

San José, 16 de marzo de 2023
MS-DRPIS-522-2023

Licda. Lineth Fallas Cordero
Directora Ejecutiva
AGEFAR
lfallas@agefar.net

Asunto: Respuesta a consulta de fecha 1 de marzo de 2023 con relación a bioequivalencia y alternativas farmacéuticas.

Reciba un cordial saludo. Mediante la presente se hace acuso de recibo de la nota enviada por su persona el pasado 1 de marzo del año en curso en seguimiento a la reunión virtual del miércoles 8 de febrero, a la vez se procede a brindar respuesta a las consultas planteadas:

1. Se desea confirmar si las siguientes aseveraciones son correctas:

a. El reglamento 32470-S únicamente aplica para medicamentos cuyo ingrediente activo se encuentra dentro del listado priorizado de medicamentos que requieren de la presentación de estudios de bioequivalencia y que son equivalentes farmacéuticos al producto de referencia establecido por el Ministerio de Salud de Costa Rica, el cuál presentó estudios de calidad, seguridad y eficacia durante su proceso de inscripción.

Esta aseveración es incorrecta por cuanto el Decreto 32470-S establece en el artículo 8 que la presentación del requisito de equivalencia terapéutica aplica tanto para inscripciones como renovaciones:

“Artículo 8.-Para el registro sanitario por primera vez o la renovación de los medicamentos multiorigen o innovadores de origen alterno que requieran demostrar la equivalencia terapéutica, se requiere el cumplimiento de las siguientes condiciones:

1) El producto propuesto debe ser un equivalente farmacéutico del producto de referencia.”

Para la selección del producto de referencia la normativa establece en el capítulo IV “De los criterios para la selección del producto de referencia” lo siguiente:

“Artículo 14.-El Ministerio seleccionará el producto de referencia según los siguientes criterios en orden de prioridad:

- 1) La primera elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en Costa Rica.*
- 2) La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.*
- 3) La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alternativo, registrado y comercializado en Costa Rica.*
- 4) La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, el Ministerio podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alternativo, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Costa Rica.*
- 5) La quinta elección corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad”*

Artículo 15.-En caso de que el producto de referencia nacional deje de ser comercializado en el país, el Ministerio podrá elegir un nuevo producto de referencia entre aquellos productos equivalentes terapéuticos al mismo, siguiendo el mismo orden de prioridad del artículo anterior.”

b. El reglamento 32470-S no aplica para medicamentos cuyo ingrediente activo se encuentra dentro del listado priorizado de medicamentos que requieren de la presentación de estudios de bioequivalencia y que son alternativas farmacéuticas al producto de referencia establecido por el Ministerio de Salud de Costa Rica.

Es correcto que el reglamento que el reglamento 32470-S no regula a medicamentos que son alternativas farmacéuticas. El Reglamento 32470-S aplica para el registro sanitario por primera vez o la renovación de los medicamentos multiorigen o innovadores de origen alternativo que se encuentren normados por el reglamento de cita (ver respuesta al punto a y c). El listado de productos de referencia oficiales publicados por el Ministerio de Salud en el sitio oficial de Bioequivalencia, son para demostrar Equivalencia Terapéutica para aquellos productos bajo la regulación de requisitos establecidos en el decreto 32470-S.

Se recomienda que, en lo que respecta a la aplicación del reglamento 32470-S, periódicamente consulten la página del Ministerio de Salud, www.ministeriodesalud.go.cr en lo relacionado al listado oficial acumulado de productos de referencia con equivalencia terapéutica y al listado oficial acumulado de principios activos priorizados.

c. Para la renovación de un medicamento, cuyo ingrediente activo se encuentra dentro del listado priorizado de medicamentos que requieren de la presentación de estudios de bioequivalencia, y que es una alternativa farmacéutica al producto de referencia establecido por el Ministerio de Salud de Costa Rica, únicamente se solicitarán los requisitos de renovación para medicamentos de síntesis química, no será necesario cumplir con el requisito de bioequivalencia; esto dado que en el caso de las renovaciones, los productos ya han cumplido con el proceso de inscripción y en la mayoría de los casos tienen años de comercializarse en el país.

La aseveración es incorrecta. Todo trámite de registro sanitario de medicamentos debe cumplir con en el Reglamento RTCA 11.03.59:18, siendo en sus definiciones relacionadas lo establecido como:

“4.38 Registro sanitario: aprobación por la autoridad reguladora de un país para la comercialización de un medicamento, una vez que el mismo ha pasado el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad.

4.2 Alternativa farmacéutica: los productos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción o fracciones activas desde el punto de vista farmacéutico, pero difieren en cuanto a su forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas versus cápsulas), concentración y/o su composición química (por ejemplo, distintas sales o ésteres). Las alternativas farmacéuticas liberan la misma fracción activa por la misma vía de administración, pero en los demás aspectos no son equivalentes farmacéuticos. Pueden o no ser bioequivalentes o equivalentes terapéuticos al producto comparador.”

De acuerdo con los objetivos que pretendan el desarrollo de las Alternativas Farmacéuticas en su concepto y definición contenidos en este reglamento, y su demostración de eficacia y seguridad, se establece en el artículo 7.11 lo siguiente:

“7.11.1 Para medicamentos cuya seguridad y eficacia no ha sido documentada en la literatura oficial deberán presentar:...”

