenciales%20son%20los,particulares%20y%20la%20comunidad%20puedan>

Organización Mundial de la Salud. (2023, 26 de julio). *La OMS refrenda una serie de decisiones históricas en materia de salud pública sobre los medicamentos esenciales contra la esclerosis múltiple*. OMS.
<https://www.who.int/es/news/item/26-07-2023-who-endorses-landmark-public-health-decisions-on-essential-medicines-for-multiple-sclerosis>

Organización Mundial de la Salud. (2024, 21 de marzo). *Listo of International Comparator products*.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-TSS-NSP-2024.1>

Organización Mundial de la Salud. (2024). *Essential medicines*. OMS. https://www.who.int/westernpacific/health-topics/essential-medicines#tab=tab_1

Organización Mundial de la Salud. (2024a). *Health products policy and standards*. OMS. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/medicines-policy>

Organización Panamericana de la Salud. (2024). *Calidad de las medicinas*. OPS. <https://www.paho.org/es/temas/control-calidad-medicinas>

Organización Panamericana de la Salud. (2024a). *Salud universal*. OPS. <https://www.paho.org/es/temas/salud-universal>

Resolución Exenta RM N°1645. *Que aprueba la “Guía Técnica de Metodología y Criterios para Selección y Propuesta de Productos de Referencia para Estudios de Bioequivalencia”*. 5 de abril de 2023. Instituto de Salud Pública de Chile.

Resolución Ministerial N°366-2019-MINSA. *Aprueba la relación de productos de referencia que se usarán como comparadores en la realización de los estudios de equivalencia terapéutica*. 17 de abril de 2019. 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 Séptima Disposición Complementaria Final del Reglamento que regula la*

intercambiabilidad de medicamentos. 19 de marzo de 2021. Ministerio de Salud.

Resolución Ministerial N°633-2023-MINSA. 3 de julio de 2023. Ministerio de Salud.

Secretaría de Salud de México. (2023). *Listado actualizado de medicamentos de referencia 2023/02*.

<https://es.scribd.com/document/718038608/LMR-2023-02-actualizaci-n-18-octubre-2023>