

INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL

SUBDIRECCIÓN DE SALUD
DIVISIÓN DE POLÍTICAS Y ESTRATEGIAS DE SALUD
DEPARTAMENTO DE PLANIFICACIÓN ESTRATÉGICA EN SALUD
SECCIÓN REGULACIÓN TÉCNICA EN SALUD



**LINEAMIENTOS PARA LA EVALUACIÓN DEL
REQUISITO DE BIOEQUIVALENCIA (BE) PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS
INTERCAMBIABLES ADQUIRIDOS POR EL ISSS**

(Versión 02-02-2017)

Febrero 2017

Presentación

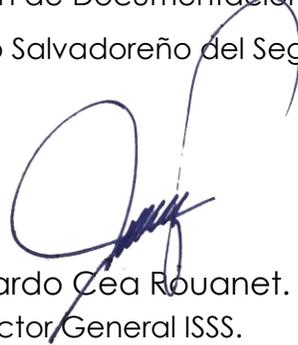


El Instituto Salvadoreño del Seguro Social en su política de modernización y desarrollo institucional ha promovido reformas técnicas y administrativas orientadas al cumplimiento de su misión de proveer servicios de calidad a los derechohabientes.

Con la finalidad de regular la calidad de atención, el Consejo Directivo aprobó la creación de la Sección Regulación Técnica en Salud, según acuerdo #2015-0458.ABR. dependencia responsable de la elaboración y actualización de los documentos técnico-normativos en salud del ISSS.

Este manual es de observancia obligatoria del personal técnico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social responsable de la evaluación, registro y notificación de la documentación de bioequivalencia en los procesos de calificación, así como de la validación del estatus de calificación en los procesos de adquisición de medicamentos

Aplica a los medicamentos multiorigen que requieren demostrar su equivalencia terapéutica y que se sometan al "Proceso de Calificación de Documentación Técnica" o a "los Procesos de Adquisición de Medicamentos" del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ricardo Cea Rouanet", is written over the printed name and title.

Dr. Ricardo Cea Rouanet.
Director General ISSS.



Equipo normativo.

Nombre	Procedencia
Dr. David Jonathan Hernández Somoza.	Jefe Departamento. Planificación Estratégica en Salud.
Dra. Ana Guadalupe Argueta Barahona.	Jefa Sección. Regulación Técnica en Salud.
Dra. Aura Marina Torres Nolasco.	Colaborador Técnico de Salud II. Sección Regulación Técnica en Salud
Lic. Jaime Roberto Castro Aguila.	Colaborador Técnico de Salud I. Sección Regulación Técnica en salud.

Profesionales que participaron en la revisión técnica del Lineamiento.

Nombre	Procedencia
Licda. Anya Jeannette Castillo Martinez.	Área de Documentación Técnica. Depto. Aseguramiento de la Calidad DACABI.
Lic. Carlos José Chávez Gómez.	Área de Documentación Técnica. Depto. Aseguramiento de la Calidad DACABI.
Licda. Mayra Suyapa Galdámez García.	Área de Documentación Técnica. Depto. Aseguramiento de la Calidad DACABI.
Licda. Carmen Elena Iraheta.	Área de Documentación Técnica. Depto. Aseguramiento de la Calidad DACABI.
Licda. Dinora M. Lainez Romero.	Área de Documentación Técnica. Depto. Aseguramiento de la Calidad DACABI.

Contenido.

A.	MARCO LEGAL	1
B.	INTRODUCCIÓN	6
C.	OBJETIVO GENERAL	7
D.	CAMPO DE APLICACIÓN	7
I.	DOCUMENTACIÓN TÉCNICA ESPECÍFICA PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA (LISTA BE)	8
II.	MEDICAMENTOS DE DOSIS CRITICA QUE REQUIEREN DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA (BE*)	10
III.	REQUISITOS PARA LA DOCUMENTACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA.....	11
	DISPOSICIONES GENERALES.	17
	OBSERVANCIA.	17
	VIGENCIA DE LOS LINEAMIENTOS.....	17
	OFICIALIZACIÓN.	18
	GLOSARIO.	19
	BIBLIOGRAFIA	21



A. MARCO LEGAL.

➤ CONSTITUCION DE LA REPÚBLICA DE EL SALVADOR.

Art. 2.- Toda persona tiene derecho a la vida, a la integridad física y moral, a la libertad, a la seguridad, al trabajo, a la propiedad y posesión, y a ser protegida en la conservación y defensa de los mismos.

Se garantiza el derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen.

Art. 65.- La salud de los habitantes de la República constituye un bien público. El Estado y las personas están obligados a velar por su conservación y restablecimiento.

El Estado determinará la política nacional de salud y controlará y supervisará su aplicación.

➤ POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS, 2011

PRIMER COMPONENTE: Acceso.

Líneas de Acción.

1.1.5 Promover el uso de los medicamentos genéricos siempre que cumplan con los estándares de calidad aceptados internacionalmente.

➤ POLITICA DE MEDICAMENTOS DE CENTROAMERICA Y REPÚBLICA DOMINICANA.

2. PROMOVER EL USO DE MEDICAMENTOS GENERICOS.

2.1 Aplicar las líneas de acción y estrategias de cada uno de los componentes: marco legal acceso, disponibilidad y provisión; calidad, seguridad y eficacia; gestión de suministro de medicamentos y uso racional retomados en esta política, para la promoción del uso de medicamentos genéricos.

