

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, 13 DIC. 2010 ASUNTO NRO.97.-

VISTO: el Decreto del Poder Ejecutivo N° 12/007 de 12 de enero de 2007;-----

RESULTANDO: I) lo dispuesto en sus Artículos 15 y 20 en cuanto a la obligación de presentar los resultados del Estudio de Equivalencia Biofarmacéutica, por parte de la empresa solicitante de un registro nuevo o renovación de uno ya otorgado, cuando el medicamento contiene en su formulación alguno de los fármacos listados en el Anexo III del mencionado Decreto, o cuando se tratara de Medicamentos orales de liberación prolongada, o no-orales y no-parenterales que actúan por absorción sistémica (parches);-----

II) lo establecido por el Artículo 4 del Decreto del Poder Ejecutivo N° 261/009 de 1° de junio de 2009, que reglamenta los Centros de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, en relación a lo dispuesto por el Artículo 19 del citado Decreto N° 12/007, sobre la autorización por parte del Ministerio de Salud Pública del protocolo del estudio "in vivo" previo a su inicio;-----

CONSIDERANDO: I) que el Estudio de la Bioequivalencia entre un producto y su Referencia, debe desarrollarse de acuerdo a los requerimientos reglamentarios generales, en particular los establecidos por los citados Decretos N° 12/007 y N° 261/009 las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para dichos estudios, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL);-----

II) que en razón de las disposiciones contenidas en los Artículos mencionados, se estima pertinente establecer las referencias para la realización de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos para la realización de estudios de equivalencia biofarmacéutica de Medicamentos que contengan en su formulación algunos de los fármacos listados en el Anexo III del Decreto N° 12/007;-----

III) que asimismo resulta necesario establecer criterios para la definición de Referencias para la realización de este tipo de Estudios, como guía para toda propuesta de Medicamentos de Referencia para su autorización por parte del Ministerio de Salud Pública, a ser usados en futuros Estudios;-----

IV) que la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública, no formula objeciones al proyecto de referencia, aprobando la propuesta de Decreto que se eleva por parte del Departamento de Medicamentos y la División Normas e Investigación;---

ATENCIÓN: a lo precedentemente expuesto, lo establecido por la Ley N° 9.202 – Orgánica de Salud Pública – de 12 de enero de 1934, el Decreto – Ley N° 15.443 de 5 de agosto de 1983 y lo dispuesto por el Decreto N° 12/007 de 12 de enero de 2007, el Decreto N° 379/008 de 4 de agosto de 2008 y el Decreto N° 261/009 de 1° de junio de 2009;-----

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

DECRETA:

Artículo 1°.- Apruébanse las “Referencias para la Realización de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos” que figuran en el Anexo I que se adjunta y forma parte integrante del presente Decreto, como Referencias para la realización de estudios de equivalencia biofarmacéutica de Medicamentos que contienen en su formulación alguno de los fármacos listados en el Anexo III del Decreto N° 12/007 de 12 de enero de 2007.-----

Artículo 2°.- Para la realización de los estudios de equivalencia biofarmacéutica de Medicamentos que contienen en su formulación alguno de los fármacos listados en el Anexo III del Decreto 12/007, no es requisito la aprobación del Protocolo de Investigación por parte del Ministerio de Salud Pública previo al inicio de los

Ministerio de Salud Pública

mismos, siempre que la Referencia se encuentre en el Anexo I del presente Decreto.-----

Artículo 3°.-

Apruébanse los “Criterios para la Definición de Referencias para la Realización de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos”, contenidos en el Anexo II que se adjunta y forma parte integrante de este Decreto, como guía para la propuesta de Medicamentos de Referencia para autorización por parte del Ministerio de Salud Pública, a ser usada en estudios de equivalencia biofarmacéutica entre Medicamentos, cuando se tratara de:-----

- a- Medicamentos que contienen en su formulación alguno de los fármacos listados en el Anexo III del Decreto N° 12/007 y cuya Referencia no se encuentre en el Anexo I del presente Decreto;-----
- b- Medicamentos orales de liberación prolongada, o no-orales y no-parenterales que actúan por absorción sistémica (parches);-----
- c- Estudios de intercambiabilidad entre Medicamentos cuya realización no ha sido establecida como requisito obligatorio para la comercialización en el País.-----

Artículo 4°.-

Para la realización de los Estudios de equivalencia biofarmacéutica de Medicamentos comprendidos en los ítems a-, b- y c- del Artículo anterior, es requisito necesario la aprobación del Protocolo de Investigación por parte del Ministerio de Salud Pública, previo al inicio de los mismos.-----

Artículo 5°.-

Rigen en su totalidad, con excepción de lo preceptuado en el Artículo 2° del presente Decreto, los

requisitos sobre planificación, notificaciones y autorizaciones necesarias previas al inicio de cada Estudio, dispuestos por el Decreto N° 261/009 de 1° de junio de 2009, que reglamenta los Centros de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos y el citado Decreto N° 12/007, sobre requisitos para la demostración de intercambiabilidad de Medicamentos.-----

Artículo 6°.- Comuníquese, publíquese.-----

Decreto Interno N°

Decreto del Poder Ejecutivo N°

Ref. N° 001-3/2185/2010.

