



Universidad de la República
Facultad de Química
Unidad Académica de Enseñanza y Estudios Jurídicos

TESIS DE MAESTRÍA EN QUÍMICA

Calidad, Seguridad y Eficacia en la Política de
Medicamentos de Uruguay.

Q.F Carla Russo Rossi

Director de Tesis: Dr. Eduardo Dellacassa Beltrame

Co Director de Tesis: Dra. Andrea Barrios Kubler

Tribunal.

Dra. María H. Torre

Dra. Marta Vázquez

Dr. Gustavo Tamosiunas

Contenido

Resumen.....	5
Introducción	7
Justificación y relevancia de la investigación.	13
Formulación del problema	15
Metodología.....	19
Capítulo 1. Instrumentos Regulatorios	27
Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM).....	28
Utilización de decisiones regulatorias de otras Jurisdicciones (<i>RELIANCE</i>)	35
Legislación Farmacéutica	48
Capítulo 2. Calidad	61
Calidad según el Estándar OPS/OMS para las Américas.	67
Hallazgos de Calidad considerados de forma individual.	75
1-Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación	76
2-Análisis de calidad de medicamentos durante ciclo de vida del producto.....	81
3-Calidad Biofarmacéutica.	85
Estándar alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).	109
1- Modificaciones a datos de registro.....	109
2-Lanzamiento anticipado.....	112
3-Otros hallazgos de Calidad:.....	112
Clasificación de los hallazgos.....	114
Conclusiones generales de Calidad.	115
Capítulo 3. Seguridad y Eficacia	119
Seguridad y eficacia de medicamentos antes de la puesta en el mercado.	120
Seguridad y eficacia de medicamentos durante su comercialización.....	123
Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas.	125
Hallazgos relacionados a Seguridad y Eficacia considerados de forma individual	127
Farmacovigilancia.....	128
Autorización de estudios clínicos.	164
Estándar alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).	165
1-Nombre Comercial:	165
2-Procedimiento de registro:	166
3-Farmacovigilancia:	170
Clasificación de los hallazgos.....	171
Conclusiones generales de Seguridad y Eficacia	174

Capítulo 4. Nueva Legislación Farmacéutica.....	179
1-Instrumentos Regulatorios:	180
2- Calidad:.....	184
3-Seguridad y Eficacia:	186
5- Conclusiones	188
Conclusiones Finales	189
Listado de Figuras.....	195
Listado de Tablas.....	197
Anexo 1. Certificado de Libre Venta (CLV) en formato OMS.	199
Anexo 2. Cuestionario de entrevistas.	203
Anexo 3. Listado de entrevistados.	211
Anexo 4. Guías ICH de requisitos técnicos: Calidad, Seguridad y Eficacia.	213
Abreviaciones.....	217
Glosario	219
Agradecimientos	223
Referencias.....	225

Resumen

El Derecho a la Salud es uno de los derechos humanos consagrados en la Constitución de la República, que justifica la existencia misma de un ordenamiento jurídico específico regulatorio de todo aquello que puede afectar la salud e higiene públicas.

En el contexto de la regulación de los medicamentos, para hacer efectivo el Derecho a la Salud, es necesario no solamente que la población tenga acceso a medicamentos, sino que éstos cumplan requisitos técnicos relacionados con su *calidad, seguridad y eficacia*.

En este sentido, es responsabilidad de los Estados legislar, fiscalizar y controlar que los medicamentos cumplan con estos requisitos, evitando las consecuencias de utilizar medicamentos ineficaces, nocivos o de mala calidad, siendo ésta una tarea cada vez más desafiante y compleja.

Partiendo de la hipótesis de que la política de medicamentos de Uruguay asegura su acceso, pero que ésta política no contemplaría en su totalidad los requisitos técnicos internacionales que garantizan medicamentos de *calidad, seguros y eficaces*, en este trabajo se realizó un estudio comparado para verificar la situación jurídica planteada y se propusieron estrategias de ajuste, diseñadas a medida del contexto farmacéutico local, con el objetivo de alcanzar medicamentos con *calidad, seguridad y eficacia* mejorada.

Los resultados obtenidos indican la necesidad de, en primer lugar, hacer ajustes en los requisitos técnicos exigidos en el registro y control de medicamentos tendientes a armonizar o hacer converger la normativa nacional con las recomendaciones y exigencias internacionales. Y en segundo lugar, recurrir a mecanismos de cooperación internacional con otras agencias reguladoras para mejorar el desempeño de la autoridad sanitaria nacional.

Introducción

La Salud, es definida en la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, como *“Un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Los Estados signatarios de la Constitución, asumen los principios básicos contenidos en la misma, de los cuales se destacan los siguientes;*

- *El goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social.*
- *La salud de todos los pueblos es una condición fundamental para lograr la paz y la seguridad, y depende de la más amplia cooperación de las personas y de los Estados.*
- *Los gobiernos tienen responsabilidad en la salud de sus pueblos, la cual sólo puede ser cumplida mediante la adopción de medidas sanitarias y sociales adecuadas”. (1)*

El reconocimiento del derecho a la salud como un derecho humano fundamental, emana del artículo 44 (inciso1) de la Constitución de Uruguay el que consagra expresamente el deber del Estado de legislar *“en todas las cuestiones relacionadas con la salud e higiene públicas, procurando el perfeccionamiento físico, moral y social de todos los habitantes del país”*. En este sentido, Uruguay ha asumido compromisos internacionales en los cuáles existen fuertes referencias a los Derechos Humanos, en cuyo marco y, con la finalidad de proteger el derecho a la salud, se impone a los Estados llevar adelante políticas y adoptar medidas efectivas para prevenir enfermedades o conservar la salud de la población².

¹ La Constitución de la OMS fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de junio al 22 de julio de 1946 y firmada por representantes de 61 Estados. En la actualidad, la OMS cuenta con 192 Estados miembros, dentro de los cuales se encuentra Uruguay y su objetivo es alcanzar para todos los pueblos el grado más alto de salud posible. (1)

² Así, y a modo de ejemplo: el artículo 12.2 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales (ratificado por Ley Nº 13.751, de 11 de julio de 1969), incluye *“entre las medidas que deberán adoptar los Estados Partes en el Pacto a fin de asegurar la plena efectividad”* del derecho a la salud, *“(…) d) La prevención y el tratamiento de las enfermedades epidémicas, endémicas, profesionales y de otra índole, y la lucha contra ellas; En el ámbito regional, el Protocolo Adicional a la Convención Americana sobre Derechos Humanos en materia de Derechos Económicos, Sociales y Culturales - Protocolo de San Salvador (ratificado por Ley Nº 16.519, de 22 de julio de 1994), consigna en su artículo 10 que Con el fin de hacer efectivo el derecho a la salud los Estados Partes se comprometen a reconocer a la salud como*

De acuerdo a la Constitución, compete al Poder Ejecutivo cumplir y hacer cumplir los objetivos definidos por la Legislación en el marco del cumplimiento de los cometidos esenciales del Estado.³

En este marco y con carácter general, se presenta como pieza central de los desarrollos legislativos en la materia, la Ley Orgánica del Ministerio de Salud Pública N° 9202, cuyo artículo 1° consigna que *“compete al Poder Ejecutivo, por intermedio de su Ministerio de Salud Pública, la organización y dirección de los servicios de asistencia e higiene”*, poniendo a cargo del mismo, entre otros, el cometido de llevar adelante: *“todas las medidas que estime necesarias para mantener la salud colectiva y su ejecución por el personal a sus órdenes dictando todos los reglamentos y disposiciones necesarios para ese fin primordial”*. El referido artículo incluye entre las competencias que se relacionan con el cometido esencial de higiene pública, las vinculadas con la adopción de medidas en caso de prevención y tratamiento de enfermedades, la policía sanitaria de los establecimientos públicos o privados, la policía higiénica de los medicamentos, alimentos, y otros productos, la educación sanitaria en general, etc.

En el ejercicio de la potestad regulatoria en materia de higiene pública, nuestro ordenamiento jurídico ha facultado al Ministerio de Salud Pública para la ejecución de políticas y de reglamentaciones, vinculadas a la autorización y control de la comercialización de todos aquellos productos que pudieren afectar las condiciones de salud e higiene públicas. Así, se fundamenta el desarrollo de toda política y regulación sanitaria relativa a medicamentos.

Según lo estipulado por la OMS, *“...una política farmacéutica integral y efectiva es una condición imprescindible para asegurar la cobertura universal. El desarrollo de estrategias farmacéuticas nacionales es una condición necesaria para que los sistemas de salud en general, y el sector farmacéutico en particular, puedan contribuir al alcance de los objetivos de acceso universal a la salud con el objetivo de garantizar el acceso equitativo a medicamentos esenciales, eficaces, seguros y de calidad”*. (2)

Según la OMS la política farmacéutica es *“...un compromiso con un objetivo y una guía de acción. Expresa y prioriza las metas a medio y largo plazo establecidas por el gobierno para el sector*

un bien público y particularmente a adoptar las siguientes medidas para garantizar este derecho. (...) d) La prevención y tratamiento de las enfermedades endémicas, profesionales y de otra índole; e) La educación de la población sobre la prevención y tratamiento de los problemas de salud”; Ley N° 9202 del 12 de enero de 1934.

³ Así, el artículo 168 numeral 4 de la Constitución, dispone que compete al Poder Ejecutivo, entre otras atribuciones, la de *“(...) 4º) Publicar y circular, sin demora, todas las leyes que, conforme a la Sección VII, se hallen ya en estado de publicar y circular, ejecutarlas, hacerlas ejecutar, expidiendo los reglamentos especiales que sean necesarios para su ejecución”*.

*farmacéutico e identifica las estrategias principales para alcanzarlas...". (2) Un documento con las políticas farmacéuticas consiste en una declaración oficial del gobierno que de esta manera evita que se adopten medidas contradictorias entre distintas políticas de estado. Dicha política farmacéutica debe contener como principios fundamentales que los intereses de salud pública deben primar sobre los económicos y debe basarse en los principios éticos de justicia, autonomía, solidaridad y no maleficencia. Dentro de los objetivos primordiales que debe perseguir se encuentra asegurar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que se incorporan al sistema de salud mediante la regulación y fiscalización efectiva. (2)*

En consecuencia, para hacer efectivo el derecho a la salud, es necesario tener acceso a medicamentos, evitando los riesgos a los que se ve expuesta la salud de la población cuando se comprometen la *calidad, seguridad o eficacia* de los medicamentos que circulan en el mercado. (2)

Uruguay no cuenta con un documento oficial referente a la Política Farmacéutica Nacional, por lo que estas políticas se sustentan en el marco normativo vigente como expresión máxima de ésta y su interpretación y aplicación en la práctica.

La normativa sanitaria se basa en el registro, control y autorización de comercialización de productos bajo determinadas condiciones, que responden a criterios sanitarios, abarcando la totalidad de las medidas —legales, administrativas y técnicas— que toman los Estados para asegurar medicamentos seguros, de calidad y eficaces (3). Estos criterios van siendo modificados por la propia evolución de los conocimientos técnicos y por los compromisos internacionales que Uruguay va asumiendo. A su vez, dicha normativa ha delegado en la Autoridad Sanitaria la facultad de impedir la comercialización de productos que no cumplan o dejen de cumplir con los requisitos establecidos en la legislación y su correspondiente reglamentación.

En consecuencia, en cualquier país en el que se desarrollen funciones mínimas de regulación de medicamentos, el Estado es responsable de otorgar una autorización de comercialización para la puesta en el mercado de cualquier medicamento dentro de su territorio. Garantizando la regulación estricta en materia de fabricación, comercialización y uso de los medicamentos con el fin de proteger la salud pública siendo fundamental contar con un marco jurídico sólido que permita garantizar la independencia y los requisitos exigidos para evaluar la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos. (3)

Esta autorización, es concedida en base a criterios científicos sobre la *calidad, seguridad y eficacia*. Entendiéndose la Calidad como el grado en que las características inherentes del medicamento cumplen con los requisitos, la Seguridad como la medida inversa al riesgo otorgado por el perfil de

efectos adversos y la eficacia como el grado en que el medicamento produce un efecto beneficioso. (4)

Con esta finalidad el marco regulatorio o normativo debe abarcar todas las funciones pre-autorización y post-autorización para manejar y reducir el riesgo de la entrada en el mercado de productos de mala calidad, ineficaces o tóxicos. Dentro de las actividades para hacer esto posible se encuentra la evaluación de la *calidad, seguridad y eficacia* durante la autorización de comercialización, formulación de requisitos, normas y estándares, inspección, homologación, control de calidad farmacéutico y biofarmacéutico, farmacovigilancia y autorización de estudios clínicos. (5)

Resulta incuestionable que los medicamentos modernos han supuesto un avance enorme en el estado de salud de la población. Sin embargo, el consumo de medicamentos de mala calidad puede traer consecuencias de salud directas graves, como fallas terapéuticas, exacerbación de la propia enfermedad y resistencias, pudiendo inclusive ocasionar la muerte. Pero también puede acarrear consecuencias de salud indirectas, como la falta de confianza en el sistema de salud, en los profesionales y en los fabricantes. (6) Adicionalmente el consumo de medicamentos poco seguros o ineficaces puede provocar fallas terapéuticas, reacciones adversas que causen enfermedad, discapacidad, consultas médicas, ingresos hospitalarios o incluso la muerte. Se estima que en algunos países las reacciones adversas representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad. Es por esto, que la vigilancia y el control de la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos debe ser una prioridad en salud pública, la cual está cobrando cada vez mayor relevancia a nivel global. (7)

Sumado a estas consecuencias, cuyo impacto directo es sobre la salud colectiva, se han detectado, a nivel internacional, una serie de desafíos relacionados a la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que suponen riesgos adicionales para países como Uruguay:

- Muchos de los medicamentos que circulan en el mercado en los países en desarrollo no tiene la *calidad, seguridad o eficacia* asegurada.
- La regulación de productos y servicios es muy débil.
- La presencia de medicamentos falsificados genera la desconfianza del público en todo el sistema de salud afectando la reputación de productores, distribuidores, médicos, farmacéuticos, organizaciones privadas y gobierno.
- Priman los intereses económicos por encima de intereses sanitarios en el manejo del medicamento: “medicamento como mercancía”. (8)
- Falta de aplicación de los principios de las Buenas Prácticas Regulatorias como legalidad, imparcialidad, consistencia, proporcionalidad, flexibilidad, efectividad, claridad y transparencia como principios que guíen el accionar de las políticas farmacéuticas. (9)

Durante el desarrollo de esta tesis se busca investigar cuál es el alcance que tiene el marco normativo vigente, como expresión máxima de una política farmacéutica, en relación con su efectividad, es decir, con la capacidad que tiene de producir el resultado deseado, en este contexto, medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

En este contexto, la formación en Ciencia Reguladora del Químico Farmacéutico verificable a través de su liderazgo en el estudio, desarrollo de métodos, estándares y criterios para evaluar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos, resulta clave.

Justificación y relevancia de la investigación.

La Salud, es un derecho humano fundamental. El nivel o estado de salud que pueden alcanzar los ciudadanos incluye el acceso a los medicamentos, ya que la utilización de éstos constituye una parte esencial del cuidado de la salud.

Debido a esto, la adopción de regulaciones y exigencias, orientadas a asegurar la *calidad, seguridad y eficacia*, tiene que tomar en cuenta el impacto que las mismas tengan en el acceso a los medicamentos, con el fin de que el mismo no se vea afectado por barreras técnicas (10).

En Uruguay, el acceso de la población a los medicamentos fue evaluado en el año 2013, a través del informe Nivel II, publicado por OPS/OMS, titulado “*Acceso, Uso Racional y Dispensación de Medicamentos en Uruguay*” (11). Este informe, expone resultados de indicadores de impacto en el acceso a medicamentos y su uso racional. Con este objetivo, el acceso se midió en términos de disponibilidad y accesibilidad económica a ciertos medicamentos seleccionados como trazadores en las unidades de dispensación, correspondientes a cinco zonas geográficas del país. Los medicamentos trazadores seleccionados fueron 15 e incluían medicamentos para enfermedades cardiovasculares, diabetes, neumonías, asma, salud sexual y reproductiva, analgésicos, depresión, alergias y protección gástrica. El resultado del estudio concluye que la disponibilidad de medicamentos clave o trazadores en todas las unidades de dispensación superó el 90%, con una dispersión estrecha de los resultados. Este valor es considerado muy alto y denota una amplia disponibilidad de medicamentos en el sistema de salud nacional. (11)

Por lo tanto, en el contexto de Uruguay, se considera que el acceso a medicamentos se encuentra asegurado de forma adecuada, por lo que entonces resulta pertinente cuestionarnos la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos a los cuáles tiene acceso la población uruguaya.

Por otra parte, asegurar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que circulan en nuestro mercado es una tarea cada vez más compleja, pero fundamental, debido a que el uso de medicamentos ineficaces, nocivos o de mala calidad puede acarrear fracasos terapéuticos, agravamiento de las enfermedades, aumento de costos en salud y hasta la muerte de pacientes. (12)

Formulación del problema

Debido a la creciente globalización, la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos pasan a ser una responsabilidad conjunta de los países y en particular de los sistemas regulatorios interconectados a nivel nacional, regional y mundial. A su vez, una reglamentación farmacéutica, y su aplicación eficaz, es la garantía con la que cuentan los países para asegurar que en sus mercados circulen medicamentos con la *calidad, seguridad y eficacia* adecuada. (13)

El panorama de la regulación de los medicamentos se complejiza por factores como:

- la multiplicidad de tipos diferentes de medicamentos (medicamentos de síntesis, productos biológicos, homeopáticos, fitoterápicos, especialidades vegetales)
- la coexistencia en el mercado de productos procedentes de una sola fuente, de fuentes limitadas o de múltiples fuentes
- la complejidad tecnológica cada vez mayor de los nuevos productos que se introducen en el mercado (terapia génica, biotecnológicos)
- la amplia gama de funciones cruciales de regulación (estudios clínicos, evaluación y autorización, fabricación, distribución, vigilancia post comercialización, inspección etc.).

No obstante esto, las funciones de regulación deben garantizar que los medicamentos producidos en el país, exportados o importados cumplen las normas internacionales en cuanto a *calidad, seguridad y eficacia*. (13) En este sentido, la OMS estima que, a nivel mundial, menos del 20% de los países tienen sistemas suficientemente desarrollados que permitan asegurar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que circulan en sus mercados (14).

Para investigar si Uruguay pertenece a este grupo de países, en este trabajo se realizó un relevamiento sobre la opinión de informantes clave pertenecientes a diferentes sectores con la finalidad de determinar cuáles son los problemas esenciales reconocidos en el contexto local para garantizar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

Los resultados del relevamiento realizado muestran que el 71% de los entrevistados, listados y clasificados de acuerdo a su sector en el Anexo 3, considera que la reglamentación farmacéutica de Uruguay se encuentra bien desarrollada y es operativa para garantizar medicamentos seguros, de calidad y eficaces. Mientras que el 29% correspondiente al sector de expertos, consultados de acuerdo a la metodología que se expondrá más adelante, considera que NO es

así pero, a su vez, el 100% de los entrevistados que seleccionó “SI” manifestó que debe ser mejorada en aspectos técnicos y operativos. Los resultados se resumen en la Figura 1.

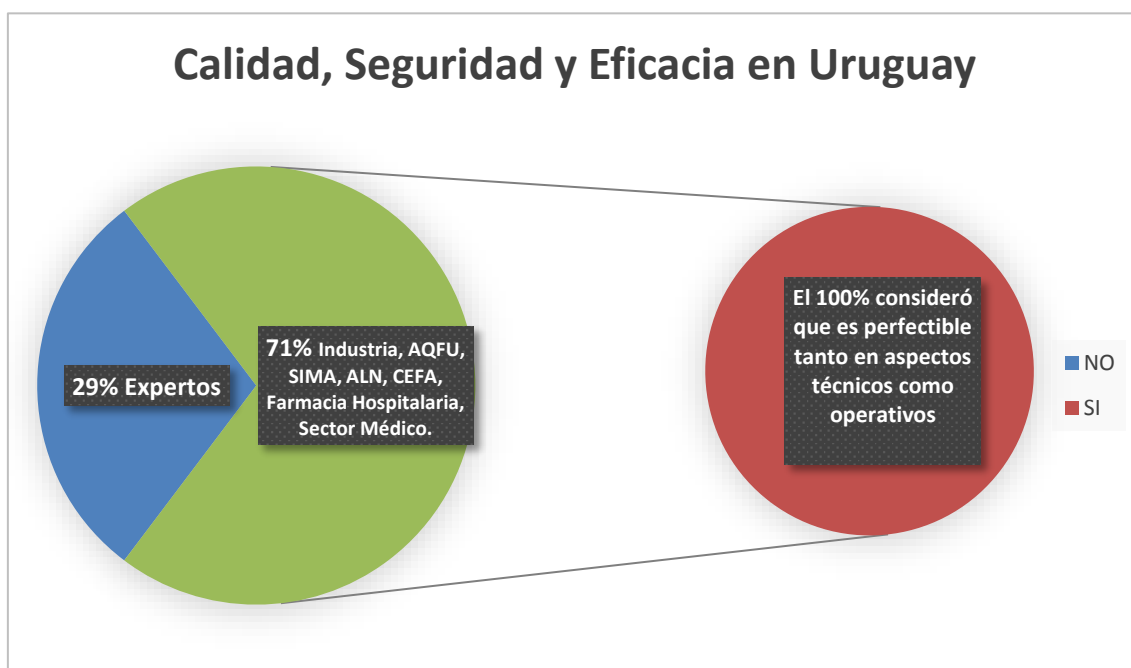


Figura 1. Resultados del relevamiento sobre problemas esenciales reconocidos en el contexto local, para garantizar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

Los resultados del relevamiento confirman que la legislación uruguaya está orientada a asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces pero que debe ser revisada y evaluada en su conjunto para cumplir con su cometido. Todos los entrevistados se manifestaron en este sentido e incluso en el sector de expertos consultados fue dónde se relevaron las mayores críticas. Este estado de situación es lo que sustenta la hipótesis de trabajo de este trabajo de tesis.

Hipótesis de trabajo

Los criterios modernos de control sanitario para la puesta en el mercado y comercialización de medicamentos implican la aplicación de requisitos técnicos internacionales que garanticen productos de *calidad, seguros y eficaces*. La política de medicamentos de Uruguay no estaría contemplando en su totalidad estos requisitos, por lo que en este trabajo se realizará un estudio comparado para verificar la situación planteada y proponer estrategias de ajuste.

Objetivos

General:

Identificar y evaluar las políticas farmacéuticas nacionales, explícitas e implícitas, que tengan por objetivo garantizar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos. Utilizando como marco de referencia los objetivos, estrategias y herramientas recomendadas por OPS/OMS para la formulación de políticas farmacéuticas nacionales en las Américas.

Específicos:

1-Identificar y establecer como un grupo a estudiar las políticas farmacéuticas explícitas cuyo objetivo sea garantizar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos en Uruguay y la región.

2- Identificar y establecer como otro grupo a estudiar las políticas farmacéuticas implícitas cuyo objetivo sea garantizar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos en Uruguay.

3-Correlacionar y evaluar las recomendaciones de OPS/OMS con las políticas nacionales identificadas.

4-Analizar y evaluar el desempeño de dichas políticas en el cumplimiento de sus objetivos y en relación con los requerimientos técnicos y administrativos determinados a nivel internacional para asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

5-Formular conclusiones, recomendaciones y proponer estrategias en términos de políticas farmacéuticas explícitas e implícitas a encarar, con el objetivo de mejorar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos disponibles en Uruguay.

Metodología

Para la realización del trabajo propuesto, se utilizaron metodologías de investigación *cualitativas* y *cuantitativas*, aplicando un sistema de triangulación de forma de integrar la información obtenida a través de los distintos métodos y canales, mediante un proceso de retroalimentación y verificación simultánea.

La *investigación cualitativa* puede ser empleada, entre otras cosas, para comprender un contexto particular en el que los participantes actúan y la influencia que éste contexto ejerce. Permite, además, identificar fenómenos no previstos que permitan comprender y generar, nuevas teorías a la vez que desarrollar explicaciones analizando cómo determinados sucesos influyen sobre otros. A su vez, es necesario recurrir a la investigación cualitativa en los casos en que: se sabe poco acerca de un tema, cuando el contexto de investigación es comprendido de manera equivocada o de forma incompleta, cuando el fenómeno no es cuantificable, cuando la naturaleza o alcance del problema no está clara o cuando el investigador supone que la situación ha sido concebida de manera restrictiva y el tema debe ser reexaminado. (15)

Los *métodos cualitativos* pueden ser empleados de forma confiable y válida para explorar, evaluar o diagnosticar sistemas u organizaciones estudiando sus problemas, procesos, interacciones e indicadores. Por lo tanto, la investigación cualitativa inspira y guía a la práctica dictando intervenciones en función de los resultados obtenidos. La aplicación de la investigación cualitativa se extiende cada vez a más campos y disciplinas científicas, sean estas tradicionales o emergentes (15) como es el caso de la ciencia reguladora.