➤ LEY DE ADQUISICIONES Y CONTRATACIONES DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA (Con reformas 2011)

Actos Preparatorios

Art. 41.- Para efectuar cualquier tipo de contratación, la institución deberá establecer los requerimientos o características mínimas indispensables para el bien, obra o servicio que desea adquirir; así como identificar el perfil de ofertante o contratista que lo proveerá. Dichos instrumentos se denominarán:

a) Términos de referencia: que establecerán las características de los servicios que la institución desea adquirir;

b) Especificaciones técnicas: que establecerán los requisitos que deben reunir las obras o bienes que la Administración Pública solicita;

c) Bases de Licitación: establecerán los criterios legales, financieros y técnicos que deberán cumplir los ofertantes y los bienes, obras y servicios que ofrecen a la Administración Pública.



d) Bases de Concurso: establecerán los criterios a que se refiere el literal anterior para la contratación de consultorías; debiendo la Institución establecer con claridad si la consultoría es para personas naturales, jurídicas, o ambas indistintamente.

Lo establecido en los literales a) y b) de este artículo, podrán utilizarse para la Libre Gestión cuando aplique.

➤ **REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO (RTS) 11.02.01:16. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD.** OSARTEC. NOV.2016

5.3. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE REQUIEREN DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA.

5.3.1. Estudios “in vivo”.

Los productos farmacéuticos administrados por vía oral, con acción sistémica deberán demostrar su bioequivalencia a través de estudios “in vivo”, siempre que reúnan al menos una de las características establecidas en los numerales 5.3.1.1 al 5.3.1.5 de este RTS.

5.3.1.1. Del principio activo la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) elaborará la lista de los principios activos que serán clasificados según el Sistema de Clasificación de Bioequivalencia (SCB) y los criterios de riesgo sanitario.

5.3.1.2. Características

El principio activo presenta:

- a) Estrecho margen terapéutico.
- b) Farmacocinética compleja debido a absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico).
- c) Ventana de absorción a nivel del tubo intestinal, es decir, su absorción en sitio específico.
- d) Eliminación presistémica o metabolismo de primer paso hepático elevado (> 70 %).
- e) El principio activo posee propiedades fisicoquímicas que afectan la solubilidad y absorción del producto, las cuales han sido solo parcialmente corregidas en la formulación del producto.
- f) Inestabilidad físico-química.
- g) Variaciones metaestables del estado sólido, por ejemplo, presencia de polimorfos, solvatos y complejos.
- h) Principios activos de baja solubilidad acuosa.
- i) Vida media mayor a 12 horas.

5.3.1.3. Problemas de biodisponibilidad.

Exista evidencia documentada en la bibliografía internacional de que el principio activo posee problemas de biodisponibilidad, para lo cual se debe considerar a aquellos fármacos de estructura química y formulación similar.

5.3.1.4. Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada.

Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada (prolongada, retardada, entre otros), diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico; y productos diseñados para disolverse en la cavidad oral (Ejemplo: tabletas bucales, sublinguales o masticables).

5.3.1.5. Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas.

Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas, de liberación convencional, diseñados para que las sustancias activas se absorban y distribuyan a nivel sistémico, que contengan un principio activo que no les permita optar a una bioexención.

5.3.1.7. Clasificación de riesgo sanitario.

Adicionalmente a lo establecido en el numeral 5.4.1 la DNM aplicara la siguiente clasificación:

a) Riesgo sanitario alto: probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

b) Riesgo sanitario intermedio: probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

c) Riesgo sanitario bajo: probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

➤ INSTRUCTIVO DE CALIFICACIÓN DE DOCUMENTACION TECNICA DE MEDICAMENTOS.

(Mayo 2016)

1. ASPECTOS GENERALES DEL PROCESO DE CALIFICACIÓN.

1.1. El Instituto dispondrá del proceso de calificación de documentación técnica de medicamentos de manera permanente para todos los potenciales proveedores, dejando



actualizar los requisitos de la Ficha Técnica de Medicamentos (FTM), en el momento en que posean la información pertinente, con el fin de que los productos mantengan el estatus de calificado, así como también, incorporar o someter al proceso nuevos productos para obtener el estatus de calificado.

1.2. Serán considerados en los diferentes procesos de compra que realiza la Unidad de Adquisiciones y Contrataciones Institucional (UACI) y los centros de atención, solo aquellos productos que en la base de datos posean estatus de CALIFICADO.

1.3. La División de Abastecimiento se encargará de coordinar el proceso de Calificación que se describe en el presente instructivo y será la responsable de recibir, evaluar, registrar y notificar a los proveedores el estatus obtenido en la evaluación del expediente entregado.

➤ **RESOLUCIONES ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS)/ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).**

RESOLUCIÓN CE134.R6, CD45/10 ACCESO A LOS MEDICAMENTOS.

1. Instar a los Estados Miembros a que:

b) Formulen políticas de medicamentos genéricos como un medio para aumentar la disponibilidad y la asequibilidad de los medicamentos esenciales, así como asegurar la calidad y la seguridad de los productos mediante la reglamentación eficaz y la promoción del uso racional mediante incentivos dirigidos tanto a los proveedores como a los consumidores.

➤ **NORMAS RELATIVAS A LAS ACTIVIDADES DE CONTROL (NTCI) DEL ISSS.**

Documentación, actualización y divulgación de Políticas y Procedimientos.

