

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de los criterios para la selección del producto de referencia en estudios de equivalencia terapéutica en América Latina

Analysis of reference product selection criteria for therapeutic equivalence studies in Latin America

Lidia Luz Castillo-Solórzano ^{1,a}

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

^a Químico farmacéutico, especialista en Políticas y Regulación Farmacéutica.

El presente estudio forma parte del Trabajo Académico: Castillo L. Productos de referencia en los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro* según la regulación de los países de América Latina [Trabajo académico de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2021.

RESUMEN

Objetivos. Analizar los criterios para la selección de los productos de referencia (PR) en estudios de equivalencia terapéutica en países de América Latina y comparar los PR usados en estos países como comparadores para los medicamentos aprobados en Perú. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio transversal para comparar los criterios para la selección de los PR en las regulaciones de Brasil, Argentina, México, Colombia, Chile y Perú, así como los PR de estos países. Se recopiló la normatividad oficial y las listas de PR disponibles hasta el 31 de diciembre de 2023. **Resultados.** Los hallazgos muestran que los países priorizan el uso de los innovadores registrados localmente, pero las estrategias para seleccionar PR alternativos varían en función de su disponibilidad y los criterios regulatorios específicos de cada país. Existe diversidad y variabilidad en la selección de PR entre países, con implicancias para la armonización regulatoria. De los medicamentos estudiados que han demostrado intercambiabilidad en Perú, solo diez provienen de Brasil, Chile, Colombia y México, y ninguno es de origen peruano. **Conclusiones.** Los criterios para la selección del PR en América Latina presentan diferencias importantes, por lo que es necesario armonizar la regulación en la región para optimizar el uso de recursos y evitar la duplicidad de estudios. En Perú se recomienda implementar una política para impulsar estudios de intercambiabilidad, brindar capacitación y apoyo técnico a la industria, promover la creación de laboratorios públicos de referencia y armonizar la regulación con estándares internacionales para la selección de los PR.

Citar como:

Castillo-Solórzano L. Análisis de los criterios para la selección del producto de referencia en estudios de equivalencia terapéutica en América Latina. Rev Cienc Polit Regul Farm. 2025;2 (1):18-32.

Recibido: 12-12-2024

Aceptado: 17-03-2025

Publicado: 28-03-2025

Correspondencia: Lidia Castillo Solórzano

Correo electrónico: llcastillo15@hotmail.com



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2025, Revista Ciencia, Política y Regulación Farmacéutica

Palabras claves: Productos de Referencia; Medicamentos Genéricos; Equivalencia Terapéutica; Intercambiabilidad de Medicamentos.

ABSTRACT

Objectives. A cross-sectional study was conducted to compare the RPs selection criteria in the regulations of Brazil, Argentina, Mexico, Colombia, Chile, and Peru, as well as the RPs of these countries. **Materials and Methods.** A cross-sectional study was conducted to compare the RPs selection criteria in the regulations of Brazil, Argentina, Mexico, Colombia, Chile, and Peru, as well as the RPs of these countries. The official regulations and lists of RPs available until December 31, 2023 were compiled. **Results.** Countries prioritize using locally registered innovators, but strategies for selecting alternative RPs vary according to their availability and each country's specific regulatory criteria. There is diversity and variability in the selection of RPs between countries, with implications for regulatory harmonization. Of the drugs studied that have demonstrated interchangeability in Peru, only ten come from Brazil, Chile, Colombia, and Mexico, and none are of Peruvian origin. **Conclusions.** The criteria for the selection of the RPs in Latin American present important differences, so it is necessary to harmonize the regulation in the region to optimize the use of resources and avoid duplication of studies. In Peru, it is recommended to implement a policy to promote interchangeability studies, provide training and technical support to the industry, promote the creation of public reference laboratories, and harmonize the regulation with international standards for the selection of RPs.

Keywords: Reference Product; Drugs, Generic; Therapeutic Equivalency; Interchange of Drugs.

INTRODUCCIÓN

La atención sanitaria, que incluye el acceso a medicamentos esenciales, enfrenta desafíos relacionados con la cobertura y los aspectos económicos de los sistemas de salud, donde una regulación apropiada y una autoridad que la haga cumplir pueden suponer un reto ⁽¹⁾. Una estrategia efectiva para mejorar este acceso es el uso de medicamentos genéricos o multifuentes, cuya fabricación se permite una vez que ha expirado el periodo de 20 años de protección de la patente del medicamento innovador, lo que ayuda a reducir costos y a sostener las políticas de atención con medicamentos ⁽²⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a sus Estados miembros orientarse hacia la demostración de la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos y los declaren intercambiables con el producto de referencia (PR), estableciendo criterios básicos para realizar estudios que garanticen su intercambiabilidad sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia, y que cada país implemente mecanismos específicos para demostrar

la intercambiabilidad mediante estudios de equivalencia terapéutica según su normativa vigente ⁽³⁾.

Según la OMS, “dos medicamentos se consideran equivalentes terapéuticos si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que, tras su administración en la misma dosis molar, tendrán básicamente los mismos efectos en términos de eficacia y seguridad cuando se les aplique a los pacientes por la misma vía de administración bajo las situaciones detalladas en el inserto” ⁽⁴⁾.

El Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad (GT/BE) de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) estableció que, idealmente, el PR o comparador debe ser el innovador, es decir, aquel que ha sido autorizado por primera vez en el mundo con documentación completa que demuestre su calidad, seguridad y eficacia ⁽²⁾. Sin embargo, en América Latina esta selección no es sencilla. Si bien la OMS ha establecido criterios de selección para el PR en orden de

prioridad, en la región se manejan tres escenarios ⁽³⁾: 1) El innovador proviene de un país miembro u observador del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Sanitarios (ICH, por sus siglas en inglés) que puede estar o no aprobado o comercializado. También incluye, al innovador de un país fuera de ICH, con o sin registro en el país exportador; 2) el innovador se fabrica en América Latina, está registrado y se comercializa, aunque sin datos de seguridad y eficacia que lo correlacionen con la formulación del producto original; y 3) el innovador no está disponible en el mercado local.