“7.11.3. Para medicamentos que contienen principios activos previamente registrados pero que presentan una o más de las siguientes características:

- a) *Nuevas combinaciones fijas de principios activos.*
- b) *Nueva forma farmacéutica con una vía de administración ya registrada.*
- c) *Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración.*
- d) *Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación.*
- e) *Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados.*
- f) *Nuevas potencias o concentraciones de principios activos registrados con la misma vía de administración, forma farmacéutica y posología.*
- g) *Nueva forma de liberación con la misma vía de administración de un medicamento previamente registrado.*
- h) *Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica ya registrada. Se deben presentar los informes concluyentes de los estudios clínicos que comprueben el objetivo u objetivos planteados según las variaciones anteriormente citadas para el producto en evaluación y que demuestren a la autoridad su calidad, seguridad y eficacia.”*

d. El reglamento 32470-S tampoco aplica para medicamentos cuyo ingrediente activo se encuentra dentro del listado priorizado de medicamentos que requieren de la presentación de estudios de bioequivalencia y para los cuales el Ministerio de Salud comunique que no se cuenta con un producto de referencia que haya presentado estudios de calidad, seguridad y eficacia durante su proceso de inscripción.

Aseveración incorrecta. Se le remite a las respuestas de los puntos anteriores a, b, c sobre lo establecido para la selección de productos de referencia y aplicación de la normativas.

Se recomienda que en lo que respecta a la aplicación del Decreto 32470-S, periódicamente consulten la página del Ministerio de Salud, www.ministeriodesalud.go.cr en lo relacionado al listado oficial acumulado de productos de referencia para la demostración de equivalencia terapéutica, y al listado oficial acumulado de principios activos priorizados.

e. Para la renovación de un medicamento, cuyo ingrediente activo se encuentra dentro del listado priorizado de medicamentos que requieren de la presentación de estudios de bioequivalencia, que no es una alternativa farmacéutica, y para el cual el Ministerio de Salud comunique que no se cuenta con un producto de referencia que haya presentado estudios de calidad, seguridad y eficacia durante su proceso de inscripción (por ejemplo el producto Tiocolchicósido + Diclofenaco Potásico 4 mg – 50 mg Tabletas), únicamente se solicitarán los

Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario

drpis.correspondencia@misalud.go.cr

2222-7887

www.ministeriodesalud.go.cr

requisitos de renovación para medicamentos de síntesis química, no será necesario cumplir con el requisito de bioequivalencia; esto dado que en el caso de las renovaciones, los productos ya han cumplido con el proceso de inscripción y en la mayoría de los casos tienen años de comercializarse en el país.

En la reunión sostenida el pasado 8 de marzo, no se consultó sobre este caso. Se le remite a las anotaciones de todos los puntos anteriores a, b, c, d para esta asociación a dosis fija de principios activos.

f. Para el registro de nuevas alternativas farmacéuticas, amparado a lo que indica el artículo 7.11.3 del RTCA 11.03.59, se permite presentar estudios clínicos de fase I denominados estudios de bioequivalencia comparativos (que corresponden a estudios que demuestran y amparan la seguridad y eficacia) con el producto innovador o de referencia nacional o internacional, aún y cuando se trate de una alternativa farmacéutica (siendo mismo activo, concentración y vía de administración).

En el caso de alternativas farmacéuticas de acuerdo con el artículo 7.11.3 del RTCA 11.03 59:18, está establecido que:

“Se deben presentar los informes concluyentes de los estudios clínicos que comprueben el objetivo u objetivos planteados según las variaciones anteriormente citadas para el producto en evaluación y que demuestren a la autoridad su calidad, seguridad y eficacia.”

2. Tras la reunión, se concluye que es necesario realizar ajustes en el sistema REGISTRELO, para que tenga la validación correspondiente que permita avanzar en los trámites de los medicamentos cuyo principio activo se encuentra dentro del listado priorizado de medicamentos que requieren de la presentación de estudios de bioequivalencia, pero a los cuales no le aplica el 32470-S por ser una alternativa farmacéutica o que el Ministerio de Salud manifieste que no se puede establecer un producto de referencia. El sistema debe ser ajustado para que no sólo valide el principio activo, sino también la sal del principio activo y la forma farmacéutica.

Efectivamente, se está trabajando en los ajustes del sistema para los trámites regulados por el RTCA 11.03.59:18 y el decreto 32470-S.

Sobre la afirmación que anota “..o que el Ministerio de Salud manifieste que no se puede establecer un producto de referencia...”, se le remite al punto a, y se le recuerda que en la reunión del pasado 08 de febrero 2023, se aclaró sobre el rol de los profesionales I + D de cada laboratorio en el desarrollo de medicamentos y el interés particular de cada laboratorio farmacéutico sobre lo que quiere comercializar en el mercado, y que según sus planes de negocio son quienes definen cuál es el producto comparador en que basan su investigación farmacéutica y clínica previa.

3. Se desea solicitar que todos los cambios normativos, circulares, publicación de nuevas guías, etc, sean notificados a los miembros de COESAINCO simultáneamente con la publicación en la página web.

La vía oficial de comunicación es la plataforma Regístrelo y la página electrónica del Ministerio de Salud, por lo cual se le insta respetuosamente a revisarlas de forma periódica.

En espera de confirmación suscribe, atentamente

Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario

Dra. Ana Graciela Salazar
Evaluadora

Dr. Ricardo Ulate Song
Evaluador

Priscilla Herrera García
Directora

PHG/AGS/RUS

C: Dra. Melissa Ramírez Rojas. Directora General
Dra. Andrea Morales Fiesler. Jefe, Unidad de Registros