/ST.

SE



JOSÉ MUJICA
Presidente de la República

ANEXO I

REFERENCIAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA DE REFERENCIA	FORMA FARMACÉUTICA	ORIGEN
Ácido Valproico como Divalproato ácido de sodio	VALCOTE 125 mg SPRINKLE ABBOTT	Cápsulas	EE.UU.
Ácido Valproico como Divalproato ácido de sodio	VALCOTE 500 mg ABBOTT	Comprimidos Entéricos	ARGENTINA
Ácido Valproico como Divalproato ácido de sodio	VALCOTE ER 500 ABBOTT	Comprimidos de Liberación Prolongada	EE.UU.
Ácido Valproico	DEPAKENE 250 mg ABBOTT	Cápsulas Blandas	ARGENTINA
Carbamazepina	TEGRETOL CR 400 mg NOVARTIS	Comprimidos de Liberación Prolongada	BRASIL
Carbamazepina	TEGRETOL 200 mg NOVARTIS	Comprimidos	EE.UU.
Carbamazepina	TEGRETOL 100 mg/5 ml NOVARTIS	Suspensión	FRANCIA
Fenitoína Sódica	DILANTIN ER 30/100 mg PFIZER	Cápsulas	EE.UU.
Fenitoína	DILANTIN 50 mg PFIZER	Comprimidos Masticables	EE.UU.

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA DE REFERENCIA	FORMA FARMACÉUTICA	ORIGEN
Oxcarbazepina	TRILEPTAL 600 mg NOVARTIS	Comprimidos Recubiertos	SUIZA / ITALIA
Ciclosporina	SANDIMMUN NEORAL 25 mg NOVARTIS	Cápsulas Blandas	SUIZA
Ciclosporina	SANDIMMUN NEORAL 100 mg/100 ml NOVARTIS	Solución	FRANCIA
Abacavir	ZIAGENAVIR 300 mg GLAXOSMITHKLINE	Comprimidos	INGLATERRA
Didanosina	VIDEX 200 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB	Cápsulas Entéricas	EE.UU.
Efavirenz	STOCRIN/SUSTIVA 200 mg MERCK SHARP & DOHME / BRISTOL-MYERS SQUIBB	Cápsulas	EE.UU
Efavirenz	STOCRIN 600 mg MERCK SHARP & DOHME	Comprimidos Recubiertos	AUSTRALIA
Estavudina	ZERIT 30/40 mg BRISTOL-MYERS SQUIBB	Cápsulas	EE.UU.
Indinavir	CRIXIVAN 400 mg MERCK SHARP & DOHME	Cápsulas	EE.UU.
Lamiduvina	3TC 150 mg GLAXOSMITHKLINE	Comprimidos Recubiertos	INGLATERRA
Nelfinavir	VIRACEPT 250 mg ROCHE	Comprimidos Recubiertos	SUIZA / ESPAÑA

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA DE REFERENCIA	FORMA FARMACÉUTICA	ORIGEN
Nevirapina	VIRAMUNE 200 mg BOEHRINGER INGELHEIM	Comprimidos	EE.UU.
Nevirapina	VIRAMUNE 50mg/5ml BOEHRINGER INGELHEIM	Suspensión	EE.UU.
Ritonavir	RITONAVIR 100 mg ABBOTT	Cápsulas Blandas	EE.UU.
Ritonavir	RITONAVIR 100 mg ABBOTT	Comprimidos Recubiertos	ALEMANIA
Saquinavir	INVIRASE 500 mg ROCHE	Comprimidos Recubiertos	ESPAÑA
Saquinavir	FORTOVASE / INVIRASE 200 mg ROCHE	Cápsulas	SUIZA
Zidovudina	RETROVIR 100 mg GLAXOSMITHKLINE	Cápsulas	INGLATERRA
Zidovudina	RETROVIR 300 mg GLAXOSMITHKLINE	Comprimidos Recubiertos	EE.UU.