El GT/BE recomienda que cada autoridad regulatoria defina los criterios para la selección de los PR ⁽³⁾, en consecuencia, puede haber diferencias significativas en los PR seleccionados en los países de América Latina, ya que se reconoce como una responsabilidad nacional. En la década de 1990, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) impulsó el avance de los estudios de bioequivalencia en América Latina, siendo Argentina, Brasil y México los pioneros en establecer criterios armonizados para la equivalencia terapéutica de medicamentos en la región ⁽⁵⁾. Brasil inició la regulación de los estudios de bioequivalencia en 1999 con la Ley 9787 sobre medicamentos genéricos. En 2003 se establecieron requisitos para estudios *in vitro* y en 2012 se definió las reglas de inclusión y exclusión de medicamentos en la lista de PR, determinadas por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), según su disponibilidad en el mercado nacional ⁽⁶⁾.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) estableció los criterios para los estudios de equivalencia terapéutica mediante la Resolución 3185/99 y, en 2013 se definieron las reglas para la selección del PR ⁽⁷⁾. En México, la regulación comenzó en 1998, cuando la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) estableció los requisitos para demostrar intercambiabilidad. En 2018, se aprobaron lineamientos para la selección del PR en caso de que el producto inicialmente elegido no se encuentre disponible ⁽⁸⁾.

En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) estableció en 1995, mediante el Decreto 677, que para registrar un medicamento era necesario presentar estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad. En 2001, se aprobó la guía de biodisponibilidad y bioequivalencia y en 2016 se definió criterios y requisitos para los estudios ⁽⁹⁾. En 2018 se proporcionó aclaraciones sobre la equivalencia terapéutica, enfocándose en la selección del PR cuando no

se comercializa en el país ⁽¹⁰⁾. En el caso de Chile, la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública (ISP) estableció, mediante la Resolución 727/05, los criterios técnicos para establecer la equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos en Chile ⁽¹¹⁾.

En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), con la Ley 29459 de 2009 y sus reglamentos de 2011, estableció como requisito para autorizar la comercialización de medicamentos de las categorías 1 y 2 la presentación de estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro* para garantizar su intercambiabilidad ⁽¹²⁾. En 2018 se aprobó un reglamento específico sobre la intercambiabilidad ⁽¹³⁾, en el cual se definieron los criterios técnicos y plazos para realizar los estudios de equivalencia terapéutica. La implementación de este reglamento es progresiva y prioriza medicamentos de alto riesgo sanitario. Inicialmente, se aprobó una lista que contenía seis ingredientes farmacéuticos activos (IFA) ⁽¹⁴⁾, posteriormente se amplió a diecinueve IFA en 2021 ⁽¹⁵⁾ y, hasta diciembre de 2023 la lista contenía 25 IFA en distintas concentraciones y formas farmacéuticas, que corresponden a un total de 48 medicamentos. El listado de medicamentos intercambiables está disponible en el sitio web de la autoridad reguladora ⁽¹⁶⁾.

Dado que, en Perú, más del 50% de los medicamentos con registro sanitario (RS) vigente en diciembre de 2023 eran de procedencia extranjera y de estos, el 30,5% fueron de países de América Latina ⁽¹⁷⁾, es importante revisar la normatividad de estos países para analizar los criterios establecidos en la selección del PR y la realización de estudios de equivalencia terapéutica, con el fin de identificar si estos estudios cumplirían las exigencias de la regulación peruana.

El estudio tiene como objetivo analizar los criterios exigibles para la selección del PR en los estudios de equivalencia terapéutica según las regulaciones de los países de América Latina. Asimismo, busca comparar los PR seleccionados por las autoridades reguladoras de estos países como comparadores de los medicamentos aprobados en Perú que proceden de estos países.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal para comparar los criterios de selección de los PR para los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro* de Perú y de los países cuyas autoridades reguladoras han sido calificadas como Autoridades de Referencia Regional para medicamentos en las Américas: Brasil, Argentina, México,

Colombia y Chile ⁽¹⁸⁾, y de los cuales se han importado medicamentos al Perú.

Se realizó la búsqueda de leyes, decretos, resoluciones, lineamientos, circulares oficiales, entre otros documentos normativos, así como las listas oficiales de PR de las autoridades reguladoras, disponibles en sus sitios web hasta el 31 de diciembre de 2023. Asimismo, se buscaron los medicamentos autorizados en Perú con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica y RS vigente al 31 de diciembre de 2023. Se seleccionaron los medicamentos que procedían de los países de América Latina en estudio, incluido Perú. La búsqueda se realizó en la base de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID ⁽¹⁷⁾.

Los criterios de selección de los PR se resumieron en una tabla comparativa para identificar similitudes y diferencias. Para comparar los PR de los medicamentos autorizados en Perú con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica, se incluyeron las siguientes características: nombre de marca, concentración, forma farmacéutica, titulares del registro y país de fabricación. Se revisaron los datos del registro, las fichas técnicas y los insertos de los PR oficiales de Argentina ⁽¹⁹⁾, Brasil ⁽²⁰⁾, Chile ⁽²¹⁾, Colombia ⁽²²⁾ y México ⁽²³⁾, también se identificó si la fabricación del producto terminado se realizó en un solo sitio o por etapas. En Perú, se revisaron las resoluciones ministeriales que aprueban los PR ^(14,15).

Para el análisis de datos se utilizó hojas de cálculo de Microsoft Excel 2019 para determinar los porcentajes de los medicamentos con RS vigente según su procedencia.

En relación con los aspectos éticos, este estudio utilizó como unidad de análisis documentos normativos e información de acceso público disponibles en los sitios web de las autoridades reguladoras, por lo que no fue necesario contar con la aprobación de un comité de ética ni el permiso de ninguna institución.

RESULTADOS

Comparación de las regulaciones de criterios para selección del producto de referencia

La tabla 1 muestra los criterios de selección de PR para los estudios de equivalencia terapéutica según la regulación de Argentina ⁽⁷⁾, Brasil ⁽⁶⁾, Colombia ⁽¹⁰⁾, Chile ⁽¹¹⁾, México ⁽²⁴⁾ y Perú ⁽¹³⁾.

- En todos los países analizados, la primera opción para la selección del PR es el medicamento innovador registrado y comercializado en el país; sin embargo, las opciones alternativas varían de un país a otro.