Art. 42. El Departamento responsable de la Administración de la Normativa Institucional deberá revisar de forma periódica, la vigencia de dichos documentos o a solicitud del Usuario responsable de su aplicación, a fin de verificar si existen cambios no reportados y efectuar de manera conjunta la actualización correspondiente.

Art.43. Los centros de Atención, Subdirecciones, Unidades, Divisiones, Departamentos y demás dependencias del Instituto, deberán desarrollar sus actividades con base en las funciones y procedimientos establecidos en los manuales de Organización, Manuales de Normas y Procedimientos y otras normas o regulaciones aplicables a cada Dependencia.

Art.44. Será responsabilidad de cada Jefatura, solicitar al área correspondiente, cada vez que sea necesaria, la mejora de los procesos; así como también, la actualización de sus documentos normativos relacionados vigentes.

Art.45. El personal que ejecute los procedimientos, será responsable de informar a la Jefatura inmediata, las inconsistencias en los procesos y/o en los sistemas de información, a fin de que se apliquen las medidas correctivas o preventivas necesarias.

Definición de Políticas y Procedimientos de Autorización y Aprobación

Art. 46. Será responsabilidad de las jefaturas superiores del Instituto, autorizar oportunamente los documentos normativos que sean generados por las dependencias encargadas de su elaboración.

Art.47. Las dependencias responsables de elaborar documentos normativos de aplicación general para el funcionamiento del Instituto, deberán solicitar de acuerdo al ámbito que le corresponda la autorización del nivel superior de conformidad de la estructura organizativa vigente.

Definición de Políticas y Procedimientos sobre Diseño y Uso de Documentos y Registros

Art. 48. Los documentos y registros de uso interno institucional deberán estar en concordancia con los procedimientos definidos a fin de lograr los objetivos de la organización y del control interno.

Art.49. Las revisiones y enmiendas de los documentos de uso oficial, serán permitidas solamente con la aprobación del área responsable de documentar, divulgar y distribuir los instrumentos técnicos administrativos actualizados a los usuarios.

B. INTRODUCCIÓN.

En un contexto global en que los recursos económicos son limitados y las necesidades de atención sanitaria son cada vez mayores, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha recomendado a los países de América Latina, contar con una política de medicamentos genéricos, como estrategia para mejorar el acceso a los medicamentos y hacer un uso eficiente de los recursos.

El ISSS, con el objetivo de mejorar el acceso a medicamentos seguros, eficaces, de calidad y a un menor costo, asumió este desafío, normando la prescripción por nombre genérico de la Denominación Común Internacional (DCI), así como a partir de la implementación de la Ley de Adquisiciones y Contrataciones de la Administración Pública (LACAP) aprobada en el año 2000, se ha venido promoviendo la competencia entre medicamentos genéricos intercambiables, para lo cual se formularon listas de fármacos con requisitos técnicos específicos.

Con el avance de la ciencia de la farmacología clínica y biofarmacia, se requiere un proceso continuo de revisión y actualización de estándares regulatorios internacionalmente aceptados para la selección de los medicamentos que requieren demostrar intercambiabilidad por sus características farmacocinéticas (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica -BCS y Sistema de Liberación del Fármaco-BLF) o riesgo sanitario (Especialmente medicamentos de margen terapéutico estrecho o dosis crítica, farmacocinética no lineal, vida media mayor a 12 horas y alta toxicidad.)

Considerando que las bioexenciones a los estudios de BE in vivo han sido ética y científicamente justificadas y recomendadas para fármacos en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata pertenecientes a la BCS 1 (Alta Solubilidad y Alta Permeabilidad) y BCS 3 (Alta Solubilidad y Baja Permeabilidad) que no son de riesgo sanitario y en donde el producto terminado es de rápida disolución, se ha efectuado un cuidadoso análisis de los casos de fármacos en que la intercambiabilidad puede demostrarse mediante pruebas de disolución in vitro, que son menos costosas y más fáciles de implementar.

También se han revisado las diferentes autoridades reguladoras de referencia que cuentan con un marco regulatorio para la demostración de equivalencia terapéutica científicamente sólida y en términos comparables para reconocer sus evaluaciones.

C. OBJETIVO GENERAL.

Disponer de un documento técnico normativo que estandarice y regule la evaluación del requisito de bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos multiorigen, en los procesos de calificación y adquisición de medicamentos, con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

D. CAMPO DE APLICACIÓN.

Aplica a los medicamentos multiorigen que requieren demostrar su equivalencia terapéutica según ficha técnica y que se sometan al "Proceso de Calificación de Documentación Técnica" o a "Los Procesos de Adquisición de Medicamentos" del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, regulados por la Ley LACAP.

Este manual es de observancia obligatoria del personal técnico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social responsable de la evaluación, registro y notificación de la documentación de bioequivalencia en los procesos de calificación, así como de la validación del estatus de calificación en los procesos de adquisición de medicamentos.