Por otro lado, la *investigación cuantitativa* es aquella en la que se recolectan y analizan datos cuantitativos sobre las variables previamente definidas, para lo que será necesario usar datos “precisos”. Los instrumentos empleados serán independientes de los sesgos del evaluador.

Mientras que la *investigación cuantitativa* se encuentra orientada hacia el objetivo específico que se desea estudiar, la *investigación cualitativa* consiste en un enfoque menos estructurado con un componente subjetivo. Se desarrollan informes descriptivos, interpretativos o estudio de casos a través del empleo de información “real”, “rica” y “profunda”, por lo que, se encuentra principalmente orientada a procesos. (16)

La metodología incluye los siguientes instrumentos:

- 1) Análisis documental
- 2) Entrevistas a informantes clave
- 3) Solicitud de acceso a información pública
- 4) Análisis de riesgo

1) Análisis Documental

Este instrumento se basa en identificar la normativa aplicable (políticas explícitas) y la bibliografía relevante para delimitar el objeto de estudio (guías internacionales [OMS, ICH], artículos científicos). Del análisis de la bibliografía, se obtendrán las variables que inciden en determinar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos.

Los objetivos específicos de este trabajo respecto al análisis documental son los siguientes:

- Disponer de una base de datos completa que incluya todos los posibles documentos relacionados con las políticas farmacéuticas nacionales y/o regionales que se encuentren disponibles en Uruguay y en la región.
- Disponer de una base de datos completa y actualizada de la normativa relativa a *calidad, seguridad y eficacia* de medicamentos en Uruguay y países de la región.
- Disponer de una base de datos que contenga las recomendaciones relativas a *calidad, seguridad y eficacia* de medicamentos de los organismos internacionales referentes en Salud Pública de Naciones Unidas.
- Generar un acervo con toda la información documental relativa a *calidad, seguridad y eficacia* de medicamentos.
- Finalmente, se realizarán estudios de casos tomando como referencia los antecedentes existentes en:
 - Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia (Nivel IV) acreditadas por OPS/OMS.
 - Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como autoridad reguladora de referencia a nivel internacional (alta vigilancia sanitaria).

2) Entrevistas a informantes clave

La realización de entrevistas cualitativas brinda la posibilidad de tener una mirada más completa, holística y contextual del objeto bajo análisis (17) (18). Por tanto, la investigación a través de entrevistas en profundidad permite asegurar descripciones más ricas de los hechos y variables que entornan el fenómeno que se pretende estudiar (19). Por otra parte, es sabido que este tipo de metodologías son particularmente útiles para responder preguntas del tipo

“¿qué?” “¿cómo?” o “¿por qué?” (15), aspectos que resultarán relevantes para los objetivos planteados en esta tesis.

Se definen como *informantes calificados* (o informantes clave) a aquellas personas que, por su conocimiento o experiencia, pueden brindar información relevante sobre algún tema de interés para la investigación. (15) Se espera que el informante clave utilice cualquier tipo de dato e información así como distintos métodos de análisis que normalmente utiliza en su área de trabajo y, de esta forma, aprovechar sus conocimientos sobre un tema en particular. (16)

Debido a esto, los informantes clave son aquellos individuos en posesión de conocimientos, estatus o destrezas especiales dispuestos a cooperar con el investigador con alta motivación al cambio y reflexivas sobre los acontecimientos que suceden en su entorno. (20)

La elección de estos informantes comprenderá representantes de cada uno de los sectores involucrados en la cadena del medicamento según se detalla en el apartado “Criterios de selección de los informantes clave”.

Estrategia metodológica

El número de entrevistas puede variar de acuerdo con las necesidades del proyecto, siguiendo un criterio de saturación teórica. “...*Las elecciones iniciales de informantes guían hacia otros informantes similares o diferentes; el observar un tipo de sucesos invita a la comparación con otro tipo; y el entendimiento de una relación clave en un contexto revela aspectos a estudiar en otros. Esto es muestreo secuencial conceptualmente conducido...*” (21). Cabe señalar que no existe un criterio definido para determinar el número de casos que deben conformar el estudio (22), aunque cuanto mayor sea este número se puede alcanzar una mayor replicación y fiabilidad.

Los objetivos específicos de este trabajo respecto a las entrevistas a informantes calificados son los siguientes:

- Relevar la opinión de los informantes calificados en torno a las políticas farmacéuticas que rigen la actividad farmacéutica nacional.
- Relevar el estado actual, caracterizar el proceso de toma de decisiones y las determinantes que impulsan la generación de políticas farmacéuticas. Por ejemplo, identificar planes, estrategias, difusión de normas técnicas, acuerdos internacionales, desempeño de la normativa actual, interpretación y aplicación de la normativa.

- Construir indicadores a través de los datos brindados por los informantes que permitan cuantificar el desempeño de las políticas explícitas e implícitas estudiadas
- Verificar que las variables identificadas en el análisis documental del marco teórico internacional se correlacionan con los problemas identificados en el contexto farmacéutico de Uruguay.

El diseño metodológico elaborado para dar respuesta a estos objetivos consiste en un abordaje cualitativo basado en el análisis de entrevistas semi-estructuradas a informantes calificados. Se diseñaron preguntas de validación comunes para todos los entrevistados de tipo cerradas con el objetivo de verificar las variables encontradas a través del análisis documental. A su vez, se diseñaron preguntas específicas de acuerdo al área de cada entrevistado para relevar la información necesaria para el desarrollo de la tesis. Las preguntas elaboradas para la realización de los cuestionarios se detallan en el Anexo 2.

Criterios de selección de los informantes clave:

Se realizaron entre 15 y 20 entrevistas a los informantes claves seleccionados de acuerdo a un muestreo no probabilístico por cuotas. (23) En este tipo de muestreo se fijan unas "cuotas" que consisten en un número de individuos que reúnen determinadas condiciones que se consideran pertinentes para la investigación. Luego de identificadas la cuotas o sectores, se utiliza un muestreo discrecional en el cual los elementos son elegidos sobre lo que el investigador cree que pueden aportar al estudio (subsectores). (23)

Se identificaron los sectores de dónde provienen los informantes clave relevantes en la evaluación de la *calidad, seguridad y eficacia* de medicamentos, a saber:

A-Sector Público

Descripción: organismos públicos que gestionen la *calidad, seguridad y eficacia* o que se vean afectados por esta.

- Ministerio de Salud Pública: Tiene la competencia originaria en materia de salud pública. Es el organismo que garantiza que los medicamentos autorizados para su comercialización en Uruguay sean seguros, de calidad y eficaces. Debido a su implicancia y responsabilidad directa en asegurar medicamentos de *calidad, seguros y eficaces*, la actividad del MSP fue considerada a través de una solicitud oficial de información pública al amparo de lo dispuesto en la Ley 18.381 (Derecho de Acceso a la Información Pública, 2008). Esta solicitud tuvo por objetivo primordial el recabar información objetiva y libre de sesgos que se podrían generar cuando el sector investigado posee la responsabilidad directa sobre el objeto de estudio.

- Hospitales Públicos: Suministro de productos farmacéuticos velando por un uso seguro, eficaz y económico siendo además el interlocutor ante el MSP en materia de farmacovigilancia.

B-Sector Privado

Descripción: Empresas u organizaciones que deben garantizar o exigir la *calidad, seguridad y eficacia* de estos productos.

- Laboratorios de Especialidades Farmacéuticas, divididos de acuerdo con el mercado en:
 - Fabricación local con mercado objetivo uruguayo.
 - Importador de medicamentos originales.
 - Fabricación local con mercado objetivo extranjero.
 - Fabricación local con mercado objetivo uruguayo y extranjero.
- Organizaciones:
 - SIMA: Sindicato de la Industria del Medicamento y Afines.
 - ALN: Asociación de Laboratorios Nacionales.
 - CEFA: Cámara de Especialidades Farmacéuticas y Afines.

C-Sector Académico

Descripción: Universidades que investiguen y formen a los profesionales en las áreas de *calidad, seguridad y eficacia* de medicamentos.

- Facultad de Química: Departamentos o Cátedras que cumplan con la descripción anterior:
 - Departamento de Ciencias Farmacéuticas: Área Biofarmacia y Terapéutica.
 - UNASIG (Unidad Académica de Sistemas Integrados de Gestión): “Gestión de la Calidad en la Industria Farmacéutica”.
- Facultad de Medicina: Departamentos o Cátedras que cumplan con la descripción anterior:
 - Departamento de Farmacología y Terapéutica.

D-Sector Sociedad Civil

Descripción: Asociaciones de usuarios o profesionales involucrados en aspectos relativos a *calidad, seguridad y eficacia* de medicamentos.

- Asociación de Química y Farmacia del Uruguay.

3) Solicitud de acceso a Información Pública

Se solicitaron datos técnicos al Ministerio de Salud Pública a través del mecanismo establecido por la Ley de Acceso a Información Pública (Ley 18381) para obtener datos objetivos del sector Público. Los datos solicitados son los siguientes:

- Número de registros de especialidades farmacéuticas totales
- Número de productos originales registrados y número de productos similares registrados
- Número de productos con bioequivalencia demostrada aprobados sin tener en cuenta las referencias
- Número de productos con estudios de bioequivalencia en espera de evaluación
- Número de laboratorios habilitados de acuerdo a la Ley 15443
- Número de laboratorios habilitados con certificación de GMP (OMS)
- Número de laboratorios fabricantes que cumplen con certificación de GMP
- Número de productos biotecnológicos registrados
- Número de productos biosimilares registrados
- Número de productos que solicitan registro como biosimilares en trámite
- Número de productos incluidos en la categoría de farmacovigilancia adicional
- Número de laboratorios que exportan, con especificación de si cuentan con certificado de cumplimiento de GMP y a qué países exportan
- Número de laboratorios con habilitación en trámite hace más de un año
- Duración promedio del trámite de registro de medicamentos biotecnológicos (considerando el tiempo transcurrido entre el ingreso de la solicitud y su resolución final)
- Número de retiros de autorizaciones de comercialización de medicamentos debido a alertas nacionales o internacionales en los últimos 5 años
- Número de retiros de autorizaciones de comercialización de medicamentos debido a asociaciones no racionales o a falta de sustento científico.

El relevamiento de estos datos tuvo por objetivo realizar un análisis cuantitativo del desempeño de las políticas farmacéuticas explícitas e implícitas en el cumplimiento de los objetivos de *calidad, seguridad y eficacia*.

4) Análisis de Riesgo:

Para los hallazgos encontrados, tanto en el análisis documental como en las entrevistas a los informantes clave y los datos solicitados, se aplicó un análisis de riesgo con el objetivo de ponderar los hallazgos encontrados y definir estrategias que puedan mitigar dicho riesgo para aumentar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que se utilizan en Uruguay.

El *riesgo* se define como la combinación entre la probabilidad de la ocurrencia de un daño o evento y la severidad o consecuencia que tendrá ese evento, por lo que la evaluación de riesgos debe estar basada en el conocimiento científico y debe estar orientada a la protección de los pacientes. (24)

La herramienta que se empleó en el análisis de riesgo fue el FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) (25) donde se evalúa los modos de fallo es decir los hallazgos y los efectos que los mismos pueden tener para poder evaluar el riesgo y plantear estrategias acordes. Esta herramienta toma en consideración la probabilidad de que ocurra el evento, la detectabilidad y la severidad de las consecuencias. A cada uno se le otorga un resultado alto (3), medio (2) y bajo (1) y se calcula el Número de Prioridad del Riesgo (RPN: Risk Priority Number).

Los hallazgos se clasificarán en Críticos, Necesarios e Informativos teniendo en cuenta las definiciones establecidos por OMS para la evaluación de sistemas reguladores y el puntaje que se le otorgue en el análisis de riesgo. (5)

CRITICO (C): Hallazgos cuyo incumplimiento puede afectar en grado crítico el sistema en el desempeño de las funciones para asegurar *calidad, seguridad y eficacia*.

NECESARIO (N): Hallazgos cuyo no cumplimiento afecta el desempeño del sistema regulador y/o la adecuada aplicación de las funciones críticas de control.

INFORMATIVO (I): Hallazgos que brindan información complementaria no poniendo en riesgo la *calidad, seguridad y eficacia* pero que deberían ser resueltos.

Los puntajes atribuidos son los siguientes:

RPN 7-1 Se considera Informativo.

RPN 17-8 Se considera Necesario.

RPN 27-18 Se considera Crítico.

Para los hallazgos cuyo RPN sea mayor a 7 se formularán estrategias para eliminar o disminuir el riesgo a un nivel aceptable, mientras que para los hallazgos cuyo puntaje sea 1-7 se considera que el riesgo es aceptable y se podrá aceptar el riesgo o formular recomendaciones para disminuirlos.

Aplicación de los Instrumentos metodológicos en el cumplimiento de los objetivos:

Una vez descritos los instrumentos metodológicos, su aplicación en relación a cada uno de los objetivos planteados se describe a continuación:

1) Metodología para la Identificación de políticas farmacéuticas explícitas. Se basó principalmente en análisis documental y revisión bibliográfica.

2) Metodología para la Identificación de políticas farmacéuticas implícitas.

Se basó principalmente en entrevistas a informantes claves, datos relevados mediante la solicitud de acceso a información pública y revisión de documentos secundarios.

3) Metodología para correlacionar, evaluar y medir las recomendaciones de OPS/OMS con las políticas nacionales.

Se basó en una revisión documental y bibliográfica para la generación de una metodología que permita obtener resultados confiables.

4) Metodología para evaluar el desempeño y la aplicación de las políticas farmacéuticas estudiadas.

Se basó en entrevistas a informantes claves, datos relevados mediante la solicitud de acceso a información pública cuyo objetivo es el estudio cuantitativo basada en los indicadores que se crearon a partir de la metodología desarrollada en el punto anterior.

Capítulo 1. Instrumentos Regulatorios

Como ya se expresó en la introducción, la salud, es un derecho inherente a todo ser humano consagrado por diversos acuerdos internacionales. Debe ser entendida en un sentido amplio y desde esta perspectiva, un sistema de salud supone no sólo la atención de salud, sino el acceso a medicamentos de *calidad, seguros y eficaces* para hacer efectivo dicho derecho.

En este marco, es función de los Estados, garantizar el acceso a éstos medicamentos para proteger y promover la salud y la seguridad de la población. Según OMS, este objetivo se logra, en parte, a través del desempeño adecuado y eficiente de los controles regulatorios. (9)

El control regulatorio, sólo es posible, a través del dictado de una legislación farmacéutica (leyes, decretos, guías, etc) y su aplicación en la práctica, por una autoridad reguladora de medicamentos (ARM) que exija y controle el cumplimiento de esta legislación y la eventual utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones para aumentar la eficiencia del proceso. Éstos son en definitiva, los Instrumentos Regulatorios con los que todo Estado cuenta para asegurar medicamentos de *calidad, seguros y eficaces*.

Por otro lado, los instrumentos regulatorios mencionados anteriormente están alcanzados por las Buenas Prácticas Regulatorias (BPR), definidas por la OMS (9) como el conjunto de prácticas aplicadas al desarrollo, la implementación y el mantenimiento de los controles regulatorios para lograr un objetivo de política pública. Si bien no existe un enfoque único y correcto en la aplicación de los instrumentos regulatorios ya que los mismos reflejarán las prioridades nacionales de salud, el nivel de desarrollo socioeconómico, la disponibilidad de recursos e infraestructura, las características del sistema de salud, el sistema legal, etc., existe un consenso a través de numerosos documentos publicados por organismos internacionales acerca de las mejores prácticas a aplicarse para que cada instrumento regulatorio opere de forma efectiva y eficiente. (9)

Este capítulo tiene por objetivo analizar los instrumentos regulatorios en el cumplimiento de su finalidad, teniendo en cuenta su aplicación para evaluar como estos inciden en garantizar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos.

Los instrumentos regulatorios que se abordarán en el presente capítulo son:

- I) Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM)
- II) Utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones (“*Reliance*”)
- III) Legislación farmacéutica

Cada Instrumento se analizará en dos secciones, sección A-) Datos, Análisis y Discusión y sección B-) Conclusiones. A su vez, la legislación farmacéutica será abordada de forma general, analizándose en detalle en los capítulos de “Calidad” y “Seguridad y Eficacia”.

Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM)

Para una mejor comprensión del tema comenzaremos definiendo que se entiende por ARM. Una ARM es toda organización, estructura o dependencia de carácter nacional, cuyo cometido sea cumplir funciones de regulación sanitaria de medicamentos⁴. De acuerdo a la OMS, la finalidad principal de toda Agencia Reguladora de Medicamentos es asegurar la disponibilidad de medicamentos *de calidad, seguros y eficaces*. (26)

Las estructuras de regulación de medicamentos que existen han evolucionado mucho a lo largo del tiempo, con el objetivo de brindar una solución a los problemas o necesidades de salud de la población. Las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) tienen a su cargo una variedad de funciones tales como licenciamiento, inspección, control de importación y exportación, registro y autorización de medicamentos, control de calidad, control de promoción y publicidad, farmacovigilancia y control de los ensayos clínicos. Para ejercer adecuadamente su función es clave combinar las actividades post autorización y pre autorización en el manejo y reducción de riesgos asociados a los medicamentos. (5)

En el ejercicio adecuado de la gestión de todas las funciones enumeradas, el diseño estructural de las ARM tiene un gran impacto en asegurar la eficacia reguladora. Por ello, es deseable que exista un organismo coordinador central con responsabilidad y control sobre todos los aspectos de la regulación de medicamentos para evitar problemas de fragmentación y delegación no coordinada. (5)

Según OMS, para que una ARM pueda ejercer adecuadamente sus funciones debe contar con algunos requisitos básicos definidos en el documento “Cómo desarrollar y aplicar una política Farmacéutica Nacional”. Dichos requisitos se enumeran a continuación: (26)

⁴ Definición propia.

1-Base jurídica sólida para todas sus funciones y un mecanismo fiable para hacer cumplir la reglamentación;

2-Recursos humanos y financieros adecuados;

3-Independencia técnica: Debe operar de forma independiente, autorizada e imparcial. Puede ser financiada tanto por el Estado como por las tasas abonadas por la industria. En este último caso, se deberá asegurar que no existe un sesgo entre las necesidades de recaudación de tasas y las decisiones de habilitación y registro de productos. Las tasas exigidas además no deben ser tan elevadas de forma de que obstaculicen el registro de medicamentos esenciales, por lo que debe preverse una reducción o exención de tasas para determinados medicamentos imprescindibles.

A su vez, para garantizar la independencia, las funciones de la ARM deben estar separadas de las funciones de acceso y suministro de medicamentos con el fin de evitar que se produzcan conflictos de interés. Con esto se trata de evitar que se comprometan los criterios de *calidad, seguridad y eficacia* con el propósito de garantizar el acceso a medicamentos.

En relación a la independencia se describen en la bibliografía tres posibles estructuras (26):

a- ARM forma parte del Ministerio de Salud, como es el caso de Uruguay.

b- ARM es técnicamente y administrativamente independiente con rendición de cuentas directa al Ministro de Salud, como es el caso de Brasil. (27)

c- ARM plenamente independiente (privatizados)⁵.

Por otro lado, en relación al cumplimiento de las funciones de regulación sanitaria, la OMS (28) clasifica a las ARM en cuatro niveles, dicha clasificación se muestra a continuación.

- **Nivel IV** “Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Autoridad de Referencia Regional.”
- **Nivel III** “Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente que debe perfeccionar el desempeño de determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.”

⁵ Si bien la estructura “plenamente independiente” es una posibilidad de acuerdo a la bibliografía consultada, no fue posible encontrar un ejemplo de esta. Se relevaron diversas agencias con diversos grados de independencia, pero con rendición de cuentas directa o indirectamente a un departamento o ministerio de salud.

- **Nivel II** “Estructuras u organizaciones con mandato de Autoridad Nacional Reguladora que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.”
- **Nivel I** “Dependencias de instituciones de salud que cumplen determinadas funciones de regulación sanitaria de medicamentos.”

OPS/OMS no publica la clasificación en los niveles inferiores al IV, por lo que no es posible conocer a que nivel corresponde cada país. No obstante, en los niveles I-III deberían encontrarse aquellos países que fueron pre-evaluados como es el caso de Uruguay, Bolivia, Honduras, Ecuador, Paraguay. Por otro lado, Cuba, Chile, Canadá, E.E.U.U, Colombia, Argentina, México son ejemplos de países que se encuentran en el nivel IV y son consideradas ARM de referencia regional.

4-Transparencia frente a las partes interesadas. Esto se puede lograr a través de ciertas estrategias como; -la publicación y difusión de los requisitos de la información que debe presentarse ante la ARM –publicación de criterios y procedimientos para la toma de decisiones de las solicitudes –publicación de las decisiones (medicamentos registrados, indicaciones, cancelaciones) y la información en la cual están basadas. (26)

El marco teórico utilizado para el análisis de la ARM nacional se realizó a partir de la herramienta elaborada por la OMS “WHO Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems” utilizada en conjunto con la Guía “Practical Guidance for Conducting a Review” y Proceso de Evaluación de las Autoridades de Regulación Nacional de Referencia de OPS (29) para identificar las principales brechas en el sistema regulatorio de Uruguay que pueden tener mayor impacto en asegurar la *calidad, seguridad y eficacia* de medicamentos. Para esto se seleccionaron únicamente los módulos 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 16 ya que quedan incluidos dentro del alcance de la presente tesis. Los principales hallazgos para cada módulo en los que es posible definir un resultado que puede ser indicativo del desempeño de la regulación farmacéutica se describen a continuación.

A-) Datos, Análisis y Discusión:

En Uruguay, las distintas funciones de la ARM se encuentran dispersas en distintos niveles jerárquicos y separadas funcionalmente en Divisiones, Departamentos, Unidades y en un organismo paraestatal como la Comisión de Control de Calidad de Medicamentos. Muchas de estas unidades, poseen un alcance muy amplio siendo responsables de funciones no relacionadas a los medicamentos. De acuerdo al último perfil farmacéutico publicado por

OPS/OMS sobre Uruguay (30), la Autoridad Reguladora fue definida como la Dirección General de la Salud, esta designación no es apropiada teniendo en cuenta los requisitos de la OPS/OMS. Esto se debe a que tiene un alcance demasiado amplio, que abarca actividades y productos por fuera del área de medicamentos⁶, y por tener además, el acceso a los medicamentos como parte de sus funciones. El ejercicio de esta última función dentro de la estructura actual puede generar conflictos de interés, ya que convergen decisiones de acceso con la autorización de medicamentos.

En relación a la clasificación teniendo en cuenta las funciones de regulación sanitaria, es posible deducir que la ARM de Uruguay se encontraría en los niveles I a II de OPS/OMS, por el solo hecho de poseer una estructura fragmentada, en distintas dependencias o estructuras dentro del MSP. El hecho que no exista una ARM como organización formal, trae como consecuencia según OPS/OMS, una imposibilidad en el cumplimiento adecuado de sus funciones, determinando por lo tanto, la posición de esta dentro de la clasificación.

El hecho de que la ARM en Uruguay forme parte del Ministerio de Salud Pública también acarrea ciertas desventajas potenciales descritas en la bibliografía (26) para países que ya han transitado este proceso. Estas potenciales desventajas son: salarios bajos, gestión ineficiente, inflexibilidad en el empleo de los fondos, tasas bajas por el registro y la habilitación además del conflicto de interés con funciones de acceso a medicamentos. Cada una de estas posibles desventajas fue confirmada mediante las entrevistas realizadas, cuyos datos se expondrán más adelante.

Teniendo en cuenta la estructura mencionada anteriormente, la ARM de Uruguay tiene una estructura proclive a tener problemas de fragmentación y delegación no coordinada que puedan alterar su eficacia regulatoria. Un ejemplo de esto es que el departamento responsable de las autorizaciones de comercialización, entre otras funciones, está dentro de la División de Evaluación Sanitaria (Departamento de Medicamentos) y la responsabilidad sobre las habilitaciones y Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) recae en otra División (Fiscalización) no siendo de su competencia únicamente la fiscalización de medicamentos.⁷ Para alcanzar la

⁶ La DIGESA de acuerdo al último organigrama establecido por la Ordenanza 793/18 (11/09/2018), se encuentra formada por las siguientes Divisiones: Evaluación Sanitaria, Servicios de Salud, Fiscalización, Salud Ambiental y Ocupacional, Sustancias Controladas, Normas e Investigación, Epidemiología. Es encargado a su vez, de los siguientes programas: Programas: Nutrición / Salud Bucal / Violencia / Género / Niñez / Adolescencia y Juventud / Salud Mental / Adulto Mayor / ECNT / Control de Tabaco / Discapacidad / Cuidados Paliativos / VIH-SIDA / Salud Ocular / Salud Sexual y Reproductiva. Siendo encargado además, del Sistema Nacional de Información en Salud.

⁷ La División Evaluación sanitaria tiene actualmente las siguientes áreas: Medicamentos, Evaluación de Tecnología, Alimentos y cosméticos, Formulario Terapéutico de Medicamentos, Plan Integral de Atención

eficacia regulatoria, ambas estructuras deberían trabajar con una coordinación estrecha, estableciéndose a través de la estructura organizacional mecanismos formales de coordinación.