- En Perú, la segunda opción es el innovador elaborado en un país distinto al de origen, seguido de PR de la lista de la OMS o importados de países miembros del ICH o sus observadores, y, en última instancia, se considera al medicamento líder del mercado que haya garantizado calidad, eficacia y seguridad.
- En Brasil, la segunda opción permite innovadores registrados en ANVISA, sin necesidad de que estén comercializados, y la tercera opción considera medicamentos genéricos similares disponibles en el país.
- En Argentina, la segunda opción son los innovadores que no se comercializan localmente, pero que están incluidos en la lista de la OMS, seguidos de los procedentes de países ICH y, por último, los designados como PR por la ANMAT.
- En Colombia, si el innovador no está disponible en el mercado nacional, se considera un producto respaldado por estudios de seguridad y eficacia, seguido de productos con bioequivalencia demostrada.
- México considera en segunda instancia el producto con el registro más antiguo que haya demostrado eficacia y seguridad, y en tercera opción, un PR internacional.
- Finalmente, en Chile, la segunda opción queda en manos de la autoridad sanitaria, que la definirá en función de los criterios técnicos recomendados por la OMS.

Estos hallazgos muestran que, si bien todos los países priorizan el uso del innovador registrado localmente, las estrategias para seleccionar PR alternativos varían en función de su disponibilidad y los criterios regulatorios específicos de cada país.

Medicamentos que requieren estudios de equivalencia terapéutica en Perú

Al 31 de diciembre de 2023, Perú contaba con 14 746 medicamentos con RS vigente, de los cuales el 46% (6789) eran de origen nacional y el 54% (7957) extranjeros. De estos últimos, el 30,5% (2427) eran de países de América Latina. El 1,6% (40 registros) de medicamentos procedentes de Brasil, Argentina, México, Colombia y Chile debían presentar estudios de equivalencia terapéutica para demostrar su intercambiabilidad en los plazos establecidos en la regulación peruana por contener IFA con exigencia de equivalencia terapéutica ⁽¹⁷⁾. De estos, el 37,5% (15 registros) procedían de México, el 27,5 % (11 registros) de Argentina, el 12,5% (5 registros) de Brasil, el 12,5% (5 registros) de Chile y el 10% (4 registros) de Colombia. Mientras tanto, de los 6789 medicamentos de

Tabla 1. Criterios para la selección de productos de referencia en la regulación de países de América Latina.

	Perú	Brasil	Argentina	Colombia	México	Chile
Primera elección	Innovador elaborado en el primer país de origen, con datos completos de calidad, seguridad y eficacia, registrado y comercializado en Perú.	Innovador registrado y comercializado en el país, cuya eficacia, seguridad y calidad han sido probadas por la ANVISA.	Innovador consumido y comercializado en el país.	Innovador cuya seguridad y eficacia debe ser evaluada y comercializado en el país.	Innovador que cuenta con registro sanitario vigente emitido por la COFEPRIS y se encuentra disponible comercialmente.	Innovador con calidad demostrada, eficacia y seguridad establecidos con ensayos clínicos.
Segunda elección	Innovador elaborado en otro país distinto al inicial registrado y comercializado en Perú, con datos clínicos de eficacia y seguridad correlacionados con el innovador (registrado y comercializado en el país de origen).	Innovador registrado en la ANVISA, puede ser adquirido fuera del país si no se encuentra disponible en Brasil.	Producto no consumido ni comercializado en el país, pero está incluido como comparador para estudios de bioequivalencia en el informe técnico de la OMS.	Si el innovador no esté disponible en el mercado local, se requiere su importación.	Si el innovador no está registrado ni se comercializa en el país, se elige el producto con el registro más antiguo, que haya demostrado eficacia y seguridad.	Producto definido por la Autoridad, en función de los criterios de la OMS.
Tercera elección	Producto de referencia propuesto en las listas de la OMS, así no haya sido comercializado en Perú.	Medicamento genérico similar disponible en el país, que ha demostrado equivalencia terapéutica <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> en relación al producto de referencia determinado por la ANVISA.	Innovador consumido y proveniente de un país ICH.	Producto que tenga soporte de eficacia y seguridad en estudios clínicos propios que sea de referencia en EMA y FDA.	Se utiliza un producto de referencia internacional (Brasil, Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia, Suiza).	-
Cuarta elección	Innovador importado de algún país ICH u observador ICH donde ha sido aprobado con base en demostración de seguridad y eficacia.	-	Producto designado por ANMAT basado en su seguridad, eficacia, y/o estudios farmacocinéticos, y otra información que la agencia lo estime conveniente.	Producto que ha demostrado bioequivalencia con el producto de referencia	Si el producto de referencia de COFEPRIS no se comercializa en el país, se utiliza un producto de referencia internacional (Brasil, Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia, Suiza).	-
Quinta elección	Medicamento líder del mercado que haya garantizado calidad, eficacia y seguridad.	-	-	Consulta al grupo de sala especializada.	-	-

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos

origen nacional, el 0,7% (50 registros) debían presentar estudios de equivalencia terapéutica según la regulación ⁽¹³⁻¹⁵⁾, por lo que un total de 90 RS estaban bajo esta exigencia (tabla 2).

Comparación de los productos de referencia

En la tabla 3 se presentan los PR seleccionados por cada autoridad reguladora para los medicamentos autorizados en Perú con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica. Del análisis de la comparación de los PR se desprende lo siguiente:

- a) El PR entre los países presenta coincidencias en el nombre de la marca, el titular y el país de fabricación, que corresponde al innovador registrado y comercializado localmente, como ocurre con los PR de los siguientes medicamentos: ciclosporina 100 mg en cápsulas blandas en Perú y Brasil, topiramato 25 y 50 mg en tabletas recubiertas en Perú y Argentina, lamotrigina 50 y 100 mg en tabletas y comprimidos, y levetiracetam 500 y 1000 mg en comprimidos recubiertos en Perú y Chile ^(16,19-21).
- b) El PR entre los países coincide en el nombre de marca y el titular, pero el país de fabricación es diferente o su proceso de fabricación por etapas involucra diferentes países. Por ejemplo, los PR de topiramato 100 mg en tabletas recubiertas y lamotrigina 100 mg en tabletas dispersables en Perú y México, así como para levetiracetam 500 mg y 1000 mg en comprimidos recubiertos, levodopa + carbidopa (250/25 mg) en tabletas y levotiroxina sódica 50 mcg y 100 mcg en tabletas en Perú y Colombia, y carbamazepina 200mg en tabletas en Perú y Brasil ^(16,22,23).
- c) El PR entre los países coincide solo en el nombre de marca. Por ejemplo, los comprimidos recubiertos de levetiracetam de 500 y 1000 mg, y las tabletas de levodopa + carbidopa de 250/25mg en Perú y México tienen el comparador con el mismo nombre de marca, pero diferente titular y país de fabricación ^(16,23).
- d) PR cuyos nombres son diferentes, pero los titulares y país de procedencia son iguales a los establecidos en Perú, como es el caso del topiramato 100 mg tabletas recubiertas importadas de Argentina ^(16,19).
- e) PR cuyos nombres, titulares y país de procedencia no coinciden con los establecidos en Perú. Por ejemplo, el verapamilo clorhidrato 80 mg en tabletas recubiertas procedente de Brasil, así como el valproato semisódico o divalproato sódico de 250 y 500 mg en tabletas de liberación prolongada y levotiroxina sódica en tabletas, estos dos últimos procedentes de Argentina ^(16,19,20).