I. DOCUMENTACIÓN TÉCNICA ESPECÍFICA PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA (LISTA BE).

- **MEDICAMENTO INNOVADOR/DE REFERENCIA:** Deberá cumplir con el numeral 2.3.1 DOCUMENTACIÓN TÉCNICA GENERAL, para demostrar que corresponde al producto de referencia establecido en la ficha técnica del ISSS.
- **MEDICAMENTO MULTIORIGEN:** Presentar uno de los siguientes documentos:
 - a) **Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS (CPF)** vigente del producto, emitidos por una autoridad reguladora de referencia: Estados Unidos de América (FDA), Europa (EMA- Procedimiento centralizado y descentralizado), Canadá, Reino Unido, Alemania, Francia, Suiza, Suecia, Dinamarca, Noruega, Austria, España, Italia, Bélgica, Irlanda, Holanda, Australia o Japón, como garante del registro, consumo y utilización del medicamento en el país de fabricación o exportador.
 - b) Para medicamentos comercializados en México o Brasil que para su registro sanitario requieren demostración de bioequivalencia, se aceptará presentar los documentos siguientes:

MÉXICO.

- i) **Estudio realizado en un centro autorizado por la entidad competente de México que demuestre la bioequivalencia del producto** en relación con el producto innovador o de referencia establecido por el ISSS.

El protocolo de investigación de bioequivalencia deberá contar con autorización de COFEPRIS.

Para casos particulares en que COFEPRIS no haya aprobado el protocolo de investigación debido a los periodos de implementación del registro nacional de ensayos clínicos, deberá justificar y documentar tal situación.

- ii) **Certificado de Registro Sanitario y Certificado de Venta Libre** vigentes del producto emitido por COFEPRIS, como garante del registro, consumo y utilización del medicamento en el país de fabricación o exportador.

BRASIL

- i) **Estudio realizado en un centro autorizado por la entidad competente de Brasil que demuestre la bioequivalencia del producto** en relación con el producto innovador o de referencia establecido por el ISSS.

- ii) **Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente** del producto emitido por ANVISA, como garante del registro, consumo y utilización del medicamento en el país de fabricación o exportador.
 - iii) El producto a calificar deberá encontrarse en la **Lista de Medicamentos Genéricos o Similares, vigente** publicada por ANVISA.
- c) Para los medicamentos que han demostrado bioequivalencia mediante un estudio realizado según las normativas emitidas por la autoridad reguladora de un país diferente a los establecidos en el literal a) o b), alternativamente se aceptará presentar los tres documentos siguientes:
- i) **Estudio que demuestre la bioequivalencia del producto** en relación con el producto innovador o de referencia establecido por el ISSS.
 - ii) **Documento de Bioequivalencia¹** donde la Autoridad Sanitaria del país de fabricación, certifique que el producto en cuestión es bioequivalente con el producto de referencia establecido.

En caso que el país de fabricación del producto no cuente con reglamentación de bioequivalencia, se aceptará presentar documento de bioequivalencia emitido por la Autoridad Sanitaria del país donde se efectuó el estudio, siempre y cuando dicho país cuente con reglamentación de bioequivalencia.

- iii) **Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS (CPF) vigente** del producto como garante del registro, consumo y utilización del medicamento en el país de fabricación o exportador.

¹ El documento de bioequivalencia puede tener diferentes denominaciones según la Agencia Reguladora que lo emite (Certificado, disposición, notificación, resolución, etc.) en el que se hace constar que el producto es bioequivalente en relación al producto de referencia establecido.



II. MEDICAMENTOS DE DOSIS CRÍTICA QUE REQUIEREN DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA (BE*).

1. INMUNOSUPRESORES: Ciclosporina A Solución Oral y Cápsula (8060233 y 8060235), Micofenolato de Mofetilo Cápsula (8060240), Tacrolimus Cápsula (8060241 y 8060243), Sirolimus Tableta (8401411), y actualizaciones de otros inmunosupresores que requieran demostración de BE según ficha técnica.

- **MEDICAMENTO INNOVADOR/DE REFERENCIA:** Deberá cumplir con el numeral 2.3.1 DOCUMENTACION TÉCNICA GENERAL, para demostrar que corresponde al producto de referencia establecido en la ficha técnica del ISSS.

- **MEDICAMENTO MULTIORIGEN:** Presentar los siguientes documentos:

a) **Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS (CPF)**, vigentes del producto, emitidos por una autoridad reguladora de referencia: Estados Unidos de América (FDA), Europa (EMA- Procedimiento centralizado y descentralizado), Canadá, Reino Unido, Alemania, Francia, Suiza, Suecia, Dinamarca, Noruega, Austria, España, Italia, Bélgica, Irlanda, Holanda, Australia o Japón.

b) La Institución se reserva el derecho de eximir de presentar los requisitos del literal anterior, a los productos farmacéuticos que requieren comprobar su bioequivalencia basados en la amplia experiencia de uso clínico adquirido a nivel Institucional, con comprobada seguridad y eficacia.

El medicamento candidato a exención (del mismo laboratorio fabricante y del mismo país de origen), debe haberse consumido al menos durante dos años calendario en los últimos cinco años. El oferente o proveedor debe adjuntar **Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS (CPF)** vigente del producto, como garante del registro, consumo y utilización en el país de fabricación o exportador, emitido por la autoridad reguladora de medicamentos del país correspondiente.