Otro punto importante a considerar es que la ARM de Uruguay no conserva los ingresos derivados de las actividades de reglamentación, esto dificulta su financiamiento y la gestión de los recursos (30).

Para tener una mejor comprensión del contexto regulatorio en este tema, se realizaron entrevistas con preguntas comunes para todos los entrevistados dirigidas por un lado a establecer la posición respecto a la estructura de la ARM y por otro a establecer las principales debilidades de la ARM en el cumplimiento de sus funciones. Los resultados de dichas entrevistas se describen a continuación.

1-) Organización de la ARM de Uruguay.

Todos los entrevistados pertenecientes a los sectores público, privado, académico y civil manifestaron conocer la forma en que se organiza la ARM, aunque algunos reconocieron no conocer las últimas modificaciones al organigrama del MSP. De los entrevistados que contestaron que Sí conocían el organigrama, todos estuvieron de acuerdo en que es necesario generar una ARM de acuerdo a los lineamientos de la OMS para las Autoridades Regulatoras Nacionales. Las principales observaciones de los entrevistados fueron las siguientes:

- Separación de roles: Se deben separar las políticas de acceso a medicamentos de las referentes a los requisitos para el registro y control de un medicamento, debiendo ser estos últimos puramente técnicos.
- Independencia: Necesidad de una agencia con cargos técnicos e independiente del contexto político.
- Fragmentación de la ARM: La estructura no es adecuada ya que fiscalización, sustancias controladas y medicamentos se encuentran en distintas divisiones lo que hace que la coordinación y el intercambio de información muy difícil.

2-) Las principales debilidades de la autoridad reguladora Uruguay señaladas por los informantes para ejercer sus funciones se resumen en la figura siguiente:

en Salud, Investigación en seres humanos, Sector Farmacia, Sector óptico. Su objetivo principal es “proteger y promover la salud de la población participando en la generación de políticas de salud, estableciendo normas, controles y procesos, a fin de garantizar la seguridad sanitaria y el acceso oportuno a productos y servicios de salud”. (31)

Por otro lado, en el decreto 433/08 (05/11/2008) se describen las funciones asignadas a la División Fiscalización, las mismas incluyen entre otras actividades; Planificar, dirigir y coordinar las actividades de inspección; Verificar la calidad científica y técnica de los productos, servicios y personal de la salud. Evaluar la eficacia y eficiencia en el uso de las prestaciones sanitarias (evaluación y adecuación del Sistema de Salud). Realizar la certificación de Buenas Prácticas de acuerdo a lo establecido en las políticas de salud definidas por la DIGESA y la JUNASA. Realizar el seguimiento de condiciones de funcionamiento en servicios y empresas sustentado en el Control de Riesgos. Realizar la certificación de Buenas Prácticas en aquellos casos que la normativa vigente así lo establezca.



Figura 2. Principales debilidades de la autoridad reguladora (ARM). ⁸

B-) Conclusiones:

Base jurídica sólida: Sería recomendable generar una base jurídica actualizada en relación a los criterios técnicos internacionales que permita desempeñar y coordinar todas las funciones. Los aspectos relacionados a este tema serán abordados en la sección correspondiente a legislación farmacéutica y en los capítulos de “Calidad” y “Seguridad y Eficacia”.

Recursos humanos y financieros: En relación a los recursos humanos, es posible definir algunas estrategias como: (26)

- Planificar y gestionar los recursos humanos en relación a las necesidades de la ARM, es recomendable llegar a un consenso en relación a los problemas de recursos humanos farmacéuticos y adoptar un enfoque sobre los mismos que se encuentre orientado a resolver las exigencias que a nivel mundial se imponen (por ejemplo medicamentos biotecnológicos). A su vez, se debería analizar la disponibilidad de este tipo de recursos humanos en el sector farmacéutico, la capacidad de retención y estímulo de los mismos.
- Es recomendable que el perfil de recursos humanos sea definido y redefinido periódicamente en respuesta a los cambios y las nuevas exigencias.
- Se debería a su vez, promover la capacitación por competencias fomentando la educación continua y permanente.

⁸ Transparencia: Uruguay publica los requisitos e información solicitada que debe aportarse para cada trámite y lo difunde a través de formularios y listas de verificación publicados en su página web, sin embargo las guías de evaluación, procedimientos, criterios y las decisiones con la información en la que se basan no es publicada.

Por otro lado, el modo de financiamiento puede ser diverso (Estado, recaudación por los servicios regulatorios prestados, industria por ejemplo a través de impuestos o combinación de estos) pero debe existir disponibilidad de un presupuesto adecuado para atraer personal con la capacitación y experiencia requerida, así como también para los establecimientos e infraestructura necesaria. En este sentido debería ser posible como mínimo recolectar y utilizar internamente los fondos que se generan por la actividad regulatoria. (29) Es de destacar, que los aranceles de Uruguay relativos a las actividades de la ARM son, en relación a la región, muy bajos.⁹

Transparencia: Con el objetivo de aumentar la transparencia e imparcialidad en la toma de decisiones regulatorias, se debería contar con guías de evaluación públicas y con mayor información relativa a los medicamentos, disponible para las partes interesadas. Por ejemplo; publicación de indicaciones aprobadas, publicación de las cancelaciones de registro y el motivo que llevó a su cancelación, publicación de fichas técnicas, publicación de informes de evaluación. A su vez, se debería extender el sistema de gestión de la calidad implantado en la CCCM a toda la ARM. Para esto debería ser definida formalmente una Política de transparencia, Política de confidencialidad, generar procedimientos para administrar dicha confidencialidad y procedimientos para administrar reclamos y apelaciones. (29)

Independencia: Considerando las tres estructuras posibles descritas anteriormente para las ARM, Uruguay se podría beneficiar de un modelo técnico y administrativamente independiente con rendición de cuentas directa al ministro, ya que soluciona la mayoría de las debilidades que se han detectado cuando la ARM forma parte del ministerio. Dicho modelo se encuentra asociado a salarios competitivos, tasas realistas y volcadas al financiamiento de la ARM, y esta estructura ayudaría a superar el conflicto de interés entre las funciones (control y acceso), permitiendo, a su vez, al Ministerio de Salud establecer una política farmacéutica, característica que se pierde cuando es plenamente independiente. (26)

La ARN debería tener una misión y una visión clara, que junto a un plan estratégico, asegure el cumplimiento de sus cometidos. (29) Por otro lado, es necesario generar una ARM, como organización con responsabilidad y control centralizado de todas las funciones, en cumplimiento con los lineamientos de la OMS, que permita un desempeño eficaz y evite la fragmentación entre sus funciones y la delegación no coordinada.

⁹ http://www.anmat.gov.ar/listados/Aranceles_Vigentes_Medicamentos.pdf,
<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/taxas/informacoes-gerais>

A modo de ejemplo, en el caso de Argentina el arancel de registro es un 56% más elevado en comparación con Uruguay considerando un medicamento de síntesis ya que el arancel para biológicos y biotecnológicos es mayor, distinción arancelaria no tenida en cuenta en Uruguay.

Al momento del desarrollo de la presente tesis se cuenta con varios proyectos normativos para generar una ARM con mayor independencia del MSP, por lo que muchos de estas debilidades habrán de encontrar una solución normativa en el corto plazo, permitiendo una mejora global en todos los aspectos relacionados a la *calidad, seguridad o eficacia* de los medicamentos señalados.

Utilización de decisiones regulatorias de otras Jurisdicciones (*RELIANCE*)

A finales del siglo XX y ya iniciado el siglo XXI, el ambiente regulatorio ha ido evolucionando en relación a la creciente complejidad tanto en la investigación como en el desarrollo y la producción de los nuevos medicamentos. Desde los medicamentos más sencillos -como productos con estructura química bien definida- a productos biotecnológicos o más recientemente el empleo de terapias génicas y celulares. Sin embargo, no todas las autoridades tienen los recursos para evaluar y realizar el seguimiento de productos de alta complejidad, siendo la *cooperación* entre autoridades una herramienta regulatoria fundamental y considerada la mejor herramienta en el siglo XXI para alcanzar las buenas prácticas regulatorias. (32)

En la actualidad, el mismo medicamento es distribuido y consumido por muchos países y es cada vez más frecuente que las distintas etapas de fabricación de un medicamento, se lleven a cabo en países diferentes, al mismo tiempo, la información contenida en los expedientes de registro (dossier) es común para todos estos países o inclusive regiones. (33) Este último aspecto se comentará en detalla durante la parte III “Legislación farmacéutica”.

Por tal razón, la utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones está adquiriendo cada vez más relevancia y es ampliamente utilizada con el fin de evitar la duplicación del trabajo y asignar más eficientemente los recursos. Se considera una buena práctica regulatoria y no debe confundirse con la tercerización de los servicios regulatorios. El empleo de *reliance* genera autoridades que puedan destinar más recursos a las prioridades o necesidades locales y no se limita a autoridades con recursos limitados o con poca capacidad, si no que puede emplearse en cualquier autoridad que quiera aumentar su eficiencia. (34)

Ahora bien, es parte de la responsabilidad de las autoridades sanitarias proteger la salud pública cuando se utilizan decisiones de otras jurisdicciones, para esto, deben saber interpretar la información que reciben, confiar pero verificar dicha información y tomar una decisión que deberá tener en cuenta el sistema de salud del país, las características de su población y la situación de salud pública. Por ejemplo, las autoridades de países con una prevalencia distinta para cierta enfermedad, pueden adoptar una postura diferente frente a la autorización de un

medicamento destinado al tratamiento de esta patología. La decisión última de autorización de un medicamento, siempre debe ser tomada por la autoridad nacional y esto es el ejercicio del poder soberano de cada Estado. (32)

La utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones¹⁰, (o como se denomina a nivel internacional “*Reliance*”) puede ser efectuado a través de diversos enfoques o mecanismos. Para entender cabalmente cada uno de ellos, es necesario primero definir algunos conceptos clave. Dichos conceptos clave abarcan las definiciones formales y desde un punto de vista regulatorio de “Armonización”, “Convergencia” y finalmente “*Reliance*”. Luego, se abordarán los distintos mecanismos de *Reliance* que pueden ser utilizados, ejemplos de los mismos, y por último, se comentarán cuáles son las barreras reconocidas a nivel internacional para la utilización de esta herramienta.

La armonización “representa el desarrollo y la adopción del mismo estándar o requisito” los cuales pueden ser procedimientos, prácticas, etc. La armonización es el medio por el que se llega a la convergencia regulatoria. Las iniciativas de armonización se centran en el trabajo para adoptar procesos y normas comunes. Representa la mayor garantía de que el mismo medicamento reciba la misma evaluación y supervisión regulatoria en distintos países, siendo una ventaja tanto para la industria como para las autoridades regulatorias. Las normas y los procesos similares crean un ambiente regulatorio previsible y homogéneo para las empresas, disminuyendo la carga regulatoria y agilizando la disponibilidad de los medicamentos en el mercado. Sin embargo, la armonización no es sencilla de alcanzar ya que se requiere ajustar los marcos jurídicos y sistemas de salud de países que actualmente presentan una gran heterogeneidad. (34)

Durante muchos años se han perseguido iniciativas internacionales tendientes a la armonización y la convergencia regulatoria. Sin embargo, últimamente, se ha puesto el foco en el *reliance*, la OMS publica el documento “Regulatory reliance principles: Notes and Recommendations” en 2019 con la finalidad de presentar conceptos, definiciones, ejemplos y principios clave para la utilización de los mecanismos de *reliance* de forma adecuada. (34)

En este sentido, se cuenta a nivel internacional con el Consejo Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano (ICH) siendo la iniciativa de armonización internacional más influyente, en el cual participan tanto las autoridades sanitarias como la industria. La ICH se dedica a tratar los

¹⁰ Se utilizará el término “*reliance*” ya que es el término original adoptado a nivel internacional. (34)

aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos y establece directrices elaboradas en consenso entre reguladores e industria. Las autoridades regulatorias miembros de ICH se comprometen a adoptar las directrices finales que se establezcan. (34) En la región, Brasil es miembro de ICH y Argentina recientemente fue incluida como observador. (35) La Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica¹¹ (Red PARF) es otra iniciativa de OPS/OMS con el objetivo de armonizar los sistemas regulatorios y alcanzar la convergencia de las Autoridades Regulatorias Nacionales (ARNs) regionales. La Red PARF a su vez, ha sido nombrada miembro del Grupo Global de Cooperación de la ICH. (34)

A su vez, la convergencia regulatoria *“representa un proceso voluntario por medio del cual los requisitos se vuelven más parecidos o ‘alineados’ con el transcurso del tiempo, como resultado de la adopción gradual de documentos de orientación técnica, estándares y principios científicos internacionalmente recomendados (armonización) y prácticas y procedimientos comunes o similares”*¹². (34) La convergencia regulatoria no implica la armonización de la normativa (leyes y reglamentos) si no que es necesaria la alineación de los requisitos técnicos. Cuando existe convergencia regulatoria las autoridades regulatorias funcionan en un marco con los mismos principios científicos y producen resultados similares pero utilizando procesos dependientes del contexto (normativa). A modo de ejemplo, ANVISA (Brasil) y la EMA (Europa) tienen convergencia regulatoria al adoptar ambos los requisitos y guías técnicas de ICH pero tienen procesos de registro, normativa y legislación distinta adaptada al contexto de cada uno. (34)

Por último, la definición de *reliance* de la OMS establece a grandes rasgos que es el acto mediante el cual la autoridad reguladora de una jurisdicción (autoridad receptora) toma en consideración y le otorga un gran peso a las evaluaciones realizadas por otra autoridad reguladora confiable (autoridad confiable) para tomar su propia decisión. La autoridad receptora que efectúa *reliance* mantiene la responsabilidad regulatoria por estas decisiones.

¹¹ La Red PARF fue creada en 1999 y su estructura es la siguientes:

- Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF)
- Comité Directivo
- Secretariado y las estructuras técnicas necesarias para la ejecución de los proyectos en las áreas estratégicas definidas. (por ejemplo Bioequivalencia, Biotecnológicos, Farmacovigilancia, Registro de medicamentos, Vacunas etc).

Las conferencias, constituyen un foro continental que trata la armonización de la reglamentación farmacéutica a las que asisten todas las autoridades regulatorias de medicamentos de la región, representantes de organismos de integración económica tales como CARICOM, MERCOSUR, TLCAN, la Asociación Latinoamericana de Integración (ALADI), y la Comunidad Andina; de la industria farmacéutica; de grupos de consumidores; académicos; representantes de asociaciones regionales de profesionales; y de otros grupos interesados de todas las subregiones del continente. (36)

¹² Regulatory reliance principles, OMS, 2019, página 9.

Es importante destacar y aclarar que *reliance* implica que la autoridad confiable facilite el producto de su trabajo, es decir, informes de evaluación, informes de inspecciones, etc., los cuales se deben compartir completos y libre de ediciones. La autoridad receptora usa este trabajo según sus propios conocimientos científicos y procedimientos regulatorios y conservando sus responsabilidades regulatorias. A su vez se puede recurrir de forma completa o parcial a las decisiones de la autoridad confiable. (34)

La ARM es la institución, que en ejercicio de la soberanía nacional, es responsable de adoptar todas las resoluciones destinadas a garantizar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que circulan en sus mercados. Para esto es necesario establecer un proceso de evaluación y registro eficiente y acorde a las necesidades actuales.

La utilización de los mecanismos de *reliance*, es una tendencia emergente como estrategia para fortalecer los sistemas regulatorios y mejorar el desempeño de sus funciones. Establecer y mantener sistemas regulatorios maduros, es una tarea que requiere muchos recursos (humanos, inversiones, etc). Además, la creciente globalización de los mercados ha impulsado a los sistemas regulatorios a actuar en el plano internacional para garantizar *la seguridad, la calidad y la eficacia* de los medicamentos que se consumen localmente (34).

Dentro de los mecanismos de *reliance* reconocidos por la OMS se encuentran las siguientes categorías; *Reliance*, Reconocimiento y Reconocimiento Mutuo.

Reconocimiento: La OMS define el reconocimiento como la aceptación sistemática por la autoridad receptora de las decisiones y resultados regulatorios de otra autoridad confiable. El reconocimiento indica que una vez verificado el cumplimiento de los requisitos regulatorios del país A, es suficiente para cumplir los requisitos regulatorios del país B. (34)

Dicho reconocimiento puede ser unilateral, multilateral o mutuo. La OMS señala que los acuerdos de reconocimiento mutuo son aconsejables y deberían realizarse siempre que sea posible y representan el nivel más avanzado de reconocimiento ya que requieren un marco jurídico sólido y son difíciles de alcanzar ya que los sistemas regulatorios participantes deben evaluarse mutuamente y demostrar que son equivalentes antes de iniciar la cooperación. Otra posibilidad es que un país decida reconocer la decisión regulatoria de otro país unilateralmente, sin reciprocidad. (34) La siguiente figura ejemplifica los distintos grados de cooperación entre las ARM siendo el reconocimiento mutuo el máximo grado de *reliance* alcanzable.

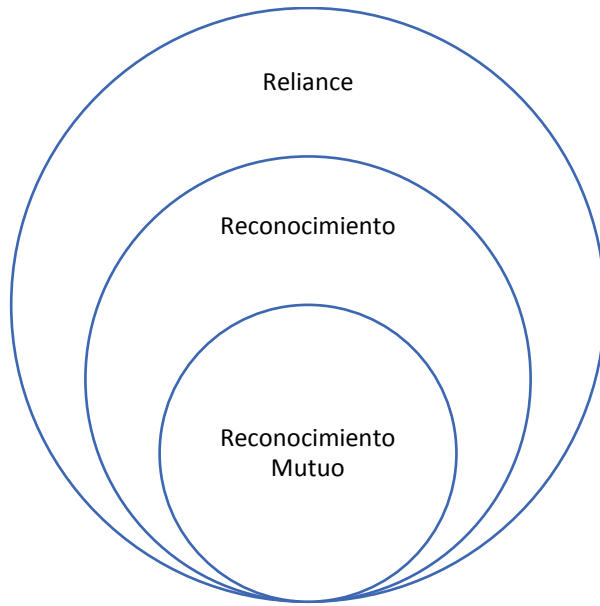


Figura 3. Niveles de cooperación. Adaptado de (32).

De acuerdo a la OMS (2019), cualquier tipo de *reliance* debe estar basado en cinco características primordiales, dichas características se visualizan en la siguiente figura y son descriptas a continuación:

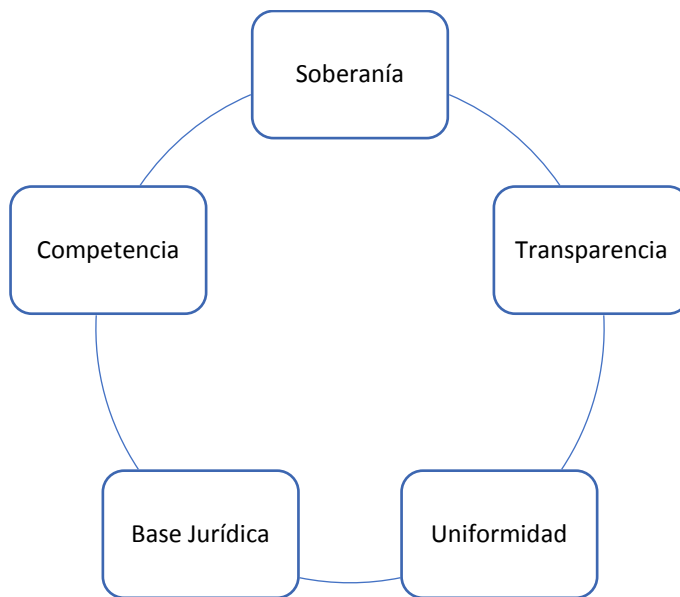


Figura 4. Características del *reliance* como instrumento regulatorio.

1-Soberanía. Es una decisión soberana, es decir que la autoridad de cada país debe decidir qué tipo de *reliance* va a aplicar, con quién y de qué forma. Pero por sobre todo, es una decisión soberana de cada Estado, luego de emplear el *reliance* con un producto de evaluación¹³ realizada por otro Estado, adoptar la decisión del registro o no de ese producto.

2-Transparencia. Debe ser transparente con respecto a las normas y los procesos, dándose a conocer la justificación para recurrir a una resolución emanada de una autoridad confiable previamente determinada.

3-Uniformidad. El proceso debe ser previsible, es decir el *reliance* se aplicará a una categoría definida de productos o prácticas, y por lo tanto, deberá aplicarse de forma sistemática para todos los productos o prácticas que caigan dentro de esta categoría. Al mismo tiempo se debe tener cuidado de no posibilitar la entrada al mercado de un producto que no sea de interés para la salud pública del país.

4-Base jurídica. El *reliance* debe aplicarse de forma coherente con el marco jurídico nacional y debe sustentarse en mandatos y reglas claras orientadas a una implementación eficiente.

5-Competencia. Es necesario que las autoridades que emplean el *reliance* adquieran la competencia necesaria para tomar decisiones cruciales a fin de utilizarlas de manera apropiada, debe existir un conocimiento y comprensión claros de la fuente confiable. Las autoridades o fuentes confiables a las que se recurre deben tener y mantener la competencia demostrando el uso de normas internacionalmente aceptadas. La competencia de la autoridad confiable o de referencia debe ser evaluada de forma comparativa por medio de procesos transparentes que permitan confiar en la capacidad de estas autoridades. (34)

Las autoridades sanitarias con recursos y competencia adoptarán un enfoque horizontal respecto al *reliance* con otras autoridades equivalentes, mientras que las autoridades con recursos limitados adoptarán un enfoque unidireccional en relación a dichas autoridades competentes, confiables y restrictivas. En el caso de autoridades de recursos limitados las mismas podrán optar por examinar el producto de la agencia confiable y potencialmente llegar a una conclusión diferente o aceptar dicho producto sin más examen. A su vez existen diferentes grados de formalidad en los cuales se pueden basar los mecanismos de *reliance*, desde contratos de confidencialidad, o “memorandum of understanding”, hasta acuerdos de reconocimiento, o sin formalidades con el simple hecho de compartir información con otras agencias y realizar

¹³ Por ejemplo, inspecciones, evaluación de estudios clínicos, etc.

evaluaciones conjuntas. Los mecanismos de *reliance* pueden ser aplicados durante todo el ciclo de vida del medicamento. (32)

A continuación se comentarán algunos ejemplos de *reliance* que existen en el mundo.

Unión Europea: las diversas rutas para la aprobación de medicamentos en el sistema de la Unión Europea se basan en un sistema único de evaluación con el objetivo de que cualquier informe de evaluación de cualquiera de los organismos pueda usarse como base para tomar la decisión regulatoria. (34) A su vez, se encuentra contemplado en la legislación el reconocimiento mutuo, es decir que cuando un medicamento posee una autorización de comercialización europea, el titular de esta autorización puede presentar una solicitud de reconocimiento de la misma en otros Estados miembros de la Unión Europea, debiendo comunicarlo al Estado miembro que le concedió la autorización (Estado miembro de referencia), y a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El Estado miembro de referencia remite el informe de evaluación del medicamento a los Estados implicados quienes reconocen, si procede, la autorización de comercialización inicial. (37)

Este sistema de *reliance* es de los más exitosos que existen debido a que se sustenta en un marco jurídico fuerte y común y debido a la extensa armonización de las normas regulatorias entre todos los países que conforman la Unión Europea. (34) La EMA a su vez, tiene acuerdos de confidencialidad con otras autoridades para compartir sus trabajos de evaluación (sin editar) sin embargo, estos acuerdos no son necesarios cuando el solicitante del registro accede a que se comparta esta información. La EMA ha llevado a cabo programas piloto de cooperación para compartir los productos de evaluación en tiempo real con Canadá, Suiza, Taiwan y Australia. Es necesario destacar que autoridades con altas competencias por ejemplo la autoridad sanitaria de Suiza (Swissmedic), una agencia con muchos recursos, contempla el *reliance* en su legislación para hacer mejor uso de los mismos. (33)

América: La evaluación comparativa de los sistemas regulatorios nacionales en la Región de las Américas utilizando la herramienta de la OMS (*WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems.*), en conjunto con la evaluación de la capacidad de inspección realizada por el PIC/S (Sistema de Cooperación en Inspecciones Farmacéuticas) han aumentado la confianza entre las ARM participantes, y constituyen la base de varias estrategias de utilización de las decisiones regulatorias (34) como ejemplo se encuentra:

México (COFEPRIS, Autoridad de referencia regional nivel IV de OPS) tiene un acuerdo de reconocimiento unilateral con la EMA para utilizar el trabajo llevado a cabo por la misma durante

las evaluaciones de registro de medicamentos. A su vez tiene acuerdos similares con Health Canadá, FDA, TGA (Australia) y Swissmedic. (32) Canadá en su legislación prevé la utilización de productos de evaluación de otras autoridades a través de una guía en la que se especifica los distintos tipos de *reliance* formales, el alcance y la forma de proceder. (33)

Caribe: es un ejemplo de un programa no armonizado de *reliance* aplicado de forma unilateral. Muchos Estados pequeños de la Comunidad del Caribe (CARICOM) carecen de recursos y de la capacidad para efectuar una regulación completa de los medicamentos por cuenta propia, de modo que usan el Sistema Regulatorio del Caribe (SRC) como mecanismo de *reliance* para autorizar la comercialización de medicamentos. (34) El SRC recurre y fundamenta las autorizaciones de comercialización que concede en autoridades confiables, como las de referencia nivel IV de la OPS, la Unión Europea y la precalificación de productos de la OMS. Cuando se cuenta con la aprobación de un medicamento por alguna de las autoridades confiables mencionadas anteriormente la solicitud de registro es examinada por el SRC con el objetivo principal de comprobar que el producto solicitado sea el mismo que el producto al que se le concedió la autorización de la autoridad confiable, luego formula una recomendación. La intención es facilitar la toma de decisión de forma de agilizar el acceso de nuevos medicamentos a la población. (34)

A su vez, como ejemplos del mayor nivel de *reliance* alcanzable, existen en el mundo 14 acuerdos de reconocimiento mutuo formales. A modo de ejemplo, Australia posee acuerdos de reconocimiento mutuo con Canadá (a partir de 2006), Europa (a partir del 2000), Nueva Zelanda (a partir de 1997) y Singapur (a partir del 2001), dichos acuerdos incluyen el reconocimiento mutuo de las GMP, análisis de producto, rotulado y material de acondicionamiento, y evaluación de productos. (32)

Barreras identificadas para la utilización de decisiones de otras jurisdicciones:

Las barreras identificadas para implementar mecanismos de *reliance* exitosos suelen ser legales (por ejemplo, falta de un marco jurídico, falta de acuerdos de confidencialidad), técnicas (falta de plataformas tecnológicas seguras para compartir información) y no técnicas (políticas, falta de confianza en otras autoridades). Sin embargo, ninguna de ellas debería suponer un impedimento para la cooperación entre las agencias en beneficio de la salud de la población. (33)

Otra barrera que se ha encontrado a nivel técnico, son los informes sumamente editados que se comparten entre autoridades que los hacen inutilizables. Una estrategia para disminuir esto

es que los mecanismos de *reliance* sean formales y estén sustentados por acuerdos de confidencialidad entre las autoridades. (32)

A continuación se establece el contexto regulatorio de Uruguay respecto a este tema, y luego se plantean las conclusiones.