Medicamentos intercambiables

La tabla 4 muestra un análisis de los diez RS de medicamentos provenientes de países de América Latina que han demostrado intercambiabilidad terapéutica en Perú hasta el 31 de diciembre de 2023, de un total de 90 RS incluidos en el estudio.

Los diez medicamentos que han demostrado ser intercambiables en Perú provienen de Brasil, Chile, Colombia y México, y contienen ciclosporina, lamotrigina, levetiracetam y la combinación de levodopa/carbidopa. Hasta la fecha de corte del presente estudio, ninguno de los 50 medicamentos fabricados en Perú había demostrado intercambiabilidad. La mayoría de los PR utilizados en Perú y en los países de origen pertenecen a compañías farmacéuticas multinacionales, como Novartis Biosciences, GlaxoSmithKline y Merck Sharp & Dohme.

DISCUSIÓN

Los medicamentos genéricos o multifuentes constituyen una alternativa apropiada para mejorar el acceso a los medicamentos que la población necesita, y así sostener las estrategias establecidas para este fin ⁽³⁾. Las autoridades reguladoras, siguiendo las recomendaciones de la OMS, han establecido criterios para realizar estudios de equivalencia terapéutica que demuestren que los medicamentos genéricos son intercambiables con el PR.

El presente estudio analiza los criterios de selección del PR definidos por la autoridad reguladora peruana, en comparación con los establecidos por las autoridades reguladoras de Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México. Estos países cuentan con bases jurídicas y marcos organizativos completos para una regulación competente y eficiente de los medicamentos y albergan autoridades regulatorias nacionales de referencia regional (ARNr) ⁽³¹⁾.

En las regulaciones de los países estudiados, la primera opción para seleccionar los PR es el innovador autorizado para su comercialización en el respectivo país (tabla 1). Este criterio concuerda con las recomendaciones de la OMS, la EMA, la FDA y el ICH ⁽³⁾, ya que es el innovador el que demostró la seguridad y eficacia en los ensayos clínicos de fase III, convirtiéndose en el comparador ideal para garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos en la práctica clínica ⁽³²⁾. En Perú, se considera como segunda opción que el innovador se fabrique en un origen alternativo, siempre que esté registrado y comercializado localmente. Esto se debe a que una empresa farmacéutica global que desarrolla un innovador considera que todos los mercados son similares, ya que, aunque el producto se fabrique en

Tabla 2. Medicamentos con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica y país de procedencia.

Medicamentos	n	País de procedencia						
		RS	Perú	Brasil	Argentina	México	Colombia	Chile
Lamivudina 150 mg tableta	2	2	-	-	-	-	-	-
Zidovudina 100 mg cápsula	1	1	-	-	-	-	-	-
Diazepam 10 mg tableta	2	2	-	-	-	-	-	-
Ciclosporina 100 mg cápsula blanda	1	-	1	-	-	-	-	-
Topiramato 100 mg, 50 mg, 25 mg tableta recubierta	11	5	-	3	3	-	-	-
Verapamilo clorhidrato 80 mg tableta recubierta	2	1	1	-	-	-	-	-
Warfarina sódica 5 mg tableta	3	3	-	-	-	-	-	-
Valproato semisódico, divalproato sódico 250 mg, 500 mg tableta liberación prolongada	2	-	2	-	-	-	-	-
Valproato semisódico, divalproato sódico 250 mg, 500 mg tableta liberación retardada, comprimido recubierta gastrorresistente	5	3	-	2	-	-	-	-
Valproato sódico 500 mg tableta liberación retardada, comprimido recubierta gastrorresistente, tableta recubierta entérica	6	6	-	-	-	-	-	-
Fenitoína sódica 100 mg cápsula	2	1	-	-	-	1	-	-
Lamotrigina 100 mg tableta dispersable	1	-	-	-	-	1	-	-
Lamotrigina 100 mg, 50 mg tableta/comprimido	12	10	-	-	-	-	-	2
Levetiracetam 500 mg, 1000 mg comprimido recubierta	6	-	-	-	-	2	2	2
Levodopa + carbidopa 250+25 mg tableta	6	3	-	-	-	1	1	1
Levotiroxina de sodio 100 µg, 50 µg, 125 µg, 25 µg, 75 µg tableta	17	3	-	6	7	1	1	-
Carbamazepina 200 mg tableta	11	10	1	-	-	-	-	-
Total	90	50	5	11	15	4	5	5

RS: registro sanitario

Tabla 3. Medicamentos con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica en Perú y sus productos de referencia en América Latina. *Continúa en la pág. 26*

Medicamento con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica	Productos de referencia (nombre de marca/ titular /país de fabricación)				
	Perú ^(14,15)	Brasil ^(19,20,25,26)	Argentina ^(19,26)	México ^(23,27)	Chile ^(21,29)
Ciclosporina 100 mg cápsula blanda	Sandimmun Neoral Novartis Biosciences Perú/ Alemania	Sandimmun Neoral Novartis Biosciences Brasil/Alemania	-	-	-
Topiramato 100 mg tableta recubierta	Topamax Janssen Cilag AG Suiza	-	Topamac Janssen Cilag AG Suiza	Topamax Janssen Cilag CV Puerto Rico-México ^a	-
Topiramato 50 mg y 25 mg tableta recubierta	Topamac Johnson Johnson Perú/Suiza	-	Topamac Janssen Cilag AG Suiza	Topamax Janssen Cilag CV Puerto Rico-México ^a	-
Verapamilo clorhidrato 80 mg tableta recubierta	Isoptin BGP Products AB Alemania o Grecia	Dilacorón Abbott lab Brasil	-	-	-
Valproato semisódico / divalproato sódico 250 mg y 500 mg tableta liberación prolongada	Depakote ER ABB Vie Inc Puerto Rico	Depakote ER Abbott lab Brasil	-	-	-
Valproato semisódico / divalproato sódico 250 mg y 500 mg tableta liberación retardada / comprimido recubierto gastroresistente	Depakote ABB Vie inc Puerto Rico/EE. UU.	-	Valcote ER Abbott Pharmaceutica Argentina	-	-
Fenitoína sódica 100 mg cápsula	Epanutin Pfizer SL Alemania	-	-	Epanutin Pfizer SA de CV México	-