2. LEVOTIROXINA SÓDICA 50 MCG Y 100 MCG TABLETA (Códigos 8070306 y 8070308)

a) **MEDICAMENTO DE REFERENCIA:** Deberá cumplir con el numeral 2.3.1 DOCUMENTACIÓN TÉCNICA GENERAL, para demostrar que corresponde a uno de los productos de referencia establecidos en la ficha técnica del ISSS: EUTIROX/MERCK, TIROXMEN/ BERLIN CHEMIE AG o SYNTHROID/KNOLL LLC-ABBOTT.

b) **MEDICAMENTO MULTIORIGEN:** Deberá presentar los siguientes documentos

- **Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS (CPF)** vigente del producto, emitido por una autoridad reguladora de referencia: Estados Unidos de América (FDA), Europa (EMA- Procedimiento centralizado y descentralizado), Canadá, Reino Unido, Alemania, Francia, Suiza, Suecia, Dinamarca, Noruega, Austria, España, Italia, Bélgica, Irlanda, Holanda, Australia o Japón, como garante del registro, consumo y utilización del medicamento en el país de fabricación o exportador.

- Estudio que demuestre la bioequivalencia del producto en relación con el producto innovador o de referencia establecido por el ISSS.



III. REQUISITOS PARA LA DOCUMENTACIÓN DE BIOEQUIVALENCIA.

1. INSTRUCCIONES GENERALES PARA LA PRESENTACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN:

- a) Los estudios y documento de Bioequivalencia deberán presentarse por única vez, a excepción que se hayan realizado cambios en los requisitos técnicos exigibles o las condiciones del producto posteriores al estudio de bioequivalencia presentado, que requieran realizar nuevos estudios.
- b) Todo documento debe presentarse en idioma español o inglés y si está en otro idioma debe adjuntarse la traducción al documento original. En caso de documentos legales, la traducción debe ser oficial.
- c) Deberá presentarse el estudio de bioequivalencia o el "Informe Final de Resultados" conteniendo como mínimo los parámetros establecidos en el numeral 5. CONTENIDO Y REPORTE DE RESULTADOS.
- d) Los estudios de bioequivalencia deben presentarse a la Comisión de Calificación de Documentación Técnica en forma impresa, legible, debidamente ordenado y foliado. También se deberá entregar una copia fiel en formato electrónico (disco compacto).
- e) El Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS (CPF) o Certificado de Venta Libre (CVL) deberá demostrar que el producto genérico (multiorigen) se encuentra registrado y se comercializa en el país de fabricación o exportación, como garante del registro, consumo y utilización del medicamento. No se aceptarán productos que sean aprobados exclusivamente con fines de exportación.

En caso que el producto se comercialice con un nombre distintivo diferente en El Salvador y en el país de referencia, a efecto de verificar la correspondencia en su identidad, se deberá remitir **CPF** vigente del producto, en el que se consigne oficialmente la aclaración del nombre distintivo según el país importador.

En caso que la Autoridad Reguladora no extienda CPF, se aceptarán como documentos equivalentes: **Certificado de Libre Venta (CVL) o Certificado de Registro Sanitario**, vigentes del producto, siempre y cuando la denominación distintiva del producto sea la misma.

Los CPF o documentos equivalentes deberán presentarse en original o copia debidamente legalizada.

2. BIOEXENCIONES PARA FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES DE LIBERACIÓN INMEDIATA.

- a) En base a proporcionalidad de las formulaciones.



Podrán optar a bioexención las diferentes concentraciones de un mismo producto, siempre y cuando esté demostrada la bioequivalencia para una de ellas y documenten proporcionalidad de la formulación en las diferentes concentraciones y similitud en el perfil de disolución comparativo.

b) En base a la BCS:

La aprobación de solicitudes de bioexención a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo requieren una evaluación cuidadosa del riesgo de bioinequivalencia, por lo que podrán ser candidatos los productos en formas farmacéuticas solidas orales de liberación inmediata, que pertenezcan a la Clasificación Biofarmacéutica-BCS I (Alta solubilidad acuosa y Alta permeabilidad intestinal) o BCS III (Alta solubilidad acuosa y Baja permeabilidad intestinal), que sean productos farmacéuticos de rápida disolución, y de los que se cuente con suficiente información científica sobre: Clasificación BCS, excipientes que no afecten la biodisponibilidad (ej. Sorbitol, Manitol, Polietilenglicol 400, o surfactantes como Lauril Sulfato de Sodio).

Los medicamentos de estrecho margen terapéutico no aplican para bioexención a fin de salvaguardar la seguridad del paciente, así como tampoco productos diseñados para disolverse en la cavidad oral (Ej. tabletas o pastillas bucales).

Las bioexenciones de medicamentos de alto riesgo sanitario serán evaluadas caso por caso considerando una o más de las siguientes características para establecer el alto riesgo: Alta variabilidad intrasujeto con $CV \geq 30\%$ en AUC o Cmax, farmacocinética compleja, variable o no lineal, vida media mayor a 12 hrs, extenso metabolismo hepático de primer paso $\geq 70\%$, alta toxicidad, entre otros.

La prueba de similitud de perfil de disolución y las conclusiones extraídas de los resultados para la justificación de bioexención, pueden considerarse válidos, sólo si el perfil de disolución ha sido satisfactoriamente caracterizado entre el producto de referencia y el producto de prueba de acuerdo a lo establecido en el numeral 5.17 PERFIL DE DISOLUCION COMPARATIVO del presente lineamiento.

Para las formulaciones de liberación inmediata, la comparación a los 15 minutos es esencial para conocer si la disolución completa se alcanza antes del vaciamiento gástrico.

Cuando más de 85% de la cantidad rotulada del principio activo se disuelve dentro de 15 minutos, los perfiles de disolución pueden ser aceptados como similares sin necesidad de calcular el factor de similitud f_2 .