A-) Datos, Análisis y Discusión.

Uruguay tiene limitados requisitos y normas técnicas armonizadas con la región y el mundo. Sin embargo, si bien es deseable que exista armonización de los sistemas y prácticas regulatorias entre los Estados, esta no es un requisito previo para la utilización de las decisiones de autoridades regulatorias de otras jurisdicciones. Las autoridades regulatorias nacionales pueden aprovechar la decisión de una fuente confiable como insumo para una decisión o proceso propio sin tener normas comunes. (34)

Las referencias encontradas en la legislación Uruguaya orientada hacia el *reliance* son:

1-) Artículo 6 (literal g-) y h-)) y artículo 8 del decreto 324/99 en el que se establece lo siguiente:

Art 6. *“g) Se deberán presentar bases farmacológicas actualizadas del efecto terapéutico previsto de la o las materias primas activas que componen el medicamento, con datos adecuados de actividad, potencia y toxicidad, para el caso:*

a) Cuando se trate de medicamentos que contengan materias primas activas ya contenidas en otros medicamentos registrados o en trámite de registro.

b) Cuando se trate de medicamentos que contengan materias primas activas no contenidas en otros medicamentos ya registrados, o en trámite de registro, pero cuenten con autorización de venta de F.D.A. o de las autoridades sanitarias de los países integrantes de la Comunidad Económica Europea.

h) Para el caso de la o las materias primas activas que compongan el medicamento y de las cuales no haya un medicamento que las contenga ya registrado o en trámite de registro, o no cuenten con la autorización de venta de la F.D.A. o de las autoridades sanitarias de los países integrantes de la C.E.E, se deberá presentar la información farmacológica técnica documentada siguiente, pudiendo declararse que ésta reviste carácter de no divulgada de acuerdo a los requisitos legales vigentes:

h.1. Estudio: preclínicos: farmacodinámicos y biofarmacéuticos.

h.2. Bases farmacológicas del efecto terapéutico previsto de la o las materias primas activas indicando:

h.3. Especie y modelo utilizado.

h.4. Estudio sobre los diferentes sistemas.

h.5. Duración de la acción.

h.6. Efectos tóxicos.

h.7. Interacciones con otros medicamentos y alimentos, resultados cuantitativos y posibles medicamentos de acción.

h.8. Estudios farmacocinéticos, señalando:

h.9. Velocidad de absorción.

h.10. Modelo de distribución.

h.11. Tipo de biotransformación.

- h.12. Velocidad y vía de alimentación.*
- h.13. Localización en tejido de la sustancia madre y los metabolitos activos.*
- h.14. Toxicología en animales determinando:*
- h.15. Dosis efectiva 50 índice terapéutico.*
- h.16. Estudio de toxicología aguda, subaguda y crónica.*
- h.17. Toxicología especial ampliada cuando se sospeche.*
- h.18. Teratogénesis especial ampliada, carcinogénesis, mutagénesis.*
- h.19. Estudios clínicos: farmacología humana según método de estudio farmacología en fase II, III y IV.*
- h.20. Criterios de elección y números de sujetos sanos o pacientes.*
- h.21. Plan experimental y metodología utilizando en lo posible comparativos con placebos o drogas estándares y evaluación y estadística.*
- h.22. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos del principio activo siguiendo por los menos dos días de administración (uno de ellos obligatoriamente para su uso en clínicas).*
- h.23. Descripción de los efectos colaterales: interacciones con drogas o alimentos; efectos indeseables, nocivos o tóxicos; indicaciones: rango de dosificación óptima, dosis terapéutica, dosis efectiva mínima, dosis máxima efectiva.*
- h.24. Frecuencia de administración y duración promedio del tratamiento: efectos tóxicos para administración prolongada o por sobredosis accidental, generación de hábito o dependencia.*
- h.25. Relación riesgo-beneficio.”*

Art. 8. *“El estudio de evaluación deberá producirse en un plazo de 120 días corridos y perentorios. Vencido dicho término se considerará fictamente aprobado sólo en los siguientes casos:*

a) Cuando se trate de medicamentos que contengan materias primas activas ya contenidas en otros medicamentos registrados.

b) Cuando se trate de medicamentos que contengan materias primas activas no contenidas en otros medicamentos ya registrados, pero cuenten con autorización de venta de la F.D.A. o de las autoridades sanitarias de los países integrantes de la Comunidad Económica Europea.

En los casos señalados a) y b), el interesado deberá acompañar con su solicitud la información pertinente que acredite los extremos invocados. En el caso de medicamentos que contengan materias primas activas no contenidas en otros medicamentos ya registrados, y que no cuenten con la autorización de venta de la F.D.A. ni de las autoridades sanitarias integrantes de la Comunidad Económica Europea, las actuaciones serán sometidas a los efectos del estudio de evaluación a consideración de la Comisión Asesora Técnica de Medicamentos y Afines, la que dispondrá de un plazo perentorio de 60 días para pronunciarse vencido el mismo deberá elevar su informe positivo o negativo a la Dirección de Control de Medicamentos y Afines, la que elevará proyecto de resolución o resolverá en ejercicio de atribuciones delegadas según el caso, notificándose la resolución final al interesado a todos los efectos legales.

El silencio de la Comisión Asesora Técnica de Medicamentos se tendrá como pronunciamiento negativo. La Comisión Asesora Técnica de Medicamentos o la Dirección Control de Calidad (DECOMEA), si lo entendieren pertinente, podrán solicitar información complementaria, suspendiéndose en este caso los procedimientos por un término máximo de 30 días.”

Del propio marco normativo nacional se desprende que cuando la materia prima activa¹⁴ se encuentra autorizada por la FDA o la EMA, Uruguay sustenta su decisión regulatoria en los estudios clínicos que debieron ser llevados a cabo por la FDA o la EMA para autorizar el registro, es decir subroga la evaluación y la demostración de seguridad y eficacia en estas agencias. En este sentido, el *reliance* es informal, ya que no está sustentado por ningún acuerdo entre las autoridades, e incompleto ya que no solicita el producto de las autoridades confiables, es decir los estudios preclínicos, clínicos, de farmacovigilancia, etc., lo que puede ser un riesgo ya que no se examina la información científica en la cual se basan dichas agencias¹⁵. A su vez, la legislación tiene un enfoque flexible y adecuado que permite la innovación y el desarrollo local de nuevos activos.

El hecho de que se tome el estatus regulatorio en FDA o en EMA de un medicamento para su autorización en Uruguay y no se examinen los informes de evaluación o se comparta información con dichas autoridades genera el riesgo de que estas autoridades hayan concedido la autorización condicionada a por ejemplo estudios post autorización de seguridad y/o eficacia, se conceda el registro en Uruguay por 5 años y se pierda el monitoreo de la situación regulatoria que dio lugar a la decisión de registro.

En el caso de “lanzamiento anticipado”, denominación que se otorga al lanzamiento del producto con aprobación ficta sin evaluación del dossier, transcurridos 120 días de la presentación de la solicitud de registro, cuando el activo tiene autorización de la FDA o EMA, la calidad no es evaluada. Este punto se verá durante el desarrollo del capítulo de Calidad debido a que si bien, existe un *reliance* para sustentar los criterios de seguridad y eficacia, la calidad no es evaluada ni sustentada por ninguna autoridad.

2- Artículo 2 del Decreto 21/07 referente a medicamentos importados.

Art. 2. *“El Departamento de Medicamentos de la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública podrá, mediante resolución fundada y a pedido del importador, exceptuar la realización de alguno de los ensayos especificados en el registro del medicamento, cuando esto sea pertinente a juicio de éste Departamento por razones sanitarias fundadas en*

¹⁴ En la práctica actual no se utiliza únicamente la situación regulatoria de la materia prima activa sino que se toma en consideración la dosis, forma farmacéutica y vía de administración, desviaciones a esto pueden ser evaluadas caso a caso.

¹⁵ Es posible que para determinado medicamento las agencias confiables adopten distintas decisiones y posturas. Un ejemplo de esto, son las posturas contradictorias que para algunos medicamentos tienen la FDA y la EMA, a pesar de que existe convergencia entre ambas. En este caso se debe evaluar la información científica que dio lugar a la decisión y no adoptar una decisión basada únicamente en el estatus regulatorio del medicamento.

un normal abastecimiento de plaza. Estos productos deberán ser, además, elaborados en plantas que cuenten con certificación de la autoridad sanitaria en origen, actualizada y con no más de dos años de expedida, de cumplimiento de las recomendaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación para la industria farmacéutica aprobadas por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 1992, o posteriores, para los medicamentos en cuestión. Se deberá demostrar además el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Distribución y transporte, desde su origen, para lo cual deberá acompañar su solicitud de exoneración con el programa de vigilancia correspondiente. Una vez aprobada la excepción, deberá contar con documentación y registros que avalen el cumplimiento del mismo para cada ingreso al país sea este a territorio aduanero o zona franca. La documentación y registros correspondientes deben ser conservados como mínimo un año más allá de la vida útil del producto.

Uruguay realiza un reconocimiento de las inspecciones de BPF¹⁶ de todos los países de origen, es decir otorgadas por todas las autoridades sanitarias de los países de origen. No obstante, exige el control de calidad local de todos los productos importados cada vez que ingresan al país. El requisito de análisis local se podría subrogar al reconocer el análisis realizado en origen cuando existen Buenas Prácticas de Laboratorio, Distribución y Transporte inspeccionadas por una autoridad confiable y cuando se aplican los mismos requisitos para las Buenas Prácticas de Fabricación. En este contexto, el análisis local no agregaría valor ya que constituiría una duplicación de trabajo.

Por otro lado, es preciso notar que la gran disparidad en el estatus regulatorio de los distintos países del MERCOSUR, provoca que no exista convergencia regulatoria suficiente para establecer un mecanismo de reconocimiento mutuo, sin embargo, Uruguay se puede favorecer enormemente de establecer otros mecanismos de *reliance*, los que serán desarrollados en el apartado siguiente.

B-) Conclusiones.

De lo expuesto anteriormente surge de forma clara la conveniencia de recurrir a mecanismos de *reliance* como forma de facilitar el registro y control de la legislación sanitaria. Así lo han entendido no solamente las organizaciones internacionales sino las ARM nivel IV del mundo.

A continuación se enumeran los posibles productos de evaluación que Uruguay podría considerar para establecer distintos mecanismos de *reliance* con otras ARM.

-Buenas Prácticas de Fabricación.

¹⁶ Este aspecto será retomado en detalle durante el capítulo de "Calidad" debido a la importancia que tiene para establecer la calidad de los medicamentos.

- Análisis de medicamentos importados.
- Buenas Prácticas de Laboratorio.
- Buenas Prácticas Clínicas.
- Evaluación de estudios clínicos.
- Informes y reportes de evaluación (*calidad, seguridad y eficacia*).

Dichos productos de evaluación a los que se podría recurrir, deben quedar plasmados en disposiciones o cláusulas en la legislación farmacéutica de Uruguay de forma de realizar un *reliance* formal facilitando la comunicación con las autoridades confiables. El empleo de mecanismos formales de *reliance* permite que Uruguay pueda destinar más recursos basados en un enfoque de análisis de riesgo a productos desarrollados y fabricados localmente que no cuentan con el aval y evaluación de otras autoridades.

A su vez, Uruguay debería identificar las ARM que considerará confiables quedando las mismas establecidas expresamente en la legislación. En este sentido, las autoridades confiables deben ser designadas luego de evaluar y determinar su competencia por lo que en esta tesis es posible realizar únicamente una aproximación.

Las autoridades pueden ser divididas en autoridades de baja vigilancia sanitaria, de media y de alta vigilancia sanitaria¹⁷ (autoridad rigurosa).

Las autoridades de baja vigilancia sanitaria son aquellas que no han alcanzado la acreditación como nivel IV de OPS (“Autoridades de referencia regional”) y se encuentran en los niveles I, II y III. También se encuentran dentro de esta categoría las que no han pasado por un proceso de acreditación internacional. Ejemplos de países que se encuentran en alguno de estos niveles; Uruguay, Bolivia, Honduras, Ecuador, Paraguay.

Las autoridades de vigilancia sanitaria media son autoridades de referencia regional nivel IV acreditados por OPS, sin embargo no cuentan con el respaldo de iniciativas de armonización internacionales (ICH) o PIC/S. Ejemplos de países que se encuentran en esta categoría; Cuba, Chile, Colombia, Argentina, México.

A su vez, las autoridades de alta vigilancia sanitaria, son miembros de ICH (además de ser nivel IV de OPS en los casos que corresponda) y tienen una larga trayectoria como agencias de alta

¹⁷ Clasificación propia.

vigilancia sanitaria. La pertinencia y permanencia en esta categoría debe ser evaluada periódicamente.

En este sentido, la OMS ha desarrollado recientemente (2018) una herramienta formal (Global Benchmarking Tool (GBT),) para medir el nivel de competencia y desempeño de las autoridades, ya que se encuentra en discusión que la condición de miembro ICH garantice competencia. En esta herramienta para ser clasificada como autoridad reguladora rigurosa (“stringent regulatory authority”), debe haber alcanzado el nivel 4 de madurez demostrando que la autoridad tiene un nivel avanzado de desempeño y procura la mejora continua.¹⁸ Esta herramienta comenzará a ser implementada a través de un plan piloto durante el 2020 permitiendo la evaluación de todas las ARM del mundo contra el mismo estándar. (38)

Ejemplos de países o regiones que se encuentran en la categoría de alta vigilancia sanitaria; Canadá, Japón, Estados Unidos, Europa, Brasil.

En el caso de Uruguay, para subrogar las Buenas Prácticas en general (BPF, BPL, BPC), sería recomendable recurrir a todas las autoridades de media y alta vigilancia (nivel IV OPS, PIC/S e ICH). Para esto es necesario acceder a los informes de inspección y no sólo al certificado final.

En cambio, para subrogar la evaluación y demostración de seguridad y eficacia sería recomendable recurrir únicamente a agencias de alta vigilancia sanitaria ya que el riesgo y la necesidad de competencia son mucho mayores. Para disminuir el riesgo de tomar una decisión equivocada, es necesario realizar acuerdos de reconocimiento unilateral formales con estas autoridades que permitan la comunicación y acceder a toda la información que dio lugar a la decisión de la autoridad confiable y no únicamente la que se encuentra en el dominio público.

Legislación Farmacéutica

La herramienta de regulación de medicamentos más importante para los Estados es la legislación farmacéutica, la cual evoluciona con el transcurso del tiempo, en respuesta a los problemas o necesidades de salud pública percibidas siendo por lo tanto una política pública (5). Cada país establece su propio marco regulador según los riesgos para la salud y prioridades que detecta y debe adaptarse de forma dinámica a las necesidades de salud pública cambiantes. Como resultado de esto, el marco normativo explícito (leyes, decretos, ordenanzas y resoluciones) debe actualizarse para mantener el ritmo cambiante en el ámbito territorial en el cual se aplican. A su vez, para cumplir su cometido, el marco regulatorio o normativo debe

¹⁸ No confundir con nivel IV de OPS.

abarcar todas las funciones pre-autorización y post-autorización para manejar y reducir el riesgo de la entrada en el mercado de productos de mala calidad, ineficaces o tóxicos (5).

Además, la legislación debe ser lo suficientemente extensa y cubrir todas las actividades de forma de evitar una brecha reguladora que pueda poner en riesgo a la población (5).

Las Constituciones nacionales son el punto de partida para garantizar la salud e higiene de la población, determinando que el orden jurídico nacional este alineado con los bienes jurídicos que allí se protegen.

Las leyes proporcionan la base para la regulación de medicamentos, pero es necesario contar con otras herramientas reguladoras tales como los decretos, resoluciones, normas y guías que brinden orientación en el sentido práctico de implementar las leyes pertinentes y guíen la práctica reguladora. Dichas normas y guías deben ser establecidas en forma escrita para todas las funciones de regulación y deben disponerse públicamente al alcance de todas las partes involucradas para dar transparencia a los procesos reguladores. (5)

Los elementos mínimos con los que toda reglamentación farmacéutica debería contar se resumen en la figura siguiente.

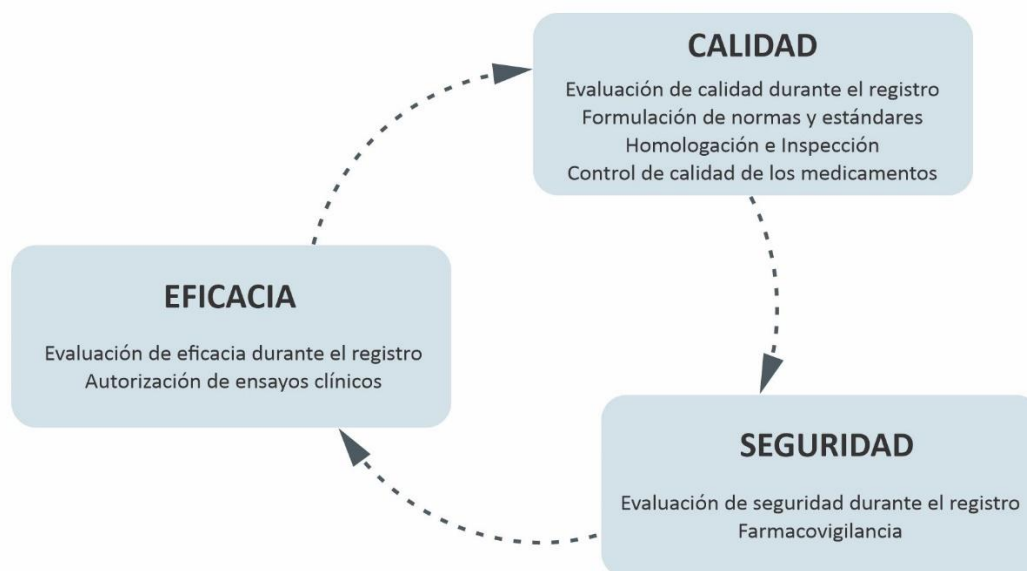


Figura 5. Elementos mínimos de la reglamentación farmacéutica.

En el figura a continuación se representa la legislación vigente relativa a medicamentos, para la realización del mismo se incluyeron únicamente las normas con jerarquía de Decreto-Ley y Decretos. El alcance de esta tesis abarcará los medicamentos de síntesis y biotecnológicos. Dicho

alcance, deja por fuera las especialidades vegetales, fitoterápicos y medicamentos homeopáticos ya que la demostración de *calidad, seguridad y eficacia* de los mismos sigue criterios distintos.

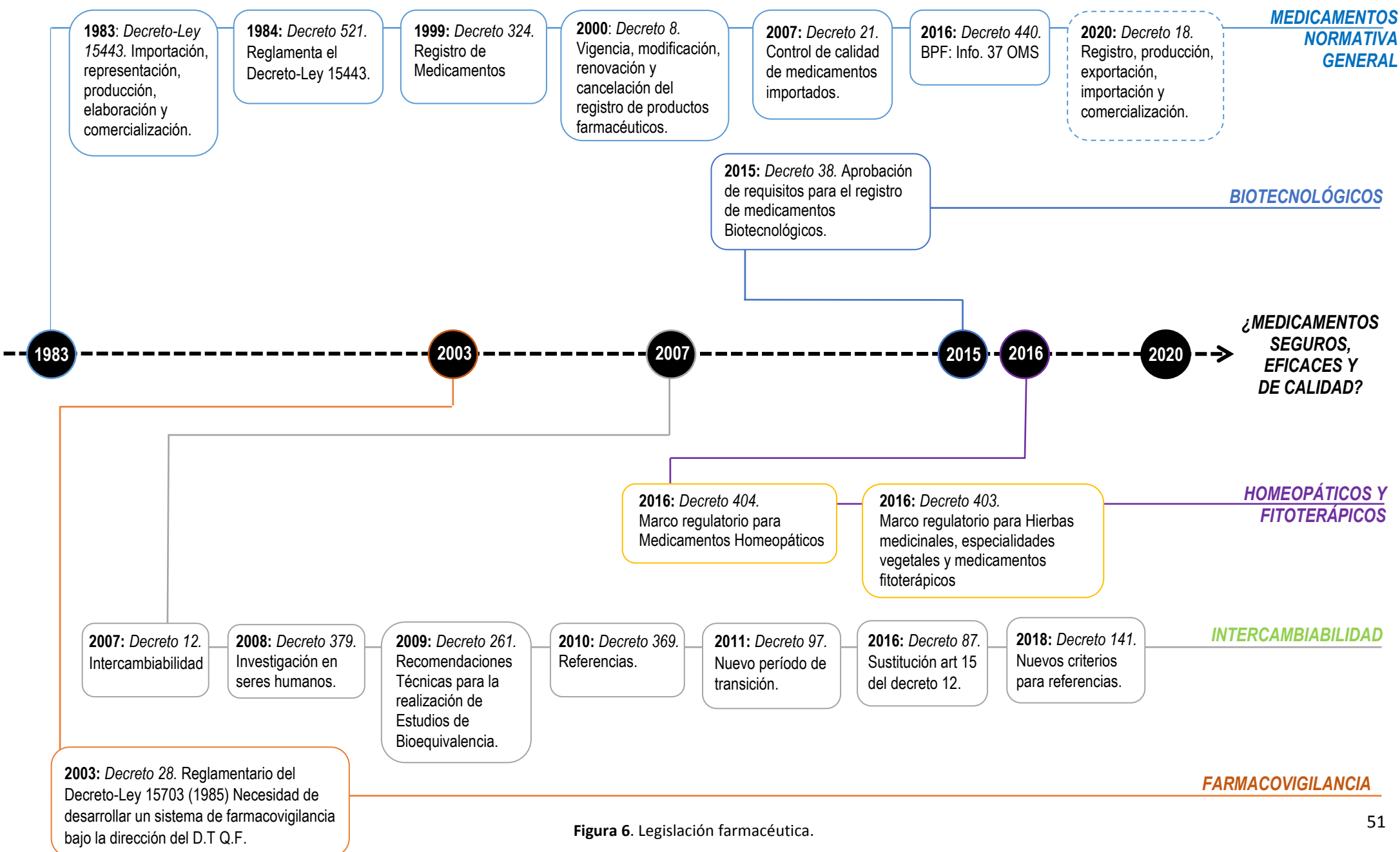


Figura 6. Legislación farmacéutica.

De acuerdo a la OMS (4), el *registro sanitario (registro o autorización de comercialización)* se define como el procedimiento sanitario mediante el cual la ARM otorga un permiso para la comercialización y distribución en el país, de un producto en particular, basado en una evaluación de la evidencia que sustenta su *calidad, seguridad y eficacia*.