ASOCIACIONES

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA DE REFERENCIA	FORMA FARMACÉUTICA	ORIGEN
Abacavir; Lamivudina	KIVEXA 300;600 mg GLAXOSMITHKLINE	Comprimidos Recubiertos	INGLATERRA
Lamivudina; Zidovudina	COMBIVIR 150;300 mg GLAXOSMITHKLINE	Comprimidos Recubiertos	INGLATERRA
Lamivudina; Zidovudina; Abacavir	TRIZIVIR 150;300;300 mg GLAXOSMITHKLINE	Comprimidos Recubiertos	INGLATERRA
Lopinavir; Ritonavir	KALETRA 133.3;33.3 mg ABBOTT	Cápsulas Blandas	EE.UU.
Lopinavir; Ritonavir	KALETRA 200;50 mg ABBOTT	Comprimidos Recubiertos	ALEMANIA

Para otras asociaciones a dosis fijas, se utilizará la combinación apropiada de los medicamentos mono-ingrediente designados como referencia.

ANEXO II

CRITERIOS PARA LA DEFINICIÓN DE REFERENCIAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS

Los criterios para la selección de los medicamentos de referencia para estudios de equivalencia biofarmacéutica se fundamentan en las definiciones y guía establecidas en el documento intitulado "Expert Comitee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fortieth Report Annex 7 de la OMS publicado en el WHO Technical Report series, No 937, 2006.

El producto farmacéutico Innovador, de acuerdo a la definición establecida por el Art. 7 del decreto 12/007, es usualmente el medicamento de referencia de elección para comparar productos farmacéuticos de distintas fuentes debido a que su calidad, seguridad y eficacia debieron ser bien documentadas y comprobadas en estudios previos a ser autorizada su comercialización y en esquemas de monitoreo posteriores a la puesta del producto en el mercado.

En algunos casos no puede identificarse o bien no esta disponible en el Mercado el producto innovador. El considerar como referencia un medicamento cuya equivalencia biofarmacéutica ha sido demostrada contra uno cuya calidad, seguridad y eficacia fuera demostrada por estudios clínicos bien documentados, puede resultar en pérdida progresiva de la confiabilidad en la bioequivalencia de los futuros medicamentos y potencialmente a una pérdida de Intercambiabilidad con respecto al Innovador.

Las siguientes opciones establecen por orden de preferencia las condiciones para ser considerado Medicamento de Referencia por parte del MSP:

- I) Medicamento para el cual han sido demostradas calidad, seguridad y eficacia mediante el desarrollo completo de estudios pre-clínicos y clínicos, y estos han sido documentados y presentados junto a su desarrollo farmacéutico, ante el Ministerio de Salud Pública quien ha otorgado al producto la autorización de venta.
 - II) Medicamento de Referencia para la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se comercializa o comercializó en el país, que ha demostrado calidad, seguridad y eficacia mediante estudios pre-clínicos, clínicos y de desarrollo farmacéutico. El lugar de fabricación primario esta indicado en la lista de Medicamentos de Referencia OMS¹.
-

- III) Medicamento Innovador que se comercializa o comercializó en el país, para el cual hay una autorización de venta en un país integrante ICH (International Conference on Harmonisation) o asociado, que ha demostrado calidad, seguridad y eficacia mediante estudios pre-clínicos, clínicos y de desarrollo farmacéutico.
- IV) En el caso que no se identifique ningún medicamento según lo definido en los puntos I) a III) anteriores, la elección del Medicamento de Referencia se basará en los criterios enumerados a continuación. En caso de existir varios medicamentos que cumplan con los criterios de elección establecidos en este punto, podrá autorizarse más de una referencia, si así lo justifica la práctica clínica.
 - a) Si el Laboratorio titular del registro del Medicamento de Referencia definido según II) ó III) comercializa en el país un equivalente farmacéutico con un origen diferente, deberá presentar evidencia que demuestre que la seguridad y la eficacia son iguales a las del producto de origen.
 - b) Medicamento definido según II) que no se comercializa ni se comercializó en el país.
 - c) Medicamento definido según III) que no se comercializa ni se comercializó en el país.
 - d) Medicamento registrado por el MSP, que se ha comercializado por lo menos durante los últimos 10 años, con documentado uso clínico y estudios que evalúen la farmacocinética del producto.

¹ World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 902, 2002, Annex 11 "Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products"; WHO Prequalification of Medicines Programme - Guidance Document April 2008 - "Recommended comparator products: medicines for HIV/AIDS and related diseases"