En caso de que más de 85% no se disuelve en 15 minutos, pero dentro de 30 minutos, son necesarios al menos tres puntos de tiempo: El primer punto de tiempo antes de los 15 minutos, el segundo a los 15 minutos y el tercer cuando la liberación está cerca del 85%.



3. SELECCIÓN DEL PRODUCTO COMPARADOR.

El producto innovador/de referencia seleccionado y consignado en el estudio o documento de bioequivalencia debe corresponder al establecido en la ficha técnica del ISSS y preferentemente estar registrado y autorizado para comercialización en El Salvador.

También se considerarán como productos de referencia aceptables, los medicamentos innovadores de origen alterno en donde debido a políticas globales de comercialización, difieren en cuanto a nombre comercial o sitio de fabricación, siempre y cuando procedan de un país que cuente con una autoridad reguladora de referencia, establecida en este documento, incluyendo Brasil y México.

4. CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO MULTIORIGEN A EVALUAR.

4.1 Debe ser un EQUIVALENTE FARMACEUTICO, es decir contener el mismo principio activo, concentración, forma farmacéutica y vía de administración, con respecto al producto de referencia establecido en el ISSS. Puede contener diferentes formas de hidratación o solvatación.

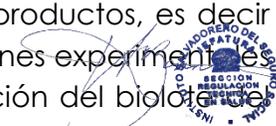
4.2 El producto ofertado al ISSS debe corresponder al mismo nombre comercial, fórmula de composición cuali-cuantitativa, fabricante y país de fabricación que el producto de prueba del estudio de BE, o el consignado en el de BE, CPF o CVL extendido por la agencia reguladora o país de referencia.

Puede ser originario de un sitio de fabricación diferente siempre y cuando se trate del mismo titular del producto y se demuestre similitud en el perfil de disolución comparativo.

4.3 Se deberá utilizar como medicamento de prueba la concentración más alta comercializada del producto, sin embargo en casos debidamente justificados (Por ej. Por aspectos de seguridad o farmacocinética no lineal) se podrá utilizar una concentración menor, siempre y cuando se demuestre similitud en el perfil de disolución y proporcionalidad de las formulaciones en ambas concentraciones.

4.4 Si el producto a evaluar ha sufrido modificaciones en forma tal que puede impactar la biodisponibilidad, por ejemplo: Cambio de fabricante, proceso de manufactura (equipo y proceso), reformulación en la composición cuali-cuantitativa inicialmente aprobada (Ej. Sistema de liberación del fármaco, cambio de excipientes mayor al 10% p/p del peso total de la fórmula, incorporación de agentes surfactantes, manitol, sorbitol, etc.), se requiere presentar un nuevo estudio de bioequivalencia *in vivo*.

4.5 En caso de cambios pos registro de reformulación $\leq 10\%$ p/p en los excipientes o cambio en el sitio de fabricación (manteniendo el mismo equipo y proceso de manufactura), se deberá demostrar equivalencia del desempeño *in vitro* de los dos productos, es decir similitud en el Perfil de Disolución Comparativo, a las mismas condiciones experimentales y tiempos de muestreo, entre los resultados de la prueba de disolución del biotípico



producto utilizado para demostración de bioequivalencia y los resultados de un lote del producto con cambio pos registro, utilizando el cálculo del factor de similitud (f_2) el cual deberá ser ≥ 50 .

4.6 La similitud en el perfil de disolución también se deberá demostrar en caso de cambios de fórmula de composición que impacten la biodisponibilidad y no se encuentre reportada o no se pueda documentar la fórmula de composición cuali-cuantitativa del lote del producto de prueba utilizado en el estudio de bioequivalencia.

5. CONTENIDO Y REPORTE DE RESULTADOS.

Para la evaluación del estudio de bioequivalencia en el ISSS, se ha adoptado el modelo utilizado por Health Canada² para el reporte de resultados de estudios de biodisponibilidad comparativa y bioequivalencia, de acuerdo a la recomendación de la Red Parf³.

El Reporte de Resultados deberá estar basado en los datos crudos cualitativos y cuantitativos, requiriendo presentarlos en tablas resumen y gráficas, conteniendo como mínimo lo siguiente:

5.1 PORTADA CON EL TITULO DEL ESTUDIO.

5.2 SINOPSIS.

5.3 TABLA DE CONTENIDO.

5.4 LISTA DE ABREVIACIONES Y DEFINICIÓN DE TERMINOS.

5.5 ASPECTOS ETICOS.

- Nombre del Comité de Ética independiente o Consejo de Revisión Institucional.
- Conducción ética del estudio (Incluyendo acta de aprobación del protocolo de investigación y formulario de consentimiento informado de pacientes).

5.6 INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO.

En esta sección debe incluirse el nombre y dirección de las instalaciones donde fue efectuado el estudio (Instalación clínica, laboratorio clínico, analítico y análisis farmacocinético/estadístico), así como también el nombre, cargo y datos de contacto de los investigadores responsables del estudio.

El Centro de Investigación deberá contar con la autorización del organismo regulador del país donde se efectuó el estudio, y cumplir las buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas clínicas según las normativas del país donde se domicilia el laboratorio o centro de investigación.

² Draft Comprehensive Summary-Bioequivalence (CS-BE) Health Canada (Version:2004-05-06)

³ Red Parf, Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Grupo de Trabajo de Bioequivalencia, en el documento técnico N° 8 “Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos, WDC 2011”



5.7 INTRODUCCIÓN.

5.8 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

5.9 PLAN DE INVESTIGACIÓN.

5.9.1 Descripción del plan y diseño del estudio de bioequivalencia: El diseño estándar recomendado es un **estudio aleatorizado, cruzado, dos períodos de dosis única**. Otros diseños alternativos pueden ser considerados bajo ciertas circunstancias.