^a Fabricación por etapas en diferentes países

Tabla 3. Medicamentos con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica en Perú y sus productos de referencia en América Latina. *Viene de la pág. 25*

Medicamento con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica	Productos de referencia (nombre de marca/ titular /país de fabricación)					
	Perú ^(14,15)	Brasil ^(19,20,25,26)	Argentina ^(19,26)	México ^(23,27)	Colombia ^(23,27)	Chile ^(21,29)
Lamotrigina 100 mg tableta dispersable	Lamictal GlaxoSmithkline Reino Unido-Polonia	-	-	Lamictal Glaxo Smithkline CV Polonia -México ^a	-	-
Lamotrigina 100 mg, 50 mg tableta/comprimido	Lamictal GlaxoSmithkline Reino Unido-Polonia	-	-	-	-	Lamictal GlaxoSmithkline Polonia
Levetiracetam 500 mg, 1000 mg comprimido recubierto	Keppra GlaxoSmithkline Perú Bélgica	-	-	Keppra Productos Farmac CV/Suiza	Keppra Glaxo Smithkline Colombia/Bélgica- Colombia ^a	Keppra Glaxo Smithkline Bélgica
Levodopa + carbidopa 250/25 mg tableta	Sinemet Merck Sharp & Dohme Holanda	-	-	Sinemet Shering Plough SA CV / EE.UU	Sinemet Merck Sharp & Dohme EE.UU-Colombia ^a	Sinemet Merck Sharp & Dohme México
Levotiroxina de sodio 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg tableta	Eutirox Merck Sharp & Dohme Alemania	-	T4 Montpellier Química Montpellier Argentina	Eutirox Merck SA CV México ^a	Eutirox Merck SA. Colombia Alemania/México/ Colombia ^a	-
Carbamazepina 200 mg tableta	Tegretol Novartis Italia	Tegretol Novartis Biosciences Brasil	-	-	-	-

^a Fabricación por etapas en diferentes países

Tabla 4. Medicamentos procedentes de países de América Latina que han demostrado intercambiabilidad terapéutica en Perú.

Medicamento con exigencia de estudios de equivalencia terapéutica	Medicamentos con intercambiabilidad terapéutica ^a			Producto de referencia en Perú	Producto de referencia en país de procedencia
	Nombre	País de procedencia	Tipo de estudio ^c		
Ciclosporina 100mg cápsula blanda	Citablicos 100 mg cápsula blanda (RS EE07401)	Brasil	<i>In vivo</i>	Sandimmun Neoral Novartis Biosciences Perú/Alemania	Sandimmun Neoral Novartis Biosciences Brasil/Alemania
Lamotrigina 100mg tableta dispersable	Trimolep 100 mg tableta dispersable (RS EE00477)	México	<i>In vivo</i>	Lamictal GlaxoSmithKline Reino Unido-Polonia	Lamictal GlaxoSmithKline CV Polonia-México ^b
Lamotrigina 50mg y 100mg tableta/ comprimido	Lafigin 50 mg comprimido (RS EE03511) y Lafigin 100 mg comprimido (RS EE04400)	Chile	<i>In vivo e in vitro</i>	Lamictal GlaxoSmithKline Reino Unido-Polonia	Lamictal GlaxoSmithKline Polonia
Levetiracetam 500mg y 1000mg comprimido recubierto	Levetiracetam 1000 mg comprimido recubierto (RS EE01538) y Levetiracetam 500 mg comprimido recubierto (RS EE04675)	Colombia	<i>In vivo e in vitro</i>	Keppra GlaxoSmithKline Perú Bélgica	Keppra GlaxoSmithKline Colombia/Bélgica-Colombia ^b
	Kopodex 500 mg comprimido recubierto (RS EE00562) y Kopodex 1000 mg comprimido recubierto (RS EE01111)	Chile	<i>In vitro</i>	Keppra GlaxoSmithKline Perú Bélgica	Keppra GlaxoSmithKline Bélgica
Levodopa + carbidopa 250/25 mg tableta	Cloisone 250/25 mg tableta (RS EE08317)	México	<i>In vivo</i>	Sinemet Merck Sharp & Dohme Holanda	Sinemet Shering Plough SA CV EE.UU.
	Carbidopa/Levodopa 25mg/ 250mg tableta (RS EE01466)	Colombia	<i>In vivo</i>	Sinemet Merck Sharp & Dohme Holanda	Sinemet Merck Sharp & Dohme EE.UU.-Colombia ^b

RS: registro sanitario

^a Medicamentos que han presentado estudios de equivalencia terapéutica (*in vivo o in vitro*) hasta el 31 de diciembre de 2023^b Fabricación por etapas en diferentes países^c Tipo de estudio según las resoluciones directorales de autorización de cambio en la información contenida en el rotulado mediato e inmediato para incluir la declaración “medicamento intercambiable” ⁽³⁰⁾

distintos sitios con pequeñas diferencias, estos deben ser similares para poder extrapolar las conclusiones del ensayo de fase III a todos los mercados locales donde se comercializa ⁽³²⁾.

Cuando el innovador no está disponible en el mercado nacional, pero sí en otro país, se permite importarlo, como ocurre en Brasil y Colombia ^(6,10). En Argentina, Chile y Perú, se permite la importación del innovador procedente de un país del ICH ^(7,11,13), ya que los países que son miembros de este organismo presentan sólidos sistemas reguladores, y también disponen de amplios datos documentados sobre seguridad y eficacia procedentes de la vigilancia posterior a la comercialización ⁽³²⁾. Esta opción busca eliminar demoras innecesarias en la aprobación de nuevos medicamentos y fomentar la colaboración entre autoridades reguladoras, lo que facilita el intercambio de información y la adopción de mejores prácticas.