Por otro lado, la resolución MERCOSUR GMC/RES N°23/95, internalizada en Uruguay por el decreto 324/99, define el registro en el contexto de la vigilancia sanitaria. Establece que el registro, es *“el instrumento a través de cual el Estado en uso de su atribución específica, determina la inscripción previa del mismo en sus agencias regulatorias, a través de la evaluación del cumplimiento de carácter jurídico-administrativo y técnico-científico relacionada con la eficacia, seguridad y calidad de estos productos para su introducción al mercado para su comercialización y/o consumo, en un determinado ámbito geográfico”*.

Esta intervención de la autoridad sanitaria antes de la puesta en el mercado, es vista como el instrumento de vigilancia preventivo de mayor importancia para asegurar que únicamente medicamentos de calidad, seguros para el paciente y eficientes en relación a la indicación propuesta son introducidos al mercado. A su vez, el registro debe sustentarse y apoyarse en otros instrumentos de vigilancia, los cuales complementan su acción. Dichos instrumentos son: Inspecciones a plantas de fabricación, análisis de producto terminado, fiscalización de la comercialización y dispensación, control de la información de propaganda, farmacovigilancia, realización de estudios epidemiológicos, regulación y fiscalización de los estudios clínicos.

El procedimiento de registro es particularmente importante, porque de su desempeño dependerá la *calidad, seguridad y eficacia* del arsenal terapéutico que se encuentre disponible en un país. Es por esto, que la presencia en el mercado de medicamentos con una relación beneficio/riesgo dudosa o de mala calidad, refleja un modelo precario de registro ya que el registro debe operar para que estos medicamentos no alcancen el mercado.

Habiendo definido el registro, se expondrá a continuación, a grandes rasgos, en que consiste el procedimiento de registro de medicamentos en Uruguay, según lo dispone el Decreto 324/99 promulgado el 12/10/1999.

En Uruguay, como principio general, todos los medicamentos deben ser registrados en el Ministerio de Salud Pública previo a su uso o comercialización en el país. Solo se admiten dos excepciones a este principio general:

- 1- Situaciones de urgencia o emergencia (Art. 17 decreto 324/99): Habilita la introducción al mercado por parte de un laboratorio, de un medicamento no registrado, para su utilización en situaciones de urgencia o emergencia, registrándolo posteriormente. Para esto es necesario contar con una solicitud de un profesional competente y la autorización del MSP.
- 2- Uso compasivo (Ordenanza 692, 2013): El MSP puede autorizar de forma excepcional el ingreso al país de un medicamento no registrado, para el que no haya en plaza un similar registrado y para un paciente que hubiese recibido una prescripción específica, bajo la responsabilidad del médico tratante.

La solicitud de registro deberá ser presentada con carácter de declaración jurada y deberá contener todos los requisitos exigidos en el decreto 324/99, requisitos que serán analizados durante el desarrollo de la presente tesis. La evaluación de la solicitud de registro, debe producirse en 120 días corridos y perentorios a partir del ingreso de una solicitud válida. Vencido este plazo se considera fictamente aprobado en los siguientes casos:

- a) Medicamentos que contengan materias primas activas ya contenidas en otros medicamentos registrados.
- b) Medicamentos que contengan materias primas activas no contenidas en otros medicamentos ya registrados, pero cuenten con autorización de venta de la F.D.A. o de las autoridades sanitarias de los países integrantes de la Comunidad Económica Europea.

Cuando el medicamento no cumpla con los requisitos a-) o b-) la evaluación será realizada por la Comisión Asesora Técnica de Medicamentos y Afines, la que dispondrá de un plazo de 60 días para pronunciarse, vencido el mismo, deberá elevar su informe positivo o negativo. El silencio de esta comisión se tendrá como pronunciamiento negativo. Para el resto de los medicamentos, la evaluación de la solicitud de registro es llevada a cabo por los profesionales del Departamento de Medicamentos del MSP (Q.F Evaluadores de Medicamentos.)

Aprobada la evaluación o vencido el plazo reglamentario (120 días) sin que el MSP se hubiere pronunciado (para los casos a.) o b.), el producto se considerará registrado y queda habilitada su comercialización.

La empresa titular del registro, está obligada a comunicar al MSP el lanzamiento del producto dentro del año de concedido el registro, aportando certificado de análisis del lote y el número de registro otorgado. Dicho lanzamiento, puede prorrogarse mediante causa fundada por 6 meses. Si luego de este tiempo, el laboratorio no comercializa el producto, y quisiera mantener el registro

vigente, deberá pagar cinco veces el arancel de solicitud de registro por cada año que el producto no es lanzado hasta un máximo de 5 años.

Una vez que el medicamento es lanzado al mercado, se realizará el análisis de muestras tomadas por la CCCM (Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos), dicho análisis debe realizarse dentro de los 18 meses contados a partir de la comunicación del lanzamiento. A su vez, la no comercialización del producto por parte de los laboratorios titulares de los registros por tres años consecutivos, provoca la baja o cancelación del registro. (Ordenanza 561/2008)

Por otro lado, el registro constituye un todo unitario no pudiendo realizarse modificaciones sin haberse solicitado y obtenido en forma previa la aprobación correspondiente. A su vez, el registro tiene una vigencia de cinco años contados a partir de su aprobación ya sea expresa o ficta. Debiéndose solicitar su renovación antes de la fecha de expiración, lo que permite una reevaluación sistemática de los medicamentos registrados y disponibles en el mercado.

El MSP, podrá suspender el registro de un medicamento, en carácter de medida cautelar, cuando constate la existencia de medicamentos mal etiquetados, adulterados, fraudulentos, vencidos, o en condiciones antihigiénicas. Podrá a su vez, disponer la cancelación definitiva del registro cuando la gravedad de la infracción así lo justifique.

Los laboratorios titulares de los registros pueden solicitar la baja del mismo, demostrando que no se encuentra más en el mercado. La baja puede solicitarse sin expresión de causa, salvo en el caso de que el producto en cuestión haya sido objeto de observaciones en su calidad o incurrido en alguna irregularidad, en cuyo caso, la baja no podrá realizarse hasta que no se hayan determinado las responsabilidades.

El ciclo de vida regulatorio de los medicamentos se muestra en la figura siguiente.

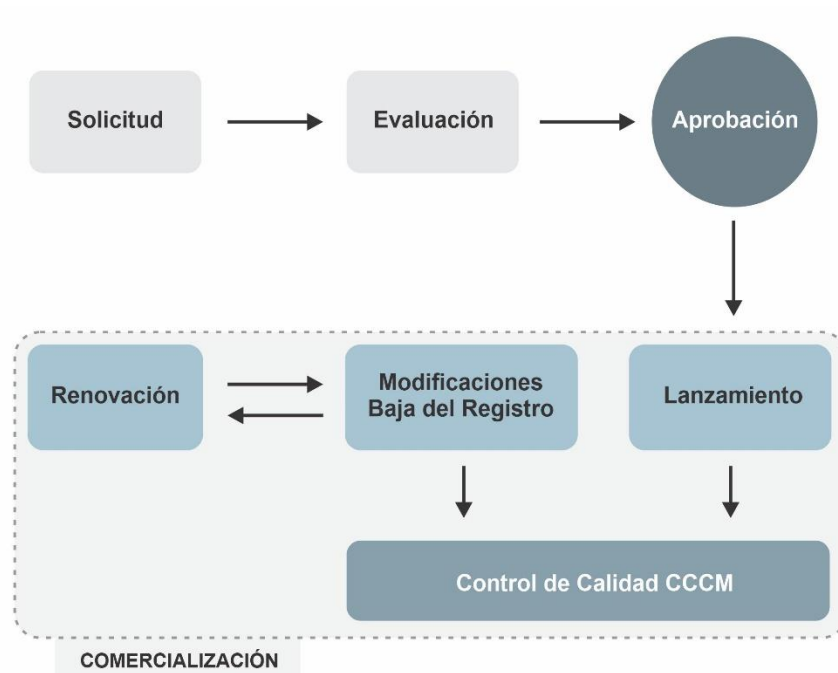


Figura 7. Ciclo de vida regulatorio del medicamento.

El análisis de la reglamentación farmacéutica se abordará a través de cuatro enfoques o niveles:

- 1- Se comparará y analizará el formato y organización de la información técnica y científica que sustenta un expediente de registro.
- 2- Se compararán y analizarán las exigencias de registro de la reglamentación farmacéutica con el estándar mínimo definido por OMS, especialmente para el contexto de las Américas (Documento Técnico N°10 “Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas” publicado en 2013 por la Red Panamericana de Armonización Farmacéutica (RedPARF) OPS/OMS.)
- 3- Se evaluará el mecanismo de registro y exigencias de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como el estándar más alto de exigencia de una reglamentación farmacéutica altamente restrictiva, eficaz y pionera en exigir y demostrar que los productos que se comercializan en sus mercados son de calidad, seguros y eficaces y en la cual además, se utilizan diversos mecanismos de *reliance*.
- 4- Ciertos hallazgos de la reglamentación debido a su impacto, nivel de análisis o por requerir un marco teórico específico serán evaluados de forma individual.

A su vez, el punto 1) será abordado en el presente Capítulo ya que involucra tanto la Calidad, como la Seguridad y la Eficacia, mientras que los puntos 2, 3, y 4 serán evaluados durante el desarrollo de los capítulos de “Calidad” y “Seguridad y Eficacia”.

1-Formato y Organización del dossier de registro.

Panorama Regional e Internacional

Antes del desarrollo por parte de la ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) del Common Technical Document (CTD) sus países integrantes Europa, EEUU y Japón disponían de una normativa específica y distinta de presentación de los datos para demostrar seguridad, calidad y eficacia en un dossier de registro.

El formato CTD es un formato de expediente común, estructurado de forma de garantizar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento que solicita el registro. Es aceptado por la mayoría de las agencias evaluadoras del mundo y es exigido por la región ICH (Japón, Europa y EEUU). (39) Otros países lo han implementado como Canadá, Suiza, Singapur, Corea, Australia, Brasil (40) y muy recientemente Argentina (41) .

Este formato, ha revolucionado el proceso de registro de medicamentos ya que por un lado la industria ahorra tiempo y recursos en la elaboración de los expedientes, y por otro lado se consigue una armonización por parte de las agencias reguladoras en la revisión y evaluación de las solicitudes permitiendo además una mejor comunicación entre sí.

La organización del CTD tiene un formato que consiste en 5 módulos en los que se sistematiza la información y documentación a ser presentada según el siguiente detalle:

Módulo 1: Información administrativa e información de prescripción

El módulo 1 contiene datos administrativos específicos de cada una de las tres regiones ICH. En general contiene el formulario de solicitud, la ficha técnica, el prospecto y el rotulado. No se considera parte del CTD y en consecuencia no se encuentra armonizado.

Módulo 2: Resúmenes del CTD

El Módulo 2 contiene resúmenes y revisiones, preparados por personas cualificadas, sobre los datos presentados en el Módulo 3 de Calidad, el Módulo 4 de estudios preclínicos y el Módulo 5 de estudios clínicos.

Módulo 3: Calidad

El módulo 3 contiene la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento.

Módulo 4: Estudios preclínicos

El módulo 4 contiene los informes sobre los estudios preclínicos realizados. El módulo 4, junto al resumen preclínico, constituye la documentación toxicológica y farmacológica del medicamento.

Módulo 5: Estudios clínicos

El módulo 5 contiene los informes sobre los estudios clínicos realizados. El módulo 5, junto al resumen clínico, constituye la documentación clínica del expediente de registro. (39)

La estructuración de estos módulos y su correlación con la finalidad perseguida (garantía de calidad, seguridad o eficacia) es diagramada en la figura siguiente.

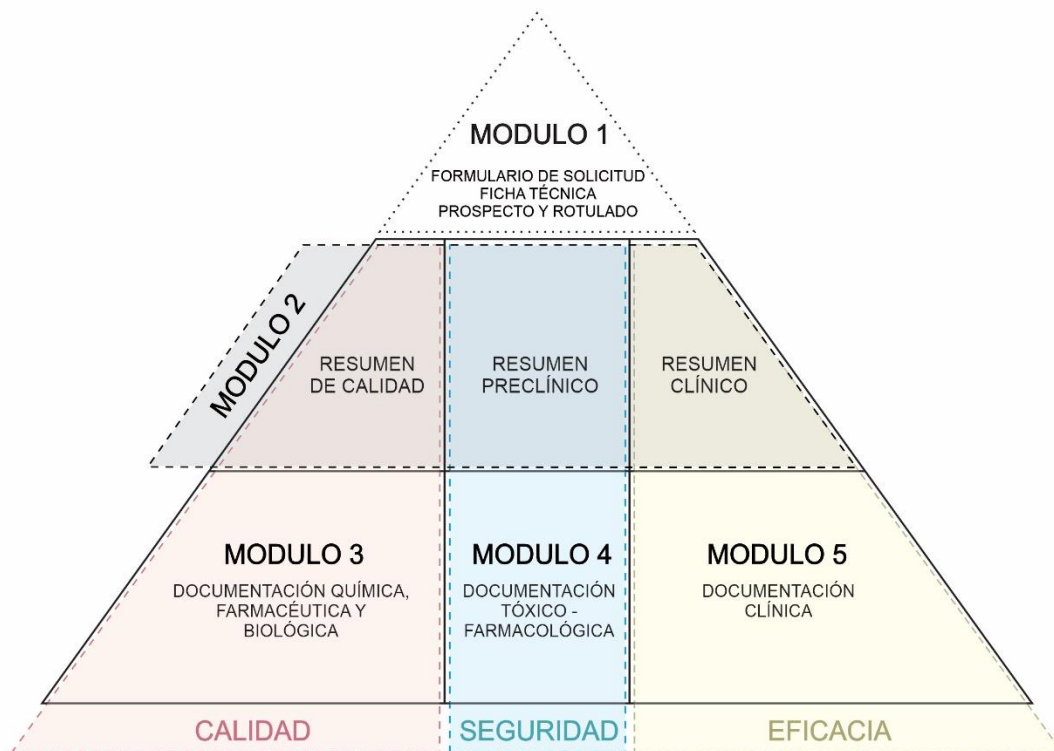


Figura 8. Estructura del expediente CTD, Common Technical Document.

La Calidad del medicamento la constituye el Módulo 3 que sustenta el resumen de Calidad del Módulo 2. A su vez la Seguridad del medicamento está determinada por el Módulo 4 que contiene la información para el resumen preclínico del módulo 2. La eficacia del medicamento la constituye el Módulo 5 desprendiéndose del mismo los resúmenes de los estudios clínicos que conforman el Módulo 2. Cada Módulo cuenta con guías acerca del contenido que deberán tener y el mismo se sustenta en el marco normativo de cada país o región que lo ha implementado. (40)

El objetivo del CTD consiste en impulsar procesos de evaluación que permitan la cooperación entre agencias mundiales y asegurar una toma de decisión armonizada sobre la autorización o denegación de un medicamento. (39)

A modo de conclusión este formato o estructura del expediente constituye la información científica con la que cada ARM debería contar para la evaluación completa y la autorización

medicamentos para ser comercializados en sus jurisdicciones. A continuación se establece el contexto regulatorio de Uruguay y conclusiones.

Organización del expediente de registro en Uruguay:

A-) Datos, Análisis y discusión:

Uruguay no exige el formato CTD, sino que para el ingreso de una solicitud de registro se debe completar el formulario de registro nacional y adjuntar la información técnica de acuerdo a un check-list publicado por el MSP. (42)

Un paso limitante para implementar este formato, es la falta de armonización de la legislación farmacéutica que tiene Uruguay respecto a la región y al mundo. Los solicitantes que provienen de países con este formato deben desmembrar la información científica para traducirla a los requisitos de Uruguay, perdiendo en el camino mucha información de carácter crucial en las autorizaciones de registro, como por ejemplo estudios preclínicos y estudios clínicos determinantes en la seguridad y eficacia de un medicamento. Uruguay a través de su normativa (Decreto 324/99 art 8) basa sus resoluciones de registro de ciertos productos en la situación regulatoria que tenga el producto en la FDA o EMA, por lo que bastaría con presentar evidencia de su registro en estas ARM para que Uruguay no solicite mayor información sobre el producto y de esta forma estos datos que forman parte del formato CTD de presentación de registro de productos farmacéuticos no son solicitados.¹⁹

B-) Conclusiones:

Las ventajas de admitir la presentación de registros de productos farmacéuticos en forma CTD en Uruguay no solo beneficiarían al titular del registro –ya que a menudo el mismo dossier ya fue presentado en otros países del mundo-, sino también a la propia ARM nacional en tanto contaría con mayor información del producto.²⁰

Pero la instrumentación de este cambio en la normativa regulatoria requiere primero armonizar requisitos de acuerdo a OMS e ICH, antes de plantear la exigencia del registro de productos en

¹⁹ Esto no es considerado técnicamente como “*reliance*” de acuerdo a las últimas definiciones publicadas por la OMS en 2019 ya que para el mismo, es necesario que la autoridad que va a utilizar las decisiones regulatorias de otras jurisdicciones cuente con la información que sustentó dicha decisión, por ejemplo acceda a los informes de evaluación o las inspecciones y en base a esto, sus conocimientos científicos y procedimientos tome una decisión conservando sus responsabilidades. (43)

²⁰ Relativos a la Seguridad y Eficacia: Estudios clínicos de fase I, II, III y IV.
Relativos a la Calidad: Información del principio activo, desarrollo del producto, etc.

formato CTD. Luego, sería recomendable pasar a una etapa de transición en la que se acepte este formato y el actual, para luego exigir únicamente este formato. En esta línea han trabajado desde el año 2000 todas las regiones ICH para lograr la armonización de forma exitosa y aceptar prácticamente sin cambios el mismo dossier o expediente en sus trámites de registro de productos farmacéuticos.

Capítulo 2. Calidad

Los medicamentos son tan antiguos como la humanidad, pero fue recién en el siglo XIII en que apareció el concepto de que la calidad debe ser asegurada y fue evolucionando muy lentamente con el correr del tiempo.

En efecto, si bien existen registros desde la época del rey Mithridates VI de la elaboración de un preparado llamado “Mithridatium” (que contenía más de 40 componentes individuales), aproximadamente en 120 A.C.; es recién en 1540 que los entonces fabricantes o boticas, de este y otros preparados fueron reglamentados por el “Apothecary Wares, Drugs and Stuffs Act” (6). Dicho reglamento probablemente marcó el inicio de las inspecciones farmacéuticas en Inglaterra. A su vez, el primer atisbo de un sistema para regular todo lo relativo al aseguramiento de calidad de los medicamentos –denominado hoy en día farmacopeas- data del año 1240. Fue un documento emitido por Federico II de Sicilia en el que se ordena a las boticas elaborar los preparados siempre de la misma forma. Pero fue recién en 1581, que se emite la primera farmacopea en España tal como la conocemos hoy.

El Siglo XIX marca el comienzo de la regulación moderna de medicamentos de la mano de los avances científicos alcanzados en áreas como la química, fisiología y farmacología que brindan el fundamento para el descubrimiento y desarrollo de medicamentos. (6)

En la actualidad, la calidad, en su sentido más amplio, es definida técnicamente para todo tipo de producto o servicio como el *“grado en el que un conjunto de características inherentes de un objeto (producto o servicio) cumple con los requisitos”* (44). Donde un requisito se define como una *“necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria”*. (44)

Ahora bien, en el contexto de los medicamentos, así como para la mayoría de los productos de consumo, el usuario final no puede evaluar la calidad. Es decir, no es capaz de constatar que las características inherentes al medicamento cumplen con los requisitos de calidad antes de su utilización. Pero, además, la característica particular, es que el consumo de medicamentos de mala calidad puede traer consecuencias graves en la salud, como fallas terapéuticas, exacerbación de la propia enfermedad y resistencias, pudiendo inclusive ocasionar la muerte. Pero también puede acarrear consecuencias de salud indirectas, como la falta de confianza en el sistema de salud, en los profesionales y en los fabricantes, actualmente los laboratorios.

Así, desde una perspectiva económica, los recursos invertidos en medicamentos de mala calidad -ya sea provisto por los propios pacientes o por el Estado- pueden considerarse desperdiciados, y

esto justifica que los Estados asuman la responsabilidad de proteger a la población del consumo de este tipo de medicamentos. (6)

De lo expuesto es posible concluir que el objetivo de la calidad, orientado a medicamentos, es asegurar que los pacientes y consumidores reciban un producto que cumpla con las especificaciones y estándares establecidos de calidad (abarcando tanto la calidad de los productos como de todas las actividades y servicios que la puedan afectar) garantizando así el derecho a la salud.

Dichas especificaciones y estándares, que constituyen los requisitos de calidad, se encuentran descritas en las guías promovidas por las autoridades regulatorias nacionales y organismos internacionales en la materia. Por lo que un medicamento de calidad, a los efectos del registro sanitario, y por lo tanto a efectos de la autoridad sanitaria, es aquel que cumple con las especificaciones y estándares establecidos por la regulación sanitaria de cada Estado. En Uruguay, la calidad se encuentra regulada por el Ministerio de Salud Pública (MSP) quien, en materia de Higiene, tiene la competencia de mantener la salud colectiva y dictar reglamentos y disposiciones para este fin primordial.²¹ La calidad, es justamente uno de los principales criterios que utiliza el MSP durante la fase de registro para que el medicamento pueda ser puesto en el mercado, y se controla durante todo su ciclo de vida, para garantizar la salud colectiva y el bienestar de la población.

A pesar de que, como se mencionara, el concepto de calidad y su garantía demoró muchos años en afianzarse, en los últimos años los requisitos de calidad de un sistema farmacéutico han ido evolucionado muy rápidamente. (6) Entendiéndose como sistema farmacéutico, todas las actividades destinadas a la investigación, el control, la producción, la distribución, venta, uso y prescripción de medicamentos. (45) Tradicionalmente los requisitos de calidad de medicamentos se encontraban ligados al control final del producto o control de calidad (análisis de producto terminado). Sin embargo, el concepto de calidad evolucionó tomando cada vez más relevancia la exigencia de las buenas prácticas de manufactura, esto es, las directrices esenciales que se deben cumplir para fabricar un medicamento de calidad. (46)

Gradualmente se fueron sumando las actividades orientadas al aseguramiento de la calidad, actividad dirigida a proporcionar confianza en que se cumplirán los requisitos de calidad. Sin embargo, actualmente las actividades de control de calidad, buenas prácticas y aseguramiento de la calidad se encuentran englobados en lo que se denomina *gestión de la calidad* del sistema

²¹ Ley 9202, Capítulo I, Art.2, inciso 1°.

farmacéutico en su totalidad (46), y que se define como: “*las actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad*” (44) como se muestra en la Figura siguiente.

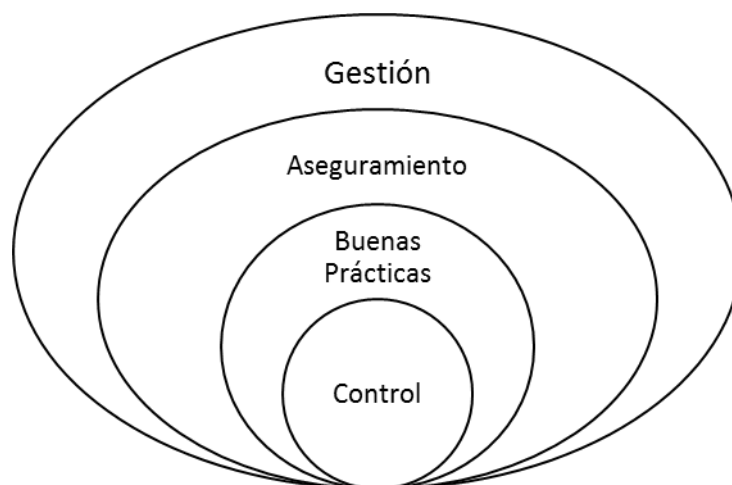


Figura 9. Gestión de la Calidad del Sistema Farmacéutico.

Dentro del sistema farmacéutico la calidad de los medicamentos es responsabilidad de todos los actores implicados en la cadena del medicamento tanto del que fabrica el medicamento como el que lo distribuye, dispensa y autoriza. De acuerdo con los documentos, “Cómo desarrollar y aplicar una política Farmacéutica Nacional” del 2002 (47) y “Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos” del 2011, elaborados por la OPS/OMS, se determinan las exigencias y requisitos que se deberían cumplir para tener medicamentos de calidad como:

1. Los fabricantes son responsables de desarrollar y fabricar un producto de buena Calidad y deben atenerse a las Buenas Prácticas de Fabricación.
2. La agencia reguladora de medicamentos (ARM) es responsable de contar con una reglamentación farmacéutica apropiada y de garantizar un proceso de Evaluación y Registro adecuado.
3. La ARM es responsable de llevar adelante las actividades de Inspección y Homologación para garantizar que los medicamentos son fabricados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación.
4. La ARM debe contar con un laboratorio de control de calidad para vigilar la calidad de los medicamentos en el mercado. (47)
5. La ARM es responsable de asegurar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos comercializados. Esto tiene la finalidad de asegurar la equivalente biodisponibilidad entre medicamentos multifuente o genéricos (48) que permita contar con equivalentes

terapéuticos para un tratamiento farmacológico seguro y eficaz con independencia del origen del medicamento.