5.9.2 Selección de la población del estudio: Como mínimo 12 voluntarios sanos, a menos que por razones de seguridad sea necesario usar pacientes. De 18 años o mayores. No se deben incluir mujeres embarazadas.

5.9.3 Criterios de Inclusión.

5.9.4 Criterios de Exclusión.

5.9.5 Retiro de pacientes.

5.9.6 Verificación de la salud de los sujetos.

5.10 TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS.

5.10.1 Medicamento de referencia y de prueba: Nombre comercial, concentración del principio activo, fórmula de composición cuali-cuantitativa, forma farmacéutica, fabricante, país de fabricación, número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimiento.

5.10.2 Método de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento (Descripción del método de aleatorización).

5.10.3 Selección de la dosis.

5.10.4 Selección del tiempo de dosificación para cada paciente.

5.10.5 Identificación del grupo ciego (Monitores, sujetos y analistas)

5.10.6 Medición de la concentración del medicamento: Fluido biológico muestreado, protocolo de muestreo, manejo de las muestras. Se debe medir el fármaco inalterado a menos que este no se pueda medir de forma fiable, caso en que se medirá el metabolito principal.

5.10.7 Protocolo de administración de alimentos y fluidos.

5.11 ESTUDIO DE PACIENTES.

5.11.1 Características demográficas: Edad, sexo, altura, peso, origen étnico.

5.11.2 N° de fumadores incluidos en el estudio

5.12 DESVIACIONES DEL PROTOCOLO.

5.13 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Listar y analizar la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas observadas.

5.14 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA (Resultados de eficacia y tabulación de datos de pacientes individuales).

5.14.1 Presentación de los datos de biodisponibilidad comparativa:

Especificar valores individuales y promedios de los parámetros farmacocinéticos determinados mediante un análisis no compartimental: C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , y $T_{1/2}$, indicando el % del intervalo de confianza.



5.14.2 Análisis estadístico:

Aplicación del análisis de varianza (ANOVA) con un nivel de significancia del 5% para determinar si el intervalo de confianza 90% de los cocientes de las medias geométricas de los valores transformados logarítmicamente para los parámetros farmacocinéticos principales AUC_{0-t} y C_{max} del medicamento de prueba y de referencia, cumplen los límites de aceptación de 80-125% para establecer bioequivalencia.

En el caso particular de los medicamentos de estrecho margen terapéutico, los límites de aceptación de BE pueden ser más estrictos basados en una justificación clínica.

Para medicamentos con vida media mayor a 24 horas, el AUC_{0-t} debe ser reemplazado por AUC_{0-72} . (Truncación de AUC).

5.15 REPORTE DEL ESTUDIO ANALITICO.

5.15.1 Técnica analítica.

5.15.2 Curvas estándar.

5.15.3 Control de calidad de las muestras.

5.15.4 Precisión y exactitud.

5.15.5 Cromatogramas.

5.16 REPORTE DE VALIDACIÓN ANALITICA.

5.16.1. Precisión y exactitud.

5.16.2 Estabilidad.

5.16.3 Especificidad.

5.16.4 Recuperación.

5.17 PERFIL DE DISOLUCIÓN COMPARATIVO

Para medicamentos sólidos orales, en los que de acuerdo al presente lineamiento se requiera presentar Estudio de Perfil de Disolución Comparativo, deberán ser realizados por entidades independientes a las empresas participantes o fabricantes, con un número suficiente de puntos de tiempo, en 3 diferentes pH (normalmente 1.2, 4.5 y 6.8). Las condiciones experimentales, metodología y criterios de aceptación de referencia deben corresponder a lo establecido en las especificaciones de calidad de la Ficha Técnica del Medicamento ISSS vigente. Los resultados del perfil de disolución comparativo deberán demostrar la similitud entre los perfiles de disolución ($f_2 \geq 50$).

El número de valores pH dependerá del perfil de ionización del medicamento y deberá abarcar la región pKa. Si la prueba de disolución en cada medio se considera innecesaria basada en las características del producto, se debe proveer una adecuada justificación científica.

5.18 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Incluir nota de remisión firmada por el investigador principal del estudio.

DISPOSICIONES GENERALES.

Las disposiciones no contempladas en el presente lineamiento, serán consideradas por Subdirección de Salud a través de Regulación Técnica en Salud.

La revisión del lineamiento de oficio se realizará cada 2 años y a solicitud del Área de Documentación Técnica, Departamento de Aseguramiento de la Calidad (DACABI), las veces que se considere necesario.

OBSERVANCIA.

La vigilancia del cumplimiento de los contenidos de los LINEAMIENTOS PARA LA EVALUACIÓN DEL REQUISITO DE BIOEQUIVALENCIA (BE) PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES ADQUIRIDOS POR EL ISSS, corresponde a Regulación Técnica en Salud.

El suministrante, al presentar la documentación de bioequivalencia es consciente de su valor, alcance y trascendencia, dando fe que los documentos son verdaderos, correctos y una copia fiel de sus originales, situación que puede ser verificada por el ISSS en cualquier momento, así como también el suministrante al momento de ofertar debe rendir declaración jurada de lo anterior en acta notarial.