La aceptación de PR extranjeros puede beneficiar a la salud pública al aumentar la disponibilidad de medicamentos genéricos y reducir el costo de la atención sanitaria, al disminuir la necesidad de realizar estudios de equivalencia terapéuticos para cada mercado. No obstante, este enfoque implica riesgos, ya que el PR extranjero puede diferir del local, generando posibles problemas de intercambiabilidad; por ello, cuando una autoridad acepta el uso de un comparador extranjero, impone restricciones para controlar el riesgo asociado a los problemas de intercambiabilidad. Por otra parte, la no aceptación de PR extranjero limita el desarrollo global de medicamentos genéricos, ya que obliga a la industria a repetir estudios con comparadores locales debido a que las autoridades reguladoras desconocen si los productos comparativos de otros países son los mismos que los suyos o, si lo saben, no pueden utilizar esa información por razones de confidencialidad y/o restricciones legales. Esto supone una duplicidad de esfuerzos para los reguladores y la industria por igual, así como riesgos innecesarios para las personas que participan en los estudios ⁽³³⁾.

En Brasil solo se aceptan PR establecidos por la ANVISA, ya sea el producto innovador o un medicamento genérico que haya demostrado ser equivalente terapéutico con el mismo PR definido por esta autoridad ⁽⁶⁾. Esta regulación es similar a la de los países miembros del Grupo de Trabajo de Bioequivalencia para Genéricos (BEWGG, por sus siglas en inglés) del Programa Internacional de Reguladores Farmacéuticos (IPRP, por sus siglas en inglés) como Colombia, México, la Unión Europea, Japón, Corea del Sur y Estados Unidos, que no aceptan PR extranjeros si existe un producto local para la comparación, por tanto, los estudios solo pueden realizarse con PR que se comercialicen en su respectivo país ⁽³³⁾.

En Argentina, México, Colombia, Chile y Perú se acepta como PR a un medicamento genérico que ha demostrado

ser equivalente terapéutico con PR que ya no se encuentra en el mercado. En México se elige al producto más antiguo y en Perú al producto líder del mercado, esta última opción es similar a lo reportado con los Estados del Consejo de Cooperación del Golfo (GCC) que también utilizan como PR al producto genérico líder del mercado ⁽³⁴⁾. La OMS recomienda que solo se acepte un líder del mercado local (de una empresa distinta a la innovadora) como PR cuando no haya un innovador en el mercado local ⁽³⁵⁾; sin embargo, en estos casos, es posible que el líder del mercado nacional no tenga un vínculo directo con el producto innovador en términos de seguridad y eficacia, ya que nunca se demostró que fuera equivalente terapéutico al producto innovador ni se exigió en el momento de la aprobación, por lo que es posible que presente diferencias de biodisponibilidad clínicamente relevantes ⁽³²⁾.

Los hallazgos del presente estudio demuestran que no existen criterios estandarizados para la selección del PR en América Latina, lo que dificultaría la aceptación de los estudios de equivalencia terapéutica entre los países, ya que los comparadores exigidos para dichos estudios son diferentes, lo que conllevaría a repetir estos estudios con los respectivos PR locales de cada país. Esta situación también afectaría el cumplimiento de la intercambiabilidad de medicamentos en Perú.

Al 31 de diciembre de 2023, se identificaron 90 RS de medicamentos que contienen IFA bajo la exigencia de presentar estudios de equivalencia terapéutica (tabla 2). De estos, los medicamentos fabricados en Perú representaron el 55,5% (50 RS) del total. De América Latina, México presentó el mayor número de medicamentos autorizados en Perú bajo esta categoría (15 de 40 RS), seguido de Argentina (11 de 40), Brasil (5 de 40), Chile (5 de 40) y Colombia (4 de 40). Estos resultados coinciden con lo señalado por la OPS, que indica que América Latina es una de las regiones del mundo con un crecimiento más rápido, debido a que cuenta con mercados farmacéuticos importantes y en expansión, como México y Brasil, que en el 2018 fueron los países de la región con el valor más alto de productos farmacéuticos exportados, seguidos de Argentina, Colombia y Chile ⁽³¹⁾.

En las listas oficiales de PR de los países estudiados se observa que, en algunos PR, el nombre de marca, el titular y el país de fabricación coinciden, mientras que en otros difieren en algunos aspectos (tabla 3). Si la única diferencia es el país de fabricación, se podría aceptar el PR siempre que se fabrique como producto terminado en un único sitio en un PAVS. Sin embargo, cuando la fabricación se realiza por etapas, es necesario una evaluación detalladamente, pues los procesos que intervienen en la fabricación del medicamento pueden afectar su disolución

y biodisponibilidad. Según Pérez-Chauca et al. ⁽³⁶⁾, el medicamento genérico de prueba debe presentar el mismo IFA, en igual cantidad molar, forma farmacéutica y vía de administración que el PR, además, debe cumplir con los respectivos estándares de calidad. Los cambios significativos en las características fisicoquímicas del IFA, en los excipientes y en el proceso de manufactura pueden comprometer la equivalencia terapéutica del medicamento genérico y, en consecuencia, su intercambiabilidad, como ocurre con las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata o modificada.

Los hallazgos demuestran que la selección del PR es un factor importante que podría limitar la evaluación de medicamentos genéricos en Perú, ya que, si los PR de Argentina, Brasil, Colombia, Chile y México difieren de los establecidos en Perú, sería necesario repetir los estudios de equivalencia terapéutica, lo que supondría un esfuerzo adicional tanto para la industria farmacéutica como para las autoridades reguladoras. Por ello, cuando las autoridades reguladoras oficialicen la lista de PR, deberían tener en cuenta datos relevantes para evaluar la trazabilidad de estos, como el nombre de marca, el titular del RS y el país de fabricación.

Otro hallazgo importante es que, de los 40 medicamentos registrados en Perú procedentes de Argentina, Brasil, Colombia, Chile y México, 15 deben demostrar intercambiabilidad mediante estudios *in vitro*; sin embargo, a pesar de que ya se han superado los plazos establecidos en la regulación, solo seis han presentado dichos estudios. Asimismo, de los 25 medicamentos que requieren demostrar intercambiabilidad mediante estudios *in vivo*, únicamente cuatro han cumplido, y los demás aún tienen plazo hasta marzo de 2026 ⁽³⁷⁾. En total, en la fecha de corte del presente estudio, solo diez medicamentos han demostrado intercambiabilidad con el PR (tabla 4).

En los medicamentos que han demostrado intercambiabilidad, se observa que, cuando el PR seleccionado en Perú y en los países de América Latina coincide en nombre de marca, titular y país de fabricación, los medicamentos genéricos procedentes de estos países cumplen con las exigencias de la normatividad peruana, como es el caso del producto Citablicos 100 mg cápsula blanda (RS EE07401), que en Perú y Brasil tienen el mismo PR (Sandimmun Neoral/ Novartis Biosciences/ Alemania) ^(16,20). En la mayoría de medicamentos genéricos procedentes de México, Colombia y Chile, que han demostrado su intercambiabilidad en Perú, se observan diferencias en el país de fabricación de los PR. Sin embargo, esta diferencia con el PR establecido en Perú

no ha limitado su uso como comparadores para demostrar la intercambiabilidad, bajo las exigencias de la normatividad peruana.