En consecuencia, la autoridad reguladora de medicamentos (ARM) es la responsable de que los medicamentos comercializados en cada Estado sean de la calidad adecuada y, para ello, deberá controlar e inspeccionar las buenas prácticas de manufactura, la calidad farmacéutica a través del control de calidad y la calidad biofarmacéutica a través de los estudios de bioequivalencia. A su vez debe asegurarse que estas tres actividades se desarrollen en el marco de un proceso administrativo de registro y evaluación de medicamentos riguroso y eficiente en el cumplimiento de sus cometidos. Los aspectos centrales de la calidad y la vinculación entre sí se resumen en la Figura siguiente.

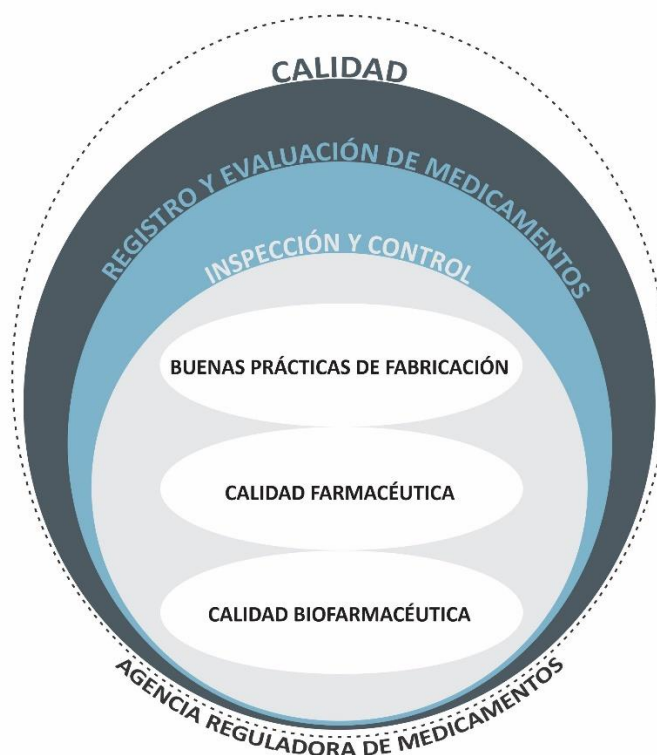


Figura 10. Aspectos centrales de la calidad.

Por lo tanto, es necesario definir cada una de estas actividades para entender su alcance. Se debe analizar la calidad desde una perspectiva global, y evaluar el impacto que cada una de estas actividades puede tener en la calidad de los medicamentos, y en consecuencia en la salud de la población.

- 1- Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Las BPF determinan de forma global la calidad en la fabricación de medicamentos, incluyendo las actividades de producción y control, y constituyen un requisito esencial y básico para asegurar medicamentos de calidad. Las BPF se definen en las directrices contenidas en los Informes Técnicos de OMS (47) cuya

última actualización es el informe 53 publicado en el 2019 (49). Seguir las pautas de BPF no sólo garantiza la calidad de la producción, sino que también permite ahorrar dinero al reducir el número de incumplimientos técnicos que originen lotes que deban ser rechazados o reprocesados.

- 2- Calidad farmacéutica. Los laboratorios de control de calidad son los responsables de muestrear y analizar los medicamentos que circulan en el mercado y garantizar que cumplen con las especificaciones y estándares establecidos y que por lo tanto son de la calidad requerida. Los recursos y la capacidad técnica que se dispone para llevar a cabo esas actividades varían enormemente entre países, pero cada ARM debería tener acceso a un laboratorio de control de calidad de forma de cumplir estos cometidos. Teniendo en cuenta que un laboratorio de control de calidad es costoso de instalar y mantener, se recomienda que todos los países tengan acceso por lo menos a un pequeño laboratorio donde se puedan efectuar pruebas básicas, y que esas instalaciones básicas se amplíen de forma gradual. (47)
- 3- Calidad biofarmacéutica. Los estudios biofarmacéuticos son aquellos realizados para demostrar que distintos productos farmacéuticos independientemente de su origen (productos multifuente) cumplan con los mismos requisitos de biodisponibilidad que los innovadores o referencias internacionales. Es decir verificar que las cantidades absorbidas y las velocidades de absorción sean equivalentes y por lo tanto sea esperable observar respuestas clínicas equivalentes durante su uso. (48)
- 4- Inspección y Control. Un sistema obligatorio de homologación o habilitación para los fabricantes e importadores es esencial para asegurar que todos los medicamentos sean de la *calidad, seguridad y eficacia* requerida. Además, todas las prácticas involucradas en las actividades de fabricación, almacenamiento y distribución deben cumplir los requisitos que aseguren la conformidad ininterrumpida a las normas hasta la entrega de los medicamentos al paciente. La ARM deberá definir los tipos de habilitación requerida, establecer los criterios con los cuáles se evaluarán las solicitudes de habilitación y determinar el contenido y formato de los certificados de habilitación, además, se deben definir las circunstancias en las que se exigirá la solicitud de renovación, modificación o extensión. (47) Por otro lado, la inspección es una herramienta crucial y esencial a la hora de salvaguardar la calidad de los medicamentos. Su objetivo es asegurar que todas las actividades que intervienen en la fabricación de medicamentos (importación, exportación, distribución), satisfagan los requisitos reglamentarios.
- 5- Registro y evaluación de medicamentos. El sistema de registro y evaluación de medicamentos es un elemento principal de la legislación y de la reglamentación. Constituye una de las funciones clave de cualquier ARM para garantizar medicamentos de calidad, seguros y eficaces. (47)
- 6- Agencia reguladora de Medicamentos (ARM). De acuerdo con la OPS/OMS (2) para garantizar medicamentos de calidad, seguros y eficaces, toda ARM debe abarcar las siguientes actividades: (2)

- Registro y autorización de la comercialización, amparado en un marco jurídico que incluya los procedimientos de evaluación, concesión y rechazo de solicitudes de autorización de comercialización basados en los criterios de *calidad, seguridad y eficacia*.
- Concesión de habilitaciones a los establecimientos que fabriquen, almacenen y distribuyan medicamentos sobre las bases del cumplimiento de las BPF como se mencionó con anterioridad.
- Vigilancia del mercado que incluye la vigilancia de la importación, exportación, cambios en las autorizaciones de comercialización, y vigilancia de medicamentos falsificados.
- Farmacovigilancia, mediante la recolección y evaluación de la información relacionada con la seguridad y eficacia teniendo la capacidad para tomar decisiones sanitarias a partir de la información obtenida.
- Ensayos clínicos. Autorizar y controlar los ensayos clínicos tanto de medicamentos no registrados como de medicamentos registrados que soliciten una nueva indicación o uso.
- Inspección y fiscalización.
- Control de calidad. (2)

Es recomendable que todas estas actividades sean llevadas a cabo a través de una ARM competente y fortalecida operando bajo los principios de independencia, equidad, transparencia, rendición de cuentas y ética. Enmarcada en un código de conducta, sin conflictos de interés, utilizando la gestión de riesgo en su actuar y empleando la ciencia reguladora en la toma de decisiones. (2)

En conclusión, se puede afirmar que el proceso de registro y evaluación de medicamentos abarca muchas actividades orientadas a garantizar la calidad, como la Inspección y control, las buenas prácticas y el control de calidad farmacéutico y biofarmacéutico. A su vez, el proceso de registro y evaluación de medicamentos se sustenta en la reglamentación farmacéutica vigente que determine la ARM. Es por esto que se puede afirmar que la Calidad (al igual que la Seguridad y Eficacia) tanto para la autoridad sanitaria como para los pacientes es la que determina la reglamentación farmacéutica.

De acuerdo con la metodología planteada, se analizó y evaluó la legislación farmacéutica de Uruguay en el cumplimiento de su cometido de asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces. De esta forma, los hallazgos encontrados estarán directa o indirectamente ligados a la legislación. Dichos hallazgos se complementaron con datos del contexto farmacéutico de Uruguay.

Como se ha comentado en la sección “Legislación farmacéutica” dentro del capítulo 1 “Instrumentos regulatorios”, se adoptó un enfoque en niveles. Comenzando por la comparación con el estándar de OPS/OMS, luego se analizaron los hallazgos individuales y por último se evaluó el estándar más alto de exigencia de una reglamentación farmacéutica. Se realizó una clasificación final de los hallazgos detectados y se expusieron conclusiones generales relacionadas al capítulo de “Calidad”. Los resultados se presentan a continuación.

Calidad según el Estándar OPS/OMS para las Américas.

Para el análisis de la reglamentación farmacéutica se tomaron como referencia los requisitos establecidos en el Documento Técnico N°10 “Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas” publicado en 2013 por la Red Panamericana de Armonización Farmacéutica (RedPARF) OPS/OMS. (4) Dicho documento establece únicamente lineamientos para armonizar la reglamentación farmacéutica en las Américas, y al mismo tiempo definir instrumentos regulatorios que permitan la disponibilidad de los Estados a medicamentos seguros, de calidad y eficaces. Fue redactado teniendo en cuenta el contexto de los países de América Latina, por lo que para el marco teórico de la presente tesis se considera el mínimo con el cual toda reglamentación farmacéutica debe cumplir. Sin embargo, los requisitos específicos y guías no son parte del contenido de este documento, el cual se organiza en 4 módulos y es ligeramente distinto al formato CTD visto anteriormente.

Módulo 1: Información administrativa y legal

Módulo 2: Información de calidad

Módulo 3: Informes no clínicos

Módulo 4: Informes clínicos

En esta sección se analizarán los módulos 1 y 2, relativos a la Calidad, mientras que en el capítulo Seguridad y Eficacia se analizarán los módulos 3 y 4.

Dentro de la documentación requerida respecto a la calidad biofarmacéutica, en el Módulo 2 se establece que los requisitos a exigir serán los contenidos en el documento técnico N°8 “Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos”, publicado en 2011 por la Red Panamericana de Armonización Farmacéutica (RedPARF) OPS/OMS. (48)

La comparación de las exigencias del sistema regulatorio de Uruguay con relación al cumplimiento del estándar OPS/OMS para las Américas fue realizada punto a punto indicando la referencia a la

evidencia objetiva y documentada. En la tabla siguiente (Tabla N° 1) se resume la comparación de exigencias y su análisis para los puntos en los que se evidenciaron no cumplimientos.

Es necesario aclarar que existen no cumplimientos que se tratarán como hallazgos independientes, ya sea por requerir un marco teórico individual (por ejemplo: calidad biofarmacéutica) o debido a que su impacto amerita un análisis en forma detallada (por ejemplo: Buenas Prácticas de Fabricación).

A-) Datos, Análisis y Discusión:

En la tabla siguiente se presentan en la primera columna los requisitos definidos en los módulos 1 y 2, en la segunda la exigencia de OMS, y en la última, se presentan las exigencias de Uruguay de acuerdo con la normativa vigente.

Requisito	Exigencia OMS	Exigencia Uruguay
Módulo 1: Información administrativa y legal		
Documentación legal		
Buenas Prácticas de Fabricación	Se debería solicitar certificado de BPF de todos los fabricantes que participan en el proceso de producción del medicamento.	Se solicita certificado de BPF únicamente para los productos importados y no para los de fabricación local. Para el caso de importados es válida la emisión de dicho certificado por todas las agencias de todos los países de origen (Decreto 21/07). Este hallazgo, y el carácter de doble habilitación, serán comentados de forma separada, y en mayor detalle en un hallazgo individual, debido a su impacto en asegurar medicamentos de calidad.
Información sobre la situación regulatoria en otros países para los productos importados.		
Certificado de producto farmacéutico (CPP) o Certificado de Libre Venta (CLV) tipo OMS	Se recomienda solicitar un Certificado de Producto Farmacéutico según el modelo establecido en el “Esquema de certificación de la calidad de la OMS para los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional”. En caso de que el país no esté adscrito al esquema de certificación de la OMS, debería aportar: -Certificado de libre venta (no OMS) -Certificado de BPF	Se solicita, pero no es una exigencia que su formato sea el estipulado por la OMS. (CLV o CPP tipo OMS). En el caso de que el certificado sea tipo OMS queda establecido en el mismo el cumplimiento de BPF y la situación regulatoria en el país de origen. Uruguay expide certificados de exportación en formato OMS en el caso de que el laboratorio exportador cumpla BPF y en formato no OMS en caso de que el laboratorio no cumpla

	<p>-Documento que compruebe que el medicamento se encuentra registrado en el país de origen.</p> <p>-Documento que acredite que el medicamento se comercializa en el país de origen.</p>	<p>BPF y se encuentre habilitado de acuerdo con la Ley 15443. (50)</p> <p>El riesgo en el que se incurre al aceptar formato de CLV sin la estructura OMS es que tanto el cumplimiento de BPF, como la situación regulatoria en origen, pueden no quedar establecidas de forma clara. Por ejemplo, en el formato no OMS que expide Uruguay figura que el laboratorio se encuentra habilitado y cumple buenas prácticas según la Ley 15443, el país receptor puede interpretar que esto es cumplimiento de BPF sin serlo. En el Anexo 1 se muestra un CLV tipo OMS con las preguntas claves sombreadas. Si Uruguay acepta un CLV tipo no OMS por distintos motivos (por ejemplo, porque el país de origen no se encuentre adscrito al sistema de certificación de la OMS y por lo tanto no los emita así) se debería pedir dos documentos adicionales de forma de mitigar el riesgo comentado anteriormente:</p> <p>-Documento que compruebe el registro sanitario en el país de origen con el número y fecha de inscripción y que compruebe que el medicamento se comercializa en el país de origen.</p> <p>-Documento que acredite cumplimiento de BPF especificando el Informe OMS (o ICH o PIC'S) con el cual se acreditó el cumplimiento.</p>
Módulo 2: Calidad (Medicamentos de síntesis química)		
Información de ingrediente farmacéutico activo (IFA), excipientes (E), y del producto terminado (PT).		
<p>Ingrediente activo</p>	<p>Deben solicitarse datos del fabricante del principio activo (nombre, dirección) además del certificado de BPF.</p>	<p>No se solicitan. El registro de un medicamento de síntesis química no queda condicionado a un proveedor de materia prima activa. Se solicita únicamente el certificado de análisis de Materia Prima (MP) activa del proveedor en la solicitud de registro. Por lo tanto, los cambios de</p>

		proveedores de MP activa no son considerados modificaciones a datos de registro. (42) (51)
Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	<p>Para el registro de medicamentos deberían solicitarse los siguientes datos: nomenclatura y propiedades del IFA (Nombre DCI²², Código ATC²³, Número CAS²⁴ o IUPAC²⁵), fórmula molecular, peso molecular y masa molecular relativa, fórmula estructural química (con la fórmula estereoquímica absoluta y relativa), características fisicoquímicas (descripción organoléptica, solubilidad, coeficiente de partición, propiedades higroscópicas, distribución del tamaño de partícula (en caso de ser relevante), formas polimórficas o pseudo-polimórficas), vía de síntesis u obtención del IFA (ruta de síntesis para IFA's nuevos, componentes que intervienen en el proceso de fabricación, diagrama de flujo del proceso de síntesis del IFA con identificación de puntos críticos, controles de proceso y límites de aceptación, contenido de estereoisómeros cuyas proporciones puedan comprometer la eficacia y seguridad del medicamento), validación del proceso, validación del método analítico o verificación (en caso de que sea método farmacopeico), especificaciones de calidad (especificaciones y referencias de calidad es decir método propio o farmacopeico), descripción completa del método analítico, certificados de análisis, datos de</p>	<p>En Uruguay se solicita información respecto a grupo terapéutico; clasificación ATC y/o INN²⁶; SDS²⁷; certificado análisis IFA de origen y propio y metodología analítica. Esta información es requerida en la instancia de solicitud de registro, mientras que durante la instancia de renovación no son solicitados datos respecto al IFA. (42) (51)</p> <p>Tanto la no solicitud de cumplimiento de BPF del fabricante de la materia prima como la no solicitud de validación del proceso ni solicitud de validación de la metodología analítica (y teniendo en cuenta además que no es considerado una modificación que requiera evaluación y autorización por parte del MSP) hacen que la calidad de la materia prima pueda variar mucho; y por consiguiente la calidad del medicamento durante su ciclo de vida. Estas variaciones de calidad pueden no ser detectadas ya que, como se verá más adelante, la CCCM analiza únicamente los lanzamientos y por más que exista un análisis fisicoquímico de por medio, existen variaciones que no van a ser detectadas como, por ejemplo, variaciones en el tamaño de partícula que pueden modificar la biodisponibilidad del fármaco.</p>

²² DCI: Denominación Común Internacional.

²³ ATC: Sistema de Clasificación Anatómica-Terapéutica.

²⁴ Número CAS: Chemical Abstracts Service.

²⁵ IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

²⁶ INN: Instituto Nacional de Normalización.

²⁷ SDS: Safety Data Sheet.

	estabilidad y condiciones de conservación.	
Producto terminado	<p>Desarrollo del producto terminado, estudios de desarrollo para establecer la forma farmacéutica, fórmula cuali-cuantitativa, proceso de fabricación, sistema envase-cierre del medicamento, justificación de excesos, compatibilidad del IFA con los excipientes, compatibilidad entre IFAS en caso de asociaciones. Información de estándares y materiales de referencia, validación de procesos, verificación de métodos farmacopeicos, validación de la metodología analítica de todos los ensayos incluyendo todos los parámetros (especificidad, linealidad, exactitud, precisión, robustez, límite de detección y de cuantificación). Programa de estudios de estabilidad posterior a la autorización de comercialización.</p>	<p>En relación al producto terminado Uruguay solicita únicamente, la metodología analítica del producto terminado, certificado de análisis con espectros, cromatogramas, validación completa de los métodos analíticos, control microbiológico, esterilidad, pirógenos e inocuidad en caso de corresponder. Declaración del lugar en que se realizarán los análisis del producto terminado y modelo de certificado de análisis local para el caso de medicamentos importados. (42) (51)</p> <p>Las exigencias de Uruguay están muy por debajo de la información que debería solicitar de acuerdo con el estándar recomendado por OPS/OMS. Al no exigir los datos relativos al desarrollo del medicamento ni la validación de procesos, se pone poco énfasis en conocer el producto y las variables que lo modifican.</p> <p>En función de esto es necesario conocer cuál es la posición y capacidad de la industria farmacéutica frente a un enfoque de desarrollo de productos utilizando el enfoque de calidad por diseño. Este aspecto será abordado en la parte de conclusiones de la presente sección. Todas las deficiencias o brechas técnicas identificadas pueden impactar de forma considerable la calidad de los medicamentos.</p>
Calidad Biofarmacéutica	<p>En el documento técnico N°8 (48) se adopta de forma unánime y se promueve la implementación en las Américas, del Informe de la OMS "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability", Anexo 7 (52).</p>	<p>Debido al impacto en la seguridad y eficacia de los medicamentos que tiene este hallazgo, su análisis se realizará de forma separada y detallada como un hallazgo independiente de este capítulo.</p>

	<p>El citado documento recomienda para los Estados Miembros de la OMS, tender a la demostración de equivalencia terapéutica (o equivalencia biofarmacéutica) y a la declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente, estableciendo criterios básicos para la realización de los estudios apropiados (<i>in vivo e in vitro</i>) que acrediten la calidad biofarmacéutica, con la finalidad de no comprometer la seguridad, y eficacia de los medicamentos.</p>	
--	---	--

Tabla 1. Calidad según el Estándar OPS/OMS para las Américas.

B-) Conclusiones:

Con respecto a la documentación legal, sería recomendable exigir CLV con formato OMS (siempre que el país esté adscrito al sistema de certificación) o de lo contrario documentos que acrediten registro, comercialización y por otro lado el certificado BPF. Esto podría ser complementado por mecanismos de *reliance* formales, en los que se pueda tener acceso a más información (inspecciones, motivos de no comercialización o cancelación del registro, etc.) de forma de no depender exclusivamente en el estatus regulatorio del medicamento en otro país.

Por otro lado, se detectaron brechas importantes a nivel de principio activo y producto terminado. Por un lado, es necesario exigir los requisitos mencionados en la aparte A-) Datos, Análisis y Discusión ya que son esenciales para asegurar la calidad de forma consistente (además de favorecer la convergencia y armonización). Por otra parte, se debería modificar la reglamentación permitiendo un enfoque en el que aumente el conocimiento sobre el producto y dónde la calidad deje de ser la evaluación final mediante el cumplimiento de especificaciones en el análisis de producto terminado, sino que la calidad del producto sea construida desde el inicio de su diseño. Este enfoque se sustenta en la Guía Q8 de ICH en dónde se establece el marco para el desarrollo utilizando el abordaje “Calidad por Diseño” (Quality by design QbD) adoptado ya por muchos países y utilizado cada vez más en los dossiers de registro tanto de medicamentos innovadores como de medicamentos genéricos. (53)

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación para que el desempeño del producto se logre de forma consistente. El conocimiento y la información generada durante los estudios de desarrollo permiten generar un espacio de diseño (combinación e interacción multidimensional de las variables de entrada y de los parámetros del proceso que han demostrado asegurar la calidad del producto) y generar

especificaciones del producto y puntos de control en el proceso de fabricación. (54) La consecuencia de que esta información no se solicite al presentar un producto a registro, es que el ente regulador cuenta con mucha menos información y conocimiento del producto que se quiere introducir al mercado, a la hora de tomar una decisión frente a la autorización o la denegación del registro. Esto puede ocasionar una carga regulatoria mayor ya que para autorizar ciertas especificaciones se deberán solicitar datos adicionales que las sustenten. (54)

Ahora bien, moverse y trabajar dentro de este espacio de diseño no es considerado una modificación que requiera autorización ya que, como se indicó anteriormente, se ha demostrado que la calidad del producto se encuentra asegurada. Los movimientos fuera del espacio de diseño son considerados modificaciones a datos de registro y deben justificarse, sustentarse mediante información complementaria y requieren la autorización de la autoridad reguladora. Los espacios de diseño son propuestos por el solicitante del registro y deben ser evaluados y aprobados por la autoridad reguladora ya que de otro modo este enfoque carece de sentido. (54) Teniendo en cuenta que Uruguay no solicita los estudios de desarrollo, la evaluación del espacio de diseño, en el caso de que lo hubiera, tampoco se evaluaría. Sin embargo, se exigiría cumplimiento rígido de especificaciones de acuerdo con el paradigma tradicional de especificaciones rígidas. Es importante reconocer, y que a su vez se vea reflejado en la normativa, que la calidad de los medicamentos no puede ser analizada si no que se debe construir con el producto.

En las situaciones en las que sí se haya implementado un enfoque utilizando calidad por diseño se puede adoptar un enfoque regulatorio mucho más flexible. Un ejemplo es el que se ha comentado respecto a las modificaciones post-autorización, pero tiene otras aplicaciones como:

- permitir decisiones regulatorias basadas en un análisis de riesgo (por ejemplo, para las inspecciones)

- permite mejorar el proceso de fabricación dentro del espacio de diseño sin generar carga regulatoria

- permite el control en tiempo real con la consecuente reducción del análisis del producto terminado (liberación paramétrica²⁸, que tampoco se encuentra amparado en la legislación) (54)

²⁸ Liberación paramétrica: Se acepta que un conjunto completo de ensayos y controles durante el proceso, puede garantizar que el producto terminado cumple las especificaciones en mayor medida que los ensayos sobre el producto terminado. La liberación paramétrica puede ser autorizada para determinados parámetros específicos como alternativa a los ensayos habituales de los productos terminados. La autorización de la liberación paramétrica se concederá, denegará o retirará conjuntamente por las personas responsables de la evaluación de los productos y por los inspectores de las Normas de Correcta Fabricación (BPF). (55)

Para generar el conocimiento que permita establecer un espacio de diseño se utilizan las siguientes herramientas: diseño formal de experimentos, tecnología analítica de procesos (PAT), análisis y gestión de riesgos de la calidad para evaluar todos los atributos críticos de calidad.

Es importante destacar que el espacio de diseño puede abarcar estudios de bioequivalencia y correlaciones *in vitro-in vivo*, que permiten definir un espacio de diseño biofarmacéutico con especificaciones biorrelevantes. El cual a su vez, permite cierta movilidad demostrando que la calidad biofarmacéutica del producto permanece asegurada. (54)

Respecto a la utilización de este abordaje, se consultó a través de las entrevistas realizadas tanto a la industria como a nivel de expertos sobre las ventajas y desventajas de su implementación en el contexto farmacéutico de Uruguay. En relación a cuán implementado se encuentra el enfoque de calidad por diseño en Uruguay, los entrevistados contestaron de forma consistente, y unánimemente, que el desarrollo local de medicamentos utilizando este enfoque se encuentra “Muy poco” a “Nada” implementado. La excepción son los productos innovadores los cuáles sí son desarrollados mediante este enfoque. Pero se puntualiza de que en Uruguay no se evalúan los espacios de diseño sino que, para la evaluación de un medicamento, se toma en cuenta el paradigma tradicional: análisis final del producto de acuerdo a especificaciones rígidas.