INFRACCIONES Y SANCIONES.

Las infracciones y sanciones al incumplimiento a los presentes lineamientos normativos, en ámbito de su competencia, está tipificado en normativas legales vigentes.

VIGENCIA DE LOS LINEAMIENTOS.

Los Lineamientos para la Evaluación del Requisito de Bioequivalencia del ISSS, entrarán en vigencia a partir de la fecha de publicación del documento oficialmente aprobado por las autoridades institucionales.

San Salvador, febrero de 2017.



Subdirector del Sector
SECCIÓN
REGULACIÓN
TÉCNICA
EN SALUD
ISSS



Dra. Ana Guadalupe Argueta Barahona.
Jefe Sección Regulación Técnica en Salud.



Dr. Jonathan David Hernández Somoza.
Jefe Departamento Planificación Estratégica en Salud.



Dra. Danneth Quijano de Flores
Jefa de División Políticas y Estrategias de Salud



Dr. Ricardo Federico Flores Salazar.
Subdirector de Salud.



GLOSARIO.

1. **Biodisponibilidad:** Proporción de fármaco que se absorbe después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
2. **Bioequivalencia:** Relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.
3. **Bioexención:** Proceso regulatorio de aprobación de un producto farmacéutico que requiere demostración de bioequivalencia con base a pruebas in vitro, en sustitución a la presentación de estudios in vivo, de acuerdo a los criterios establecidos en el presente lineamiento.
4. **Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** Estándar para el diseño, conducción realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporcionan una garantía de que los datos y los resultados reportados son confiables, precisos y que están protegidos los derechos de integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.
5. **Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL):** Conjunto de reglas o procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los datos generados por el laboratorio que participa en el estudio de bioequivalencia sean reproducibles, íntegros y de calidad.
6. **Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.
7. **Equivalente Farmacéutico:** Medicamento que contiene idénticas cantidades de los mismos principios activos del producto al que es equivalente, la misma sal o éster del principio activo, en idénticas formas farmacéuticas, pero que puede o no contener los mismos excipientes. En consecuencia, dos equivalentes farmacéuticos pueden mostrar diferentes biodisponibilidades, magnitudes y perfiles temporales de sus actividades farmacológicas.
8. **Equivalente Terapéutico:** Equivalente farmacéutico que ha demostrado bioequivalencia y que al producir un efecto terapéutico similar que el producto de referencia, se puede intercambiar con él.
9. **Medicamento:** Sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.
10. **Medicamento de prueba:** Medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método



manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, y que cumple con los estándares de calidad oficiales.

11. **Medicamento de referencia:** Medicamento que se utiliza como comparador para establecer la bioequivalencia e intercambiabilidad. Su selección está normada en el presente lineamiento.
12. **Medicamento Genérico:** Medicamento que se registra y emplea con la Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo y que demuestre ser bioequivalente al medicamento de referencia.
13. **Medicamento Genérico Intercambiable:** Medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto comparador y puede ser intercambiado con el comparador en la práctica clínica.
14. **Medicamento Innovador:** Producto farmacéutico que se autorizó primero para su comercialización en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.
15. **Medicamento Multiorigen (MOD):** Producto que es equivalente farmacéutico y puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.
16. **Perfiles de disolución:** Determinación experimental comparativa de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones controladas, a partir de la forma farmacéutica.
17. **Protocolo:** Documento que describe el objetivo(s), justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes.
18. **Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB):** Marco científico para clasificar los ingredientes farmacéuticos activos, sobre la base de su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal.

BIBLIOGRAFIA.

1. Reglamento Técnico Salvadoreño RTS 11.02.01:16. **PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD.** (Primera actualización). Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica (OSARTEC). Noviembre 2016.
2. **Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability.** OMS 2005.
3. **Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms,** OMS 2006
4. **General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications.** WHO Prequalification of Medicines Programme. Guidance Document, November 2011.
5. Guidance for Industry. **Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations.** FDA, Marzo, 2003.
6. Guidance for Industry. **Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.** FDA, Mayo 2015
7. **Draft Guidance on Levothyroxine Sodium.** FDA, Diciembre, 2014.
8. **GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE.** European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Londres, 20 enero 2010.
9. **Draft Comprehensive Summary-Bioequivalence (CS-BE).** Health Canada (Version: 2004-05-06).
10. **Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos.** Grupo de Trabajo de BE, Red Parf Documento técnico N° 8, WDC 2011.
11. **NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013,** Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. DIARIO OFICIAL. Viernes 20 de septiembre de 2013.

12. **Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico. Comisión de Autorización Sanitaria. Programa de Medicamentos Genéricos.** COFEPRIS, Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación, México, 21 de febrero de 2008.
13. **ACUERDO (21-11-2012) LEVOTIROXINA.** Grupo de Expertos en Pruebas de Intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos del Consejo de Salubridad General y la COFEPRIS, México.
14. **International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences.** AAPS Journal, Vol. 15, No. 4, October 2013.
15. **Harmonization of Regulatory Approaches for Evaluating Therapeutic Equivalence and Interchangeability of Multisource Drug Products: Workshop Summary Report.** The AAPS Journal, Vol. 13, No. 4, December 2011



DEPARTAMENTO DE PLANIFICACIÓN ESTRATÉGICA EN SALUD
SECCIÓN REGULACIÓN TÉCNICA EN SALUD.
FEBRERO 2017