Por otra parte, hasta el 31 de diciembre de 2023, ninguno de los 50 medicamentos fabricados en Perú con exigencia de equivalencia terapéutica había presentado estudios para demostrar su intercambiabilidad ⁽¹⁶⁾. Esta situación, que afecta a los medicamentos de origen nacional, debe motivar a la autoridad reguladora peruana a implementar estrategias que promuevan el desarrollo de los medicamentos genéricos intercambiables en el país.

Con base en los hallazgos del estudio se plantean las siguientes recomendaciones para contribuir a fortalecer la disponibilidad de medicamentos genéricos intercambiables en Perú y a nivel de América Latina:

- **Implementación de una política farmacéutica:** los Estados deben establecer una política integral que favorezca la inversión de la industria farmacéutica en estudios de intercambiabilidad, como señala Tobar ⁽³⁸⁾. Esto incluye implementar programas de capacitación para las empresas sobre cómo realizar los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar intercambiabilidad, incluyendo guías detalladas y apoyo técnico para la correcta implementación de los estudios exigidos. Además, debe promoverse la creación de laboratorios públicos de referencia que realicen estudios de equivalencia terapéutica a precios asequibles para los fabricantes nacionales, y fortalecer el marco normativo nacional teniendo en cuenta los estándares internacionales para la selección de los PR y la realización de los estudios de equivalencia terapéutica, que permitan el reconocimiento de estudios realizados en otros países con regulaciones equivalentes.
- **Armonización regional en América Latina:** se sugiere establecer acuerdos regionales que unifiquen los criterios de selección de los PR, lo que permitiría optimizar la regulación y facilitar el acceso a medicamentos genéricos seguros, eficaces y de calidad. Un primer paso sería aceptar PR extranjeros o internacionales, lo que reduciría la duplicidad de estudios y los costos asociados. Según lo expuesto por Gwaza ⁽³²⁾, esta estrategia favorecería una mejor comprensión de la relación entre el medicamento genérico y su comparador, ya que facilitaría la realización de estudios adicionales cuando fuera necesario, como pruebas en ayunas, con alimentos o en pacientes en condiciones reales de uso. Esto no supondría un aumento de los costos, ya que actualmente las empresas de genéricos deben realizar múltiples estudios con diferentes PR nacionales. En esta

esta estrategia favorecería el desarrollo de genéricos de mayor calidad, ya que demostraría su equivalencia terapéutica en un espectro más amplio de condiciones, lo que permitiría detectar y abordar posibles problemas de bioequivalencia en el futuro.

- **Impulsar a la convergencia regulatoria a través de organismos internacionales:** es importante buscar el apoyo de organizaciones internacionales para lograr la convergencia regulatoria en la región, lo que redundaría en un uso más eficiente de los recursos y evitaría la duplicidad de esfuerzos. Aunque la Red PARF ha recomendado criterios de selección para los PR, resulta oportuno armonizar dichos criterios a través de este organismo, teniendo en cuenta la experiencia de varios países de la región en la implementación de la intercambiabilidad terapéutica.

Una de las limitaciones del estudio es que se basó exclusivamente en la información pública de las autoridades reguladoras de los países estudiados, por lo que, no fue posible identificar otros factores que también podrían limitar la realización de los estudios de equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos en Perú.

En conclusión, los criterios técnicos para la selección del PR en los estudios de equivalencia terapéutica en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú presentan diferencias importantes. Aunque en todos se prioriza el uso del innovador registrado localmente, las estrategias para seleccionar los PR alternativos varían de un país a otro. Asimismo, se evidenció que cuando el PR seleccionado en Perú coincide en nombre de marca, titular y país de fabricación con el de los países de América Latina, los medicamentos genéricos de estos países cumplen con la normatividad peruana. Además, las diferencias en el lugar de fabricación no han limitado su uso como comparadores en estudios de equivalencia terapéutica, siempre que se garantice su trazabilidad con el innovador o el producto que ha demostrado su eficacia y seguridad. Estos hallazgos evidencian la necesidad de armonizar los criterios regulatorios a nivel regional para optimizar el uso de recursos y evitar la duplicidad de estudios, lo que contribuiría a mejorar el acceso a medicamentos genéricos de calidad, eficaces y seguros en América Latina. En Perú, se recomienda implementar una política nacional que favorezca la inversión en estudios de intercambiabilidad, fortalecer la capacitación y el apoyo técnico a la industria, promover la creación de laboratorios públicos de referencia y armonizar la regulación nacional con estándares internacionales para el reconocimiento de estudios realizados en otros países con regulaciones equivalentes.

Contribuciones de autoría. El autor declara que cumplió los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. LCS: Conceptualización, curación de datos, investigación, redacción - borrador, redacción - original, revisión y edición.

Conflictos de intereses. El autor declara que no presenta conflicto de interés.

Financiamiento. Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. 2da edición [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2002. [citado 18 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42541>.
2. Huayanay-Falconí L. Bioequivalencia en medicamentos. Revista Médica Herediana [Internet]. 2012 [citado 19 de febrero de 2024]; 23(4):221-2. Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/841>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Red PARF Documento Técnico N° 8. Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos [Internet]. Washington, D.C.; junio 2011 [citado 19 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/red-parf-documento-tecnico-no-8-marco-para-ejecucion-requisitos-equivalencia-para>.
4. World Health Organization. TRS 1003 - Annex 6: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado 19 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs-1003>.
5. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Revista Médica del Uruguay [Internet]. 30 de septiembre de 2012 [citado 19 de febrero de 2024]; 28(3):165-73. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/index.php/rmu/article/view/335>.
6. Ministério da Saude. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC No 35, de 12 de março de 2001 [Internet]. Brasil: ANVISA; 2001 [citado 19 de febrero de 2024]. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0035_12_03_2001.html.
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 1918/2013. Boletín Nacional [Internet]. Argentina: ANMAT; 2013 [citado 19 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposición-1918-2013-210596>.
8. Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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. Diario Oficial de la Federación [Internet]. México, D.F.: 1999 [citado 19 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4948161&fecha=07/05/1999#gsc.tab=0.
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1124 de 2016 - Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos [Internet]. Colombia; 2016 [citado 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/97ecb574-0101-09a1-9eb1-d7594a5bd8e2.pdf>.