En Uruguay, todas las modificaciones requieren autorización, independientemente de cuán sustentadas por información científica se encuentren. Es por esto que, en un contexto regulatorio tradicional, donde la reglamentación no permite moverse dentro de un espacio de diseño, este enfoque es percibido como no costo efectivo. Cuando de hecho, se ha demostrado que sí lo es, siendo éste un obstáculo claro para su implementación.

Las dificultades y las ventajas para su implementación en el contexto de Uruguay, que se relevaron a partir de los datos generados a través de las entrevistas realizadas, se resumen en la figura siguiente por orden de prioridad descendiente. Teniendo en cuenta que, de acuerdo con los datos presentados, el marco normativo fue identificado como la mayor dificultad (y la segunda mayor ventaja en orden de prioridad para implementar el nuevo enfoque) debería modificarse el marco normativo para solicitar toda la información que sustente el desarrollo del producto.

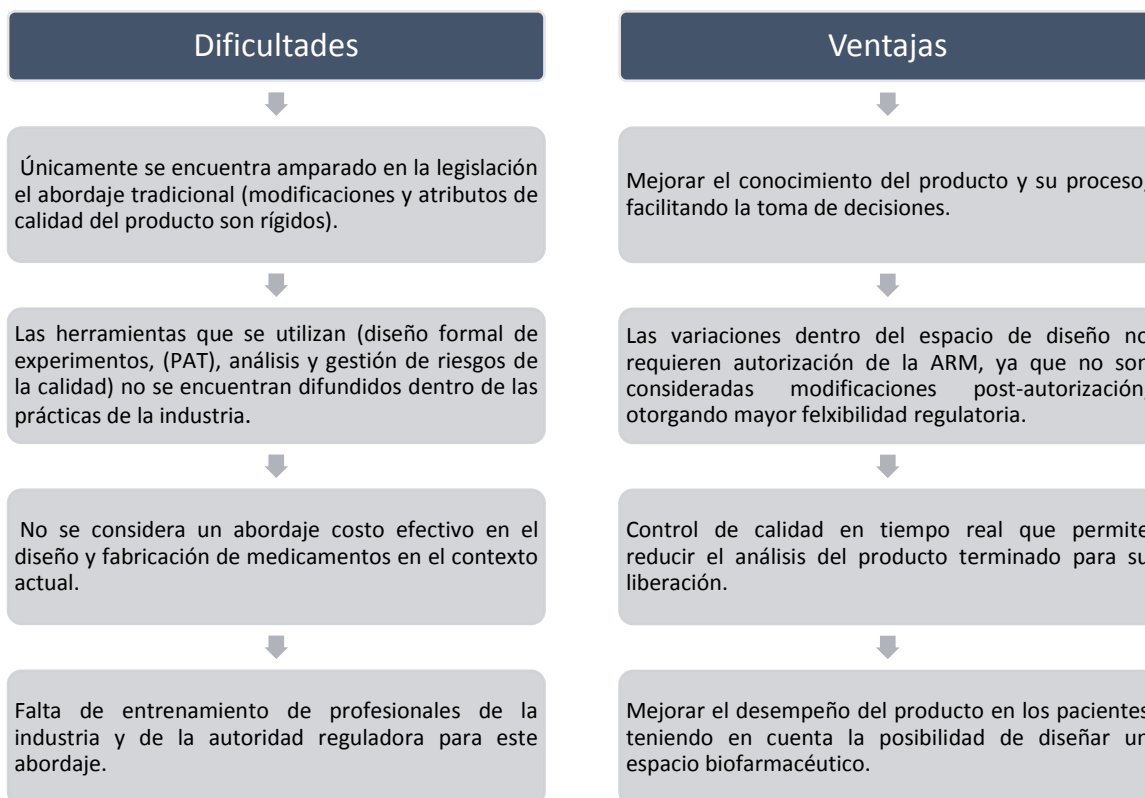


Figura 11. Dificultades y ventajas para implementar el enfoque “Calidad por diseño” en el contexto de Uruguay.

Por otro lado, se debería incluir una normativa que contemple tanto las modificaciones tradicionales como las que se justifiquen en un espacio de diseño. Esto tiene por objetivo generar un contexto regulatorio que no vaya en contradicción con este enfoque. A su vez, parece razonable sugerir realizar un plan piloto con algunas solicitudes de autorización que tengan este enfoque guiado por la autoridad sanitaria para familiarizarse con este abordaje e impulsar su implementación, tal como lo han hecho de forma conjunta la EMA y la FDA. (53)

Hallazgos de Calidad considerados de forma individual.

La selección de las variables de estudio con las que se generaron los hallazgos fue consecuencia del relevamiento de datos realizado a través de entrevistas, para validar -en el contexto local- las variables identificadas como esenciales que permitan asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces de acuerdo a la OMS (47). Por lo tanto, en el desarrollo de la presente tesis, se abordaron cada uno de estos aspectos identificados como esenciales, no sólo por la OMS, sino en el contexto farmacéutico de Uruguay. Como se mencionó en la sección “Legislación farmacéutica” dentro del capítulo 1 “Instrumentos regulatorios”, estos hallazgos fueron evaluados de forma individual por su implicancia, nivel de análisis o por requerir un marco teórico específico.

La totalidad de los entrevistados consideró que el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), bioequivalencia y farmacovigilancia son requisitos básicos que deben ser exigidos para asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces. A su vez, consideran las BPF como la exigencia más urgente y crítica a priorizar, seguida por farmacovigilancia y bioequivalencia de acuerdo a la figura 12.

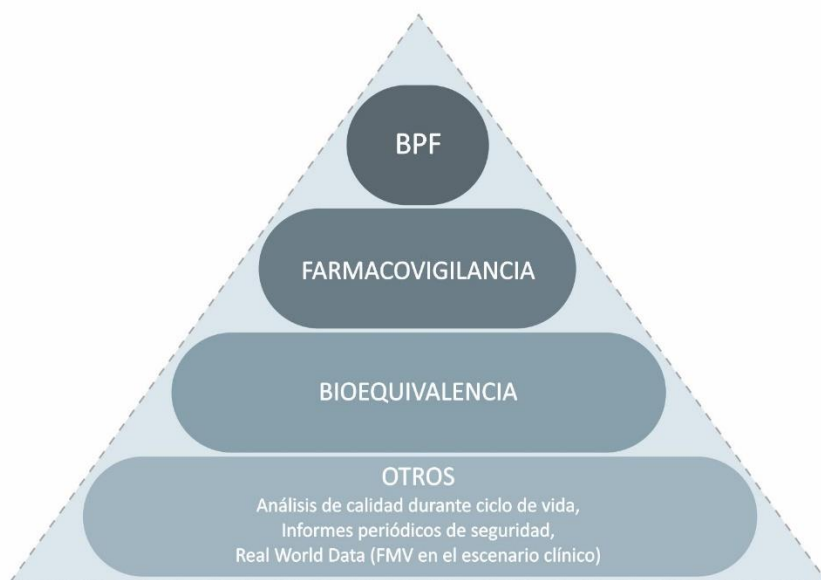


Figura 12. Variables esenciales para asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

Por lo tanto, en el desarrollo del presente capítulo se abordarán las variables relacionadas a la Calidad, mientras que el resto de las variables serán analizadas en el capítulo “Seguridad y Eficacia”.

Las variables de Calidad que dan origen a los hallazgos se enumeran a continuación:

- 1- Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura;
- 2- Análisis de calidad de medicamentos durante el ciclo de vida del producto;
- 3- Calidad Biofarmacéutica.

A su vez, cada hallazgo contará con dos secciones, parte A) Datos, Análisis y Discusión y parte B) Conclusiones.

1-Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación

A-) Datos, Análisis y Discusión.

En Uruguay, todos los laboratorios que deseen importar, representar, producir, elaborar y comercializar medicamentos y demás productos afines de uso humano deben habilitarse para tal

fin según lo establecido en el Decreto-Ley 15.443 (05/08/1983). A su vez, existe la posibilidad de solicitar de forma adicional la certificación BPF, generando una situación de “doble habilitación” con distintos estándares de calidad.

De acuerdo con el último perfil farmacéutico publicado por OPS/OMS/MSP sobre Uruguay (30), en el año 2008 se reportaron 53 fabricantes autorizados de medicamentos, ya sea con planta propia o con fabricación por terceros. En esa fecha 11 las empresas eran las que contaban con certificado de cumplimiento de BPF, de las cuales 6 eran fabricantes de medicamentos y las 5 restantes empresas que realizaban únicamente actividades de acondicionamiento y depósito²⁹ (30).

De acuerdo con los datos solicitados al MSP para la realización de esta tesis, al 2 de agosto del 2019 eran 132 las empresas habilitadas de acuerdo al decreto ley No. 15.443, de las cuales 34 tienen planta de fabricación propia. De los fabricantes de medicamentos con planta propia, excluyendo actividades de acondicionamiento y depósito (por ser actividades de bajo riesgo en las cuales el cumplimiento de BPF se consigue fácilmente), 18 son los laboratorios que cumplen BPF. Por lo tanto, el 53% de los laboratorios en Uruguay fabrica de acuerdo con los requisitos y exigencias de BPF, mientras que el 47% restante no lo hace. Por otro lado, se detectó un aumento de la cantidad de laboratorios fabricantes con BPF de 6 a 18 en once años, pero también aumentaron los laboratorios habilitados como fabricantes. Lo que pone en evidencia que el avance es lento.

En la actualidad, para otorgar el cumplimiento de las BPF se exige cumplir con el Informe 37, Anexo 4 “Buenas Prácticas: Principios fundamentales”, publicado por la OMS en el año 2003, adoptado en el año 2009 por la resolución GMC N°15/2009 del MERCOSUR e internalizado en diciembre del 2016 por Uruguay, a través del decreto N° 440/2016.

A nivel regional, Uruguay fue el último país en incluir dentro de su marco normativo el Informe 37 ya que Argentina³⁰ y Brasil³¹ lo internalizaron en 2010 y Paraguay³² en 2012.

En relación con el cumplimiento de BPF, tanto para fabricantes de productos terminados como de principios activos y excipientes, las conclusiones de las entrevistas realizadas son las siguientes:

²⁹ Es necesario aclarar que el certificado de BPF se puede otorgar para la totalidad de una planta y sus procesos, para la fabricación de un medicamento o línea específica (p ej. Línea de sólidos) o para determinados procesos como acondicionamiento o depósito.

³⁰ Argentina: Disposición ANMAT N° 5469/2010 de 20/09/10, publicada el 24/09/10.

³¹ Brasil: Resolución RDC - ANVISA N° 17 de 16/04/10, publicada el 19/04/10.

³² Paraguay: Decreto do PE N° 10.403 de 27/12/12.

Las respuestas fueron muy consistentes. Se destaca que los actores pertenecientes a la Academia, Farmacia Hospitalaria y Asociación Profesional no tenían conocimiento de las características de doble habilitación de Uruguay. Sin embargo, y como es de esperarse, todos los actores relacionados a la industria estaban íntimamente familiarizados con el tema.

Las principales puntualizaciones recogidas de las entrevistas fueron las siguientes:

- El cumplimiento de las BPF es un requisito básico de calidad, teniendo un impacto crítico en asegurar la calidad del producto terminado y materia prima activa. Los excipientes en un orden de prioridad deberían ser los últimos en exigirse, pero dado que van a ser destinados a formar parte de un medicamento su fabricación también debería cumplir las BPF.
- La totalidad de los entrevistados concuerda en que el cumplimiento de BPF es un requisito que ya debería exigirse hace tiempo y se ve como una brecha grave que impacta directamente no sólo sobre la calidad del medicamento, sino también sobre su seguridad y eficacia.
- No existen incentivos para el cumplimiento de BPF salvo el interés que tenga el laboratorio en exportar y, en este sentido, la autoridad que exige el cumplimiento de BPF es el país que recibe el medicamento.
- Se otorga prioridad en la inspección a los laboratorios que solicitan la certificación BPF frente a aquellos que requieren la habilitación sin certificación BPF, debido a que sin la misma están impedidos de exportar. Teniendo en cuenta la poca capacidad de fiscalización existente, los laboratorios que requieren la habilitación sin certificación BPF quedan a la espera con la habilitación vencida, en el momento en que el riesgo de no cumplir con los requisitos de calidad mínimos es mayor.
- No se solicita documentación para sustentar un cambio de proveedor de materia prima activa. No es requisito siquiera que los proveedores estén calificados y esto puede tener impacto en la calidad del producto final.
- La habilitación de acuerdo con la ley 15.443 implica que no se llega al mismo nivel de cumplimiento de las BPF, pero lo que se pide a grandes rasgos es lo mismo. Este nivel de cumplimiento impacta en la calidad del producto y origina que existan en el mercado distintas marcas comerciales con distintos niveles de calidad.
- Existen laboratorios a los que les resulta difícil alcanzar una habilitación en cumplimiento con la ley 15.443 y las renovaciones de éstas quedan detenidas con observaciones a la espera de una respuesta satisfactoria. Pero se encuentran autorizados para continuar con la comercialización en plaza de sus productos.
- El análisis local de la materia prima que se solicita en la instancia de solicitud del registro no es sustitutivo del cumplimiento de BPF por parte del proveedor, ya que existen una infinidad de problemas que pueden no ser detectados. Por ejemplo, contaminación cruzada.
- En Uruguay no existe un registro de materias primas activas. No se tiene un registro de lo que ingresa ni de lo fabricado a nivel local, tampoco hay colaboración entre autoridades regionales o internacionales en este aspecto.

- El cumplimiento de BPF es una clara limitante a la hora de exigir bioequivalencia. No es posible demostrar bioequivalencia sin el cumplimiento previo de BPF, lo que implica una dificultad adicional.
- Es claro que si se parte de materias primas tanto activas como no activas de mala calidad, independientemente del cumplimiento de las BPF por parte del laboratorio fabricante del producto terminado, el producto resultante será de mala calidad.
- Los entrevistados confirmaron, por unanimidad, que el principal problema a afrontar para el laboratorio que no cumple BPF es disponer de recursos financieros destinables a esta tarea cuando no es una exigencia por parte de la autoridad sanitaria. Lo que lleva a que haya una ausencia de incentivo para invertir en este tipo de certificación.
- A su vez, los recursos financieros que se requieren son principalmente para realizar obras debido a una infraestructura inadecuada como, por ejemplo, sistemas de tratamiento de aire, agua; contar con profesionales capacitados en procesos y aseguramiento de la calidad; cultura organizacional inadecuada que no lleva a la mejora continua.

Por otro lado, los datos solicitados al MSP para el desarrollo de esta tesis confirman que de los catorce laboratorios que exportan, diez de ellos cumple las BPF. En paralelo, las exportaciones de los laboratorios que no cumplen BPF, en el último año, representaban el 3,2 %, mientras que el 96,8% restante del volumen de exportación, corresponde a laboratorios que sí cumplen BPF.

Asimismo, el volumen mayoritario de las exportaciones de Uruguay es hacia países de baja vigilancia sanitaria a excepción de Chile, Colombia, Argentina y Cuba, cuyo volumen de importación es muy inferior al del resto de los países.

A partir de estos datos, es posible concluir que los laboratorios que exportan son los que cumplen con las BPF (96,8% del volumen de exportación) siendo en definitiva la exportación de medicamentos un incentivo para cumplir con las BPF, ya que este cumplimiento es una condición casi necesaria para exportar. También se destaca el limitado alcance que tienen los productos fabricados en Uruguay para ser registrados y comercializados en países de vigilancia sanitaria media (como nivel IV de OPS/OMS) y acceso nulo de los productos a mercados de países de alta vigilancia sanitaria. Esto puede deberse, entre otras cosas, a la falta de armonización y convergencia de los requisitos técnicos.

B-) Conclusiones:

Teniendo en cuenta el riesgo implícito con relación a la calidad del producto terminado, se debería priorizar el cumplimiento de BPF de fabricantes de productos terminados y de principios activos sobre los de excipientes. Para el caso de los principios activos, y considerando que la mayoría son adquiridos fuera del país, este requisito es fácil de implementar al solicitar certificado BPF emitido por la autoridad sanitaria pertinente, proveniente de países en los que se pueda hacer *reliance*

con sus inspecciones de fabricación (esto aplica también para la obtención del activo en formas de premezclas o semielaborados). A su vez, se debería contar con un registro local de materias primas activas.

En el caso de fabricantes de producto terminado locales, sería recomendable realizar un estudio de las principales limitantes y deficiencias que tienen para el cumplimiento de BPF, y establecer un plazo de transición para permitir su certificación. Finalizado el plazo, no se podrá comercializar medicamentos que no hayan sido fabricados siguiendo las exigencias de BPF. El plazo de transición no debería ser superior a 3 años, teniendo en cuenta el impacto que tiene en asegurar la calidad y, por consiguiente, la seguridad y eficacia de los medicamentos. Teniendo en cuenta además que el informe con el cual se está certificando actualmente corresponde a OMS 2003, no considerándose requisitos excesivamente exigentes que pudieran comprometer la certificación.

Otro punto importante es incorporar el mecanismo de *reliance* en las inspecciones de fabricación que se solicita a los medicamentos importados. Uruguay acepta los certificados de BPF de todas las autoridades, lo que constituye un riesgo para la entrada al mercado de productos provenientes de países de baja vigilancia sanitaria para los cuales no existe confiabilidad de las autoridades que realizaron las inspecciones. En este sentido, se podría establecer un mecanismo de *reliance* de las inspecciones realizadas por todos los miembros de ICH, PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) y autoridades de referencia regional nivel IV, acreditadas por OPS. Esta selección la conforman aproximadamente 60 países por lo que no debería existir un impacto negativo sobre el acceso a medicamentos y todas se encuentran respaldadas por organismos internacionales para llevar adelante inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación. A su vez, debe existir la posibilidad de que Uruguay haga inspecciones en el extranjero cuando no exista un mecanismo de *reliance* confiable.

Asimismo, los certificados de BPF en Uruguay tienen una vigencia de dos años siempre que las condiciones permanezcan incambiadas. Para utilizar eficientemente los recursos de inspección locales, y para aumentar las garantías de calidad, se podrían fijar las frecuencias de las inspecciones utilizando como enfoque un análisis de riesgo como se ha implementado en muchos países (por ejemplo, Argentina (56)). En este enfoque, tanto la frecuencia como el alcance de las inspecciones se fija siguiendo un análisis de riesgo que cubra tanto los riesgos para el producto como para el paciente. En los casos en que no exista un mecanismo de *reliance*, la frecuencia de inspección por análisis de riesgo se debe hacer únicamente para los establecimientos que ya han sido inspeccionados previamente y para los cuáles se cuenta con información que sustente dicho análisis. Es decir, cuando existe información documentada respecto a ese establecimiento.

En el análisis de riesgo se deberá tener en cuenta aspectos como: resultados de inspecciones realizadas por otras autoridades, resultados de inspecciones previas, complejidad de la planta de manufactura, complejidad del producto (estériles, biológicos, segregados), tipo de producto, quejas y reclamos, modificaciones (de infraestructura, procesos), resultados de análisis de laboratorio, riesgo para el paciente, clasificación biofarmacéutica del producto, polimorfismo del activo, tecnología innovadora o emergente y en caso de fabricación de activos, se deberá tener en cuenta la complejidad de la ruta de síntesis. De esta forma es posible asignar una frecuencia de inspección cada 6, 12, 18, 24 o 36 meses. (57)

2-Análisis de calidad de medicamentos durante ciclo de vida del producto.

A-) Datos, Análisis y Discusión:

Con relación al análisis de calidad de medicamentos durante todo su ciclo de vida, se debe distinguir dos instancias, una la realizada por el laboratorio titular del registro y otra realizada por el laboratorio de control de calidad oficial.

En el primer punto, los distintos entrevistados concordaron en que la calidad de un medicamento no es consecuencia del análisis final, sino que debe ser garantizada en todas las etapas y para eso es fundamental el cumplimiento de BPF. Por otro lado, consideran que asociar el análisis con la calidad del producto es un paradigma antiguo de calidad, siendo el análisis una verificación que otorga una garantía más.

Con relación al segundo punto Uruguay cuenta con la Comisión para el Control de Calidad de los Medicamentos (CCCM), unidad funcional del MSP encargada de analizar los productos que se lanzan al mercado, las muestras provenientes de consultas, denuncias o asesoramientos y del análisis de los productos comercializados en plaza. La CCCM se encuentra precalificada por OPS/OMS estableciéndose como laboratorio de referencia para las Naciones Unidas y cuenta a su vez con certificación de su sistema de calidad de acuerdo con la norma ISO 9001:2015. En este sentido, las puntualizaciones de los entrevistados fueron las siguientes:

- Contar con un laboratorio oficial de las características de la CCCM es una gran fortaleza con la que cuenta Uruguay, no siendo sustitutiva de otras medidas y a la cual se la debería apoyar con más recursos. Sin embargo, la planta física del laboratorio es muy reducida en tamaño y esto, junto con los recursos financieros que conllevaría una ampliación, hacen que la comisión no pueda tener mayor capacidad.
- Son extremadamente pocas las veces en las que se muestrea para análisis productos que se encuentren fuera de la órbita de lo que es el lanzamiento, es decir, durante el ciclo de vida del producto.

- El análisis por parte de la Comisión luego de comunicado el lanzamiento debería programarse de acuerdo con un análisis de riesgo. A modo de ejemplo, en el caso de que se lance un producto conteniendo digoxina (ventana terapéutica estrecha) debería analizarse inmediatamente ya que el impacto de un no cumplimiento en este tipo de productos es mucho mayor que, por ejemplo, para un medicamento conteniendo un activo como paracetamol.

La CCCM hace públicas las actividades que realiza a través de Informes (58), cuyos resultados se resumen las siguientes figuras.

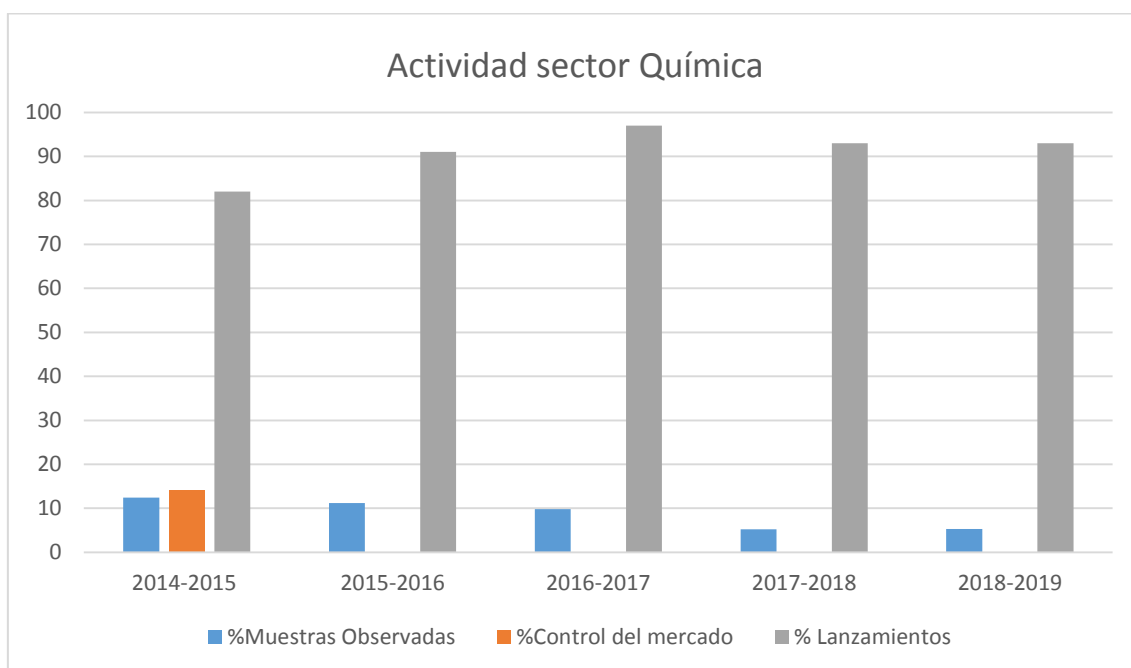


Figura 13. Actividad del sector Química de la Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos. Porcentaje de muestras analizadas del sector química clasificadas en muestras observadas (incumplimiento de especificaciones), control del mercado (medicamentos en comercialización) y lanzamientos (medicamentos que ingresan al mercado).