10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Circular No. 1000-133-18 - Conclusiones mesa de trabajo Implementación de la Resolución 1124 de 2016. [Internet]. Colombia: INVIMA; setiembre 2018 [citado 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/CIRCULAR-No-1000-133-18.pdf>.
11. Ministerio de Salud. Resolución 727 EXENTA 29-NOV-2005. Aprueba norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica a productos farmacéuticos en Chile. Biblioteca del Congreso Nacional [Internet]. Chile: 29 nov 2005. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=244390&idParte=0&idVersion=>.
12. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Ley N.º 29459 [Internet]. Plataforma del Estado Peruano. Lima, Perú; 5 nov 2009. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/congreso-de-la-republica/normas-legales/2813441-29459>.
13. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N.º 024-2018-SA-Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos [Internet]. Plataforma del Estado Peruano Perú; sep 14, 2018. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/203819-024-2018-sa>.
14. Resolución Ministerial N.º 366-2019/MINSA, que aprueba la relación de productos de referencia que se usaran como comparadores en la realización de los estudios de equivalencia terapéutica [Internet]. Perú: Ministerio de Salud; 13 abr 2019. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/273998-366-2019-minsa>.
15. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 404-2021-MINSA, que aprueba el listado de medicamentos para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, en el marco de lo dispuesto por la Séptima Disposición Complementaria Final del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, aprobado por Decreto Supremo N.º 024-2018-SA, que como Anexo 1 forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 24 mar 2021. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/1773598-404-2021-minsa>.
16. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Listado de Medicamentos que han demostrado Intercambiabilidad en el Perú ante la ANM (DIGEMID) [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2024 [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/intercambiabilidad-de-medicamentos/medicamentos-intercambiables/>.
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2024 [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.
18. World Health Organization. List of transitional WLAs [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/list-of-transitional-wlas>.
19. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Vademécum Nacional de Medicamentos [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud; 2024 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>.
20. Instituto de Salud Pública de Chile. Consulta Productos Registrados [Internet]. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2024 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. Brasília: ANVISA; 2024 [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
22. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Consulta registros sanitarios [Internet]. Bogotá, Colombia: INVIMA; 2024 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/consulta-registros-sanitarios>.
23. Comisión General para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Consulta de Registros Sanitarios [Internet]. México, D.F.: COFEPRIS; 2024. [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>.
24. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Lineamientos que establecen los requisitos para el reconocimiento y selección de un medicamento de referencia [Internet]. México, D.F.: COFEPRIS; 2018 [citado 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/lineamientos-medicamentos-de-referencia>.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC No 58. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambiabilidade de medicamentos similares com o medicamento de referência [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; oct 10, 2014. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf.
26. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 8262/2017 [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud; 2017 [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/168359/20170801>.
27. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Listado actualizado de medicamentos de referencia [Internet]. México, D.F.: COFEPRIS; 2019 [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/441323/Listado_de_medicamentos_de_Referencia.pdf.
28. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia [Internet]. Colombia: INVIMA; 2023 [citado el 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/Bioequivalencia/Establecimientos/Listado%20de%20mol%C3%A9culas%20para%20la%20exigencia%20de%20Estudios%20de%20Bioequivalencia%20v.Diciembre2023.pdf>.
29. Instituto de Salud Pública de Chile. Productos de referencia. Exigencias a productos de liberación convencional [Internet]. Santiago de Chile: Ministerio de Salud. [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/referentes_liberacion_convencional.pdf.
30. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Resoluciones Directorales emitidas por la Dirección de Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de

- Salud; 2024 [citado 4 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/resolucionesDirectorales/Principal/ResolucionesDPF.aspx>.
31. Regulatory System Strengthening in the Americas. Lessons Learned from the National Regulatory Authorities of Regional Reference. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2021. [citado 23 de febrero de 2024]; 111. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53793>.
 32. Gwaza L, Gordon J, Leufkens H, Stahl M, García-Arieta A. Global Harmonization of Comparator Products for Bioequivalence Studies. *AAPS J*. 2017 May;19(3):603-606. doi: [10.1208/s12248-017-0068-6](https://doi.org/10.1208/s12248-017-0068-6).
 33. García Arieta A, Simon C, Lima Santos GM, Calderón Lojero IO, Rodríguez Martínez Z, Rodrigues C, Park SA, Kim JM, Kuribayashi R, Okada Y, Nolting A, Pfaffli C, Hung WY, Crane C, Braddy AC, Van Oudtshoorn J, Gutierrez Triana D, Clarke M. A Survey of the Regulatory Requirements for the Acceptance of Foreign Comparator Products by Participating Regulators and Organizations of the International Generic Drug Regulators Programme. *J Pharm Pharm Sci*. 2019; 22(1):28-36. doi: [10.18433/jpps30215](https://doi.org/10.18433/jpps30215).
 34. Wadakkan J, Sundaram R. An overview on bioequivalence regulatory requirements of orally administered pharmaceutical products: The US-FDA guidelines and gulf cooperation council guidelines. *J Pharm Res*. 13(1):53-8.
 35. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. TRS 992, Annex 8 - Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products Forty-ninth report. Vol. 992, WHO Tech Rep Ser [Internet]. Geneva: WHO; 2015 [citado 27 de febrero de 2024]. p. 185-9. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-8-trs-992>.
 36. Perez-Chauca E, Gomes Ferraz H. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021 Apr-Jun; 38(2):337-344. doi: [10.17843/rpmesp.2021.382.7322](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7322).
 37. Resolución Ministerial N.º 195-2022-MINSA, dispone la aplicación del principio de gradualidad establecido en el Reglamento aprobado por el Decreto Supremo N0 024-2018-SA a los medicamentos contenidos en el listado aprobado por el artículo 1 de la Resolución Ministerial 404-2021/MIMSA, que cuenten con registro sanitario vigente a la fecha de entrada en vigencia de la presente Resolución Ministerial, para demostrar intercambiabilidad. [Internet]. Lima, Perú: Ministerio de Salud; mar 12, 2022. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2813279-195-2022-minsa>.
 38. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina [Economy of generic drugs in Latin America]. *Rev Panam Salud Pública*. 2008 Jan;23(1):59-67. Spanish. doi: [10.1590/s1020-49892008000100008](https://doi.org/10.1590/s1020-49892008000100008).