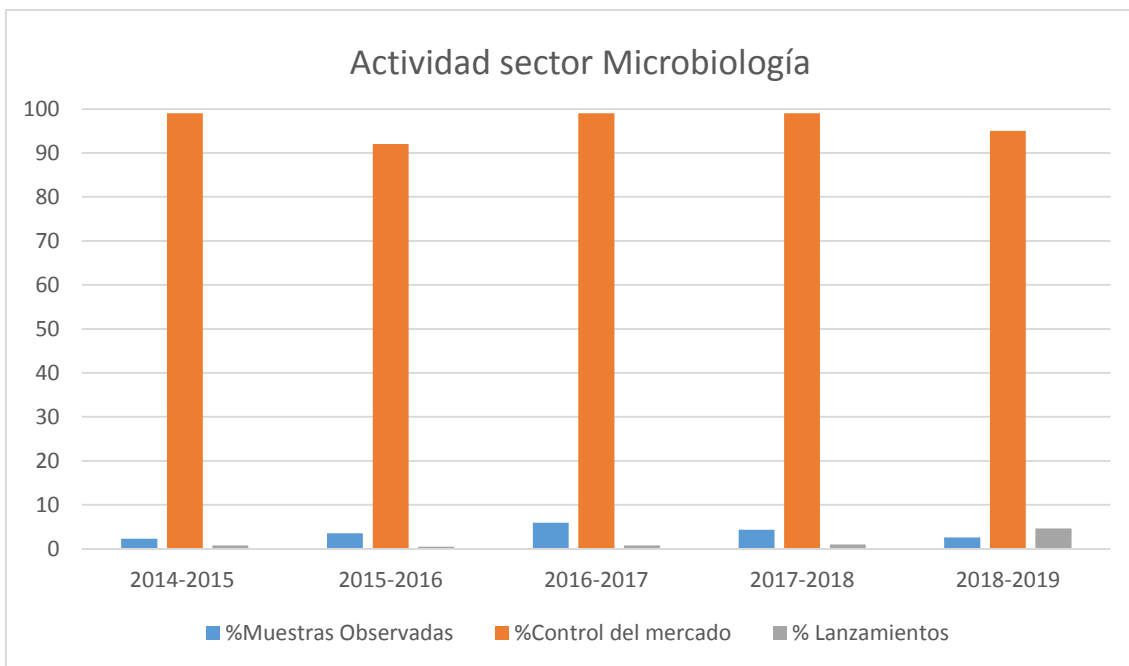


Figura 14. Actividad del sector Microbiología de la Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos. Porcentaje de muestras analizadas del sector microbiología clasificadas en muestras observadas (incumplimiento de especificaciones), control del mercado (medicamentos en comercialización) y lanzamientos (medicamentos que ingresan al mercado).

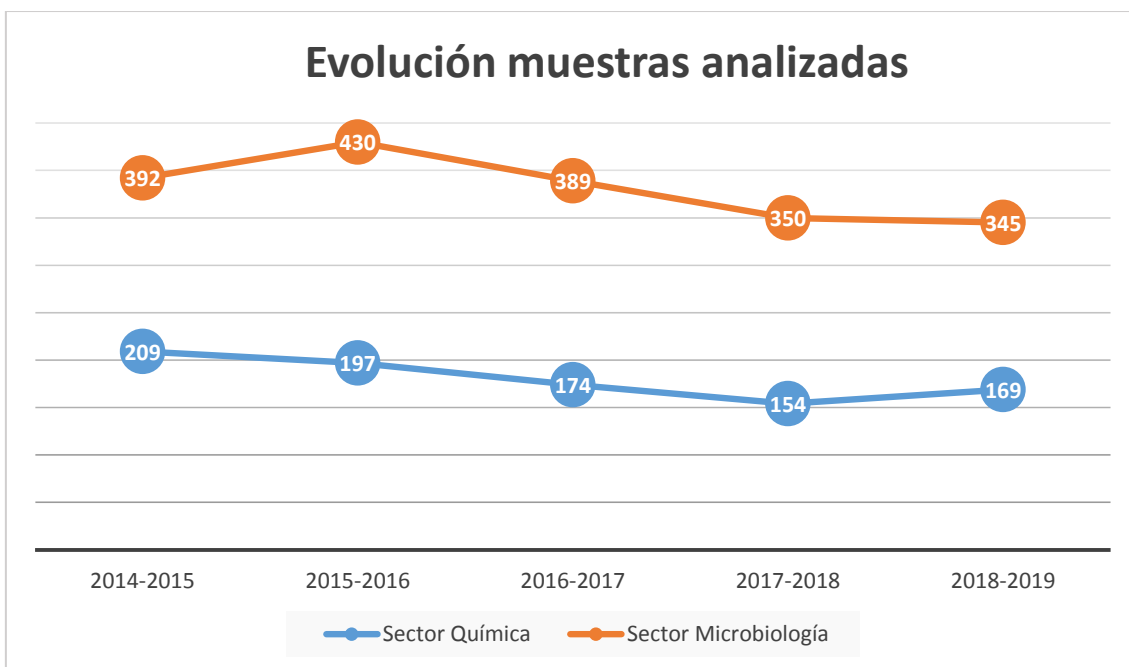


Figura 15. Número de muestras analizadas por la Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos en función del tiempo, clasificadas de acuerdo al sector del cual provienen; “sector química” y “sector microbiología”.

El porcentaje de muestras observadas al que se refiere en las figuras anteriores (figura 13 y 14) corresponde a especialidades farmacéuticas que, en uno o más de los parámetros estudiados, no

cumplen con las especificaciones. Su consumo puede implicar un riesgo, o puede tratarse de una falta grave desde el punto de vista normativo. (58)

A su vez, la mayoría de las causas que fueron reportadas como no cumplimientos son;

-Rotulación

-Valoración

-Disolución

-Ensayos farmacotécnicos

-Impurezas

A partir de los resultados obtenidos, es posible extraer las siguientes conclusiones:

El sector químico de la CCCM posee capacidad para analizar únicamente los productos que son lanzados al mercado durante los primeros 18 meses. Los datos muestran que no hay un control de calidad planificado para los productos que ya se encuentran en el mercado. Lo que determina que, en la situación actual, se asegura la calidad inicial del medicamento, pero no durante el ciclo de vida de éste, a menos que se reciba una denuncia o exista otro motivo de análisis.

Esto se debe a que la creciente complejidad de los procedimientos analíticos, y el aumento de las exigencias para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio, hacen que no exista capacidad del sector químico para el monitoreo de la calidad durante el ciclo de vida del medicamento, el cual pudo haber sufrido numerosos cambios post-autorización. Y, en consecuencia, al no establecerse un límite de modificaciones permitidas, el medicamento puede cambiar tanto que resulte en un medicamento diferente para el cuál no se ha controlado su calidad. Sin embargo, el sector microbiológico no tiene la carga de lanzamientos que posee el sector químico, ya que para el lanzamiento son pocos los productos que requieren análisis microbiológico, mientras que la amplia mayoría sí requerirá análisis químico. Por lo tanto, al no tener esta carga, el sector microbiológico realiza tanto análisis de lanzamiento como análisis de control de mercado. A su vez, la evolución en el número de muestras analizadas (Figura 15) determina una leve pérdida de capacidad de análisis en función del tiempo lo que puede ser explicado, de igual manera, por el aumento en la complejidad y exigencias de las BPL.

En cualquier caso, la CCCM constituye una gran fortaleza en tanto es un laboratorio de referencia reconocido por OMS; y al mismo tiempo, constituye una oportunidad, ya que Uruguay invirtiendo mayores recursos estaría en condiciones de monitorear la calidad de los medicamentos que ya se encuentran en comercialización.

Es importante destacar el bajo porcentaje de incumplimientos que se detecta, teniendo una tendencia a la baja desde el 2014 a la fecha y los altos estándares de calidad con los que trabaja la CCCM.

B-) Conclusiones:

Se debería brindar recursos a la Comisión de Control de Calidad de Medicamentos para aumentar su capacidad y permitir el análisis químico de muestras planificadas, para así tener control de la calidad de los medicamentos que circulan en el mercado.

Los análisis deberían priorizarse de acuerdo con un análisis de riesgo tanto para control de mercado como para lanzamientos. En este último caso, se debería tener en cuenta la consecuencia para la salud de un no cumplimiento de calidad.

Se debería priorizar el análisis de los medicamentos que tuvieron lanzamiento anticipado donde el producto es desconocido y no fue evaluado previo a su ingreso en el mercado.

3-Calidad Biofarmacéutica.

Todas las especialidades farmacéuticas deberían utilizarse únicamente luego de obtener la autorización de comercialización pertinente. Ésta debería incluir, como ya se ha mencionado, el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, especificaciones de calidad y se debería asegurar de forma razonable la equivalencia biofarmacéutica (intercambiabilidad) cuando se trate de medicamentos multifuente o genéricos. (48)

La OMS establece que dos productos son bioequivalentes, cuando son equivalentes³³ o alternativas³⁴ farmacéuticas y sus biodisponibilidades en términos de velocidad y cantidad luego de la administración de la misma dosis y en las mismas condiciones, es tan similar que se espera que sus efectos sean esencialmente los mismos. Por otra parte, la OMS define la biodisponibilidad como la velocidad y extensión en la cual un activo es absorbido a partir de una forma farmacéutica y se torna disponible en la circulación sistémica. La función concentración/tiempo del activo presente en la circulación sistémica se encuentra en equilibrio con la presente en el sitio de acción

³³ Medicamentos que contienen el/los mismos principios activos, en la misma forma farmacéutica, para la misma vía de administración, con igual potencia o concentración. (4)

³⁴ Medicamentos que contienen la misma cantidad molar del mismo principio activo pudiendo diferir en la forma farmacéutica y/o sal o éster. Las alternativas farmacéuticas entregan la misma fracción de principio activo por la misma ruta de administración aunque no son equivalentes farmacéuticos. (4)

siendo esencialmente similares, siendo esta última la responsable del efecto del medicamento. (52)

La biodisponibilidad es el parámetro determinante para predecir un efecto terapéutico, las desviaciones en la biodisponibilidad entre dos productos pueden dar desviaciones en la respuesta clínica ocasionando distintos perfiles o intensidades de efectos terapéuticos, y de efectos no deseados. Para proteger al paciente de cualquiera de estas situaciones, la calidad biofarmacéutica debe ser estudiada. (59) A su vez, la biodisponibilidad se puede ver condicionada por las siguientes variables: (60)

- excipientes
- vía de administración
- forma farmacéutica
- proceso de fabricación
- tamaño de partícula, forma cristalina y polimorfismo del principio activo
- pH en el caso de formulaciones parenterales (60)

Los productos multifuente deben cumplir con los mismos requisitos de *calidad, seguridad y eficacia* que los innovadores o producto referencia (comparador), es decir, la respuesta clínica debe ser la misma. Se debe asegurar para esto que el producto multifuente sea bioequivalente con el producto comparador siendo los métodos apropiados los siguientes: (48)

1. Estudios farmacocinéticos comparativos en humanos, donde el activo o su metabolito se miden en función del tiempo en un líquido biológico accesible (sangre, plasma, suero, orina), para obtener medidas farmacocinéticas que reflejen la exposición sistémica, como AUC y $C_{m\acute{a}x}$. (48)

El criterio empleado a nivel internacional -y alcanzado por consenso de expertos- es que únicamente diferencias en más de 20% en las medidas farmacocinéticas ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) son clínicamente significativas. Dicho margen fue establecido teniendo en cuenta los perfiles de concentraciones de fármacos de estrecho margen terapéutico. (61)

2. Estudios farmacodinámicos comparativos en seres humanos.

3. Ensayos clínicos comparativos.

4. Ensayos *In vitro* comparativos. (60)

A nivel internacional, la aceptabilidad de estos procedimientos por parte de la autoridad sanitaria dependerá de varios factores, como ser las características del activo y de la especialidad

farmacéutica. Cuando el activo permita medir concentraciones en un fluido biológico accesible, se debe realizar los estudios farmacocinéticos comparativos que constituyen el “gold standard” en bioequivalencia (BE).

En los casos en los que mediante la Clasificación Biofarmacéutica del fármaco (BCS) se pueda aplicar la bioexención, se realizarán los estudios comparativos *in vitro*. Cuando el ingrediente farmacéutico activo no permita la medida de su concentración en un fluido biológico accesible, y cuando la bioexención basada en la BCS no sea una opción, se podrá recurrir al estudio farmacodinámico comparativo. Por último, cuando no sea posible aplicar los métodos anteriores, se podrá recurrir a los estudios clínicos comparativos.

Resulta entonces evidente que los estudios clínicos comparativos no son una alternativa práctica, teniendo en cuenta que requieren gran número de pacientes, los requerimientos estadísticos para arribar a conclusiones fiables son mucho más exigentes y tienden a ser insensibles para detectar diferencias en la formulación. Además de ser muy costosos y pueden resultar no éticos.

Ahora bien, los estudios de bioequivalencia son realizados y diseñados para comparar el desempeño *in vivo* entre el producto multifuente y el producto comparador con dos objetivos principales:

1-Subrogar la evidencia proveniente de ensayos clínicos respecto a la eficacia y seguridad del producto multifuente.

2-Constituyen una medida *in vivo* de la calidad del producto.

En este sentido, se ha desarrollado la ciencia de la bioequivalencia en los últimos 50 años, teniendo como concepto fundamental, que en un sujeto la función concentración versus tiempo en plasma resultará en concentraciones similares en el sitio de acción que provocará el efecto, así, los parámetros farmacocinéticos pueden utilizarse para predecir el efecto terapéutico³⁵ de los medicamentos en los pacientes. Teniendo en cuenta que cada unidad posológica que se

³⁵Es necesario aclarar que dos medicamentos bioequivalentes no aseguran respuestas clínicas iguales en cada uno de los individuos dado que cada individuo tiene un CL (clearance) distinto y presenta biodisponibilidad distintas frente al mismo medicamento. Es por esto que existen individuos que se encontrarán cerca de los límites de la ventana terapéutica y que para ellos, una diferencia de +- 20%, sería inadecuada terapéuticamente y por lo tanto requerirán un ajuste de dosis, teniendo como consecuencia, que estos medicamentos no resultarán intercambiables en este individuo. Es por esto, que los ensayos que se ponen en práctica son los de Bioequivalencia Promedio, y es necesario puntualizar, que la bioequivalencia no es lo mismo que equivalencia terapéutica por más que sea el objetivo que se pretende alcanzar. (59)

fabrica de un medicamento va a traer aparejada una biodisponibilidad (59), es por lo que garantizar la uniformidad entre estas unidades posológicas, resulta fundamental y constituye un requisito previo para la demostración de bioequivalencia. Para alcanzar esta uniformidad es necesario, por un lado que el fabricante del medicamento genérico cumpla las BPF y que, por otro, tenga el proceso validado para la fabricación de ese medicamento en particular.

Debido a diferentes razones operativas y administrativas, existen países que no pueden aplicar plenamente el requisito de estudios de bioequivalencia para todos los productos que lo requieren, y habilitan la comercialización en sus mercados de productos en los que no se han realizado dichos estudios. Para el contexto de estos países, se recomienda una aplicación gradual de las normas de bioequivalencia, lo que obliga a realizar una selección racional de los principios activos a los cuáles se les solicitará dichos estudios.

La OMS ha desarrollado una metodología con criterios para la asignación de prioridades basadas en el riesgo sanitario. El riesgo sanitario es definido teniendo en cuenta cuáles son las consecuencias para la salud cuando el fármaco se encuentra fuera de la ventana terapéutica, ya sea por debajo de la concentración mínima efectiva o por encima de la concentración máxima no tóxica. De acuerdo con esto, se definen tres niveles de riesgo en función de la aparición de complicaciones de la enfermedad y aparición de efectos adversos, cuando la concentración sanguínea no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

-*Riesgo sanitario alto*. Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que resulten 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, incapacidad o amenaza de muerte). A este nivel de riesgo se le asigna un puntaje de 3.

- *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. A este nivel de riesgo se le asigna un puntaje de 2.

- *Riesgo sanitario bajo*. Probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves. A este nivel de riesgo se le asigna un puntaje de 1. (48)

La inclusión en la reglamentación de la exigencia de pruebas de bioequivalencia como parte de los requisitos de registro para autorizar la intercambiabilidad y, por tanto, la sustitución al inicio de un tratamiento con determinado fármaco, ha sido considerada como uno de los elementos clave de las estrategias de medicamentos genéricos. (10)

A-) Datos, Análisis y Discusión.

Como se ha establecido en la introducción del presente capítulo, es necesario asegurar en el proceso de registro, que los productos multifuente sean bioequivalentes con el producto comparador, de forma de poder subrogar a través de éste la demostración de una similar eficacia y seguridad, es decir, demostrar que son equivalentes terapéuticos.

La primera reglamentación orientada a resolver esta problemática en Uruguay es el Decreto 12/007 del año 2007, el que fue complementado y modificado por sucesivas reglamentaciones como se detalla en la tabla siguiente.

Normativa	Resumen
<i>Decreto 12/007 (12/01/2007)</i>	Primera regulación en la materia. Contiene definiciones y guías técnicas para la realización de los estudios. Se colocan 18 principios activos dentro de la lista de los fármacos con prioridad a ser evaluados (antiepilépticos, inmunosupresores, antirretrovirales). Se otorga período de transición para su cumplimiento.
<i>Decreto 379/008 (04/08/2008)</i>	Investigación en seres humanos: Definiciones, aspectos éticos, requisitos.
<i>Decreto 261/009 (01/06/2009)</i>	Requerimientos para centros que realicen estudios de bioequivalencia, requisitos para las etapas clínicas, bioanalítica, farmacocinética, cálculos e informe.
<i>Decreto 369/10 (13/12/2010)</i>	Se fijan referencias para la realización de los estudios y criterios para la definición de referencias.
<i>Decreto 97/011 (02/03/2011)</i>	Teniendo en cuenta que no se han recibido trámites de renovación de los productos en las condiciones previstas por el decreto 12/07 y temiendo un desabastecimiento de medicamentos, se establece un nuevo período de transición para dar cumplimiento a la normativa. Se habilita la realización de los estudios en otro estado parte del MERCOSUR siempre que en Uruguay no exista capacidad. Se otorgan a partir de la entrada en vigor de este decreto 12 meses para presentar los Protocolos de los estudios y 24 meses para presentar los Informes.
<i>Ordenanza 270/13 (06/05/2013)</i>	Criterios para Medicamentos de Referencia Nacional, guía para la realización de los estudios de Bioequivalencia, guía para la realización de los estudios de Bioequivalencia <i>in-vitro</i> y Guía de Rotulado para Medicamentos Intercambiables. Se incorpora la clasificación de “medicamento innovador tecnológico”.
<i>Decreto 87/16 (17/03/2016)</i>	Sustituye el artículo 15 del decreto 12/07. Deja sin efecto la exigencia de demostración de bioequivalencia de los medicamentos de liberación prolongada (LP) <i>in vivo</i> y establece que se realizará <i>in vivo</i> la demostración de bioequivalencia de los LP, siempre y cuando los activos figuren en el anexo III del decreto 12/07 y actualizaciones. Habilita la realización de los estudios en Centros fuera del país, siempre que se cuente con habilitación por agencias de referencia (FDA, EMA,

	Autoridades nivel IV de OPS.). Para medicamentos de riesgo sanitario intermedio que pertenezcan a la Clase II del sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), la demostración deberá realizarse <i>In vivo</i> no permitiéndose bioexenciones de acuerdo con lo que establecía el decreto 12/07. Se deroga el artículo 16 del decreto 12/07 que permitía el registro de un medicamento como “No intercambiable”
Ordenanza 672/16 (23/08/2016)	Primera ampliación del listado de fármacos con prioridad a ser evaluados (anexo III). Se incorporan 16 principios activos nuevos. (antirretrovirales e inmunosupresores) (Total de activos exigidos: 34)
Ordenanza 35/17 (13/01/2017)	Se establecen requisitos de registro para medicamentos de liberación prolongada con principios activos no incluidos dentro del listado de fármacos con prioridad (anexo III) y sus actualizaciones.
Ordenanza 355/17 (21/04/2017)	Modifica los plazos de cumplimiento otorgados para el cumplimiento del listado de fármacos de la Ordenanza 672/16.
Decreto 141/18 (14/05/2018)	Se modifican los criterios para definición de referencias para estudios de bioequivalencia.
Decreto 93/19 (03/06/2019)	Nuevo decreto de Investigación en seres humanos. Se deroga el decreto 379/008.

Tabla 2. Reglamentación en Calidad Biofarmacéutica.

En líneas generales, la legislación de Uruguay para bioequivalencia e intercambiabilidad posee convergencia a nivel regional e internacional, ya que para la redacción de ésta se ha seguido normativa internacional, como el Informe 40 Anexo 7 de la OMS (actualizado posteriormente en el Informe 49 del año 2015) (“Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability”), guías de FDA y EMA. Sin embargo, no se encuentra armonizada y contiene particularidades orientadas a satisfacer el contexto farmacéutico local. Algunas de estas particularidades se presentan en el desarrollo del presente hallazgo.

En Uruguay se encuentra vigente el decreto N° 318/002 en el cual se obliga a los profesionales que prescriben medicamentos a consignar el nombre genérico de la especialidad en la receta, “por razones de interés general, para garantizar el acceso a la población a los medicamentos esenciales, mediante la promoción de la competencia por precio y la mejora en la calidad de prescripción”. Este decreto se promulgó el 20/08/2002 con el objetivo de asegurar el acceso, pero sin tener en cuenta la calidad biofarmacéutica disímil que pueden tener los distintos medicamentos que contienen el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica. Este aspecto empezó a cobrar relevancia con la entrada en vigor, el 12 de enero del 2007, del decreto 12/007 y las sucesivas reglamentaciones. Sin embargo, no se tomó en consideración que existen ciertos medicamentos en los cuales la intercambiabilidad de facto no se debería realizar o que, en

el caso particular de los medicamentos biotecnológicos, la intercambiabilidad se encuentra muy cuestionada, sin adoptarse una postura armonizada a nivel internacional. Ejemplos de medicamentos que no deberían ser objeto de una sustitución automática una vez iniciado el tratamiento independientemente de la demostración de bioequivalencia y que se enmarcan en un principio de precaución adicional son: (62)

1-Medicamentos de origen biológico. (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos). (63)

2-Principios activos de estrecho margen terapéutico (excepto cuando se administren por vía intravenosa), por ej. acenocumarol, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, metildigoxina, fenitoina, flecainida, litio, tacrólimus, teofilina, warfarina, levotiroxina, sirolimus, everolimus (indicación de trasplante). (63)

3-Medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad, por ej. derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina), isotretinoína, ácido acetohidroxámico, talidomida, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina, sertindol. (63)

4-Medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria (63)

El análisis de los datos y las estrategias planteadas relacionadas a la calidad biofarmacéutica será dividido en tres secciones las cuales se enumeran a continuación:

- 1- Terminología de la reglamentación farmacéutica;
- 2- Medicamentos bioequivalentes, intercambiables, genéricos o multifuente;
- 3- Productos dentro de una brecha regulatoria.

1-Terminología de la reglamentación farmacéutica.

Antes de comenzar el análisis de la calidad biofarmacéutica de los medicamentos en Uruguay, es preciso analizar la terminología que se emplea en la reglamentación farmacéutica.

Desde el punto de vista histórico, el concepto de medicamento genérico ha involucrado una dimensión legal (pérdida de derechos exclusivos por patentes), una técnica (igual *calidad, seguridad y eficacia*) y otra económica (menor precio). Se considera, además, que la falta de armonización en la definición de medicamento genérico es uno de los principales desafíos para la implementación de estrategias orientadas al fortalecimiento de éstos. Una estrategia orientada a promover la disponibilidad en el mercado de medicamentos genéricos de acuerdo con la OPS se

entiende como “el conjunto de acciones que generan un marco adecuado de calidad y competencia en el mercado de medicamentos genéricos”. (10)

Para ejemplificar esto, en la tabla siguiente (Tabla N°3) se muestran las definiciones de “medicamento genérico” de Brasil y España, países de alta vigilancia sanitaria que han implementado políticas y estrategias de medicamentos genéricos de forma exitosa.

	Medicamento Genérico
Brasil	“Es un medicamento similar a un producto de referencia o innovador, que pretende ser intercambiable con este, generalmente producido luego de la expiración o renuncia de la protección patentaria o de otros derechos de exclusividad, comprobada su eficacia, seguridad y calidad y designado por la denominación común brasileña o, en su ausencia, por la DCI.” (10)
España	“El medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad”. Los medicamentos genéricos se identificarán por llevar a continuación de su nombre las siglas EFG. (Especialidad Farmacéutica Genérica). (64)

Tabla 3. Definiciones para medicamento genérico.

A su vez, existen países que utilizan la definición de medicamento bioequivalente como Chile y Argentina.

Uruguay no tiene definición de “medicamento genérico”, sin embargo se definen términos asociados. El decreto 12/07 define “medicamento innovador” “medicamento intercambiable” y “medicamento similar” como se muestra en la siguiente tabla.

Uruguay	Definiciones
Medicamento Innovador	“Es aquel que presenta en su composición al menos un principio activo que haya sido objeto de patente por parte de la empresa responsable de su introducción al mercado”.
Medicamento Intercambiable	“Medicamento similar o alternativa farmacéutica que ha demostrado la equivalencia biofarmacéutica con el medicamento de referencia, por alguno de los procedimientos establecidos, de ellos se espera similar biodisponibilidad, luego de ser administrados en dosis equimolares y que sean terapéuticamente equivalentes. “
Medicamento Similar	“Aquel que contiene el mismo principio activo en la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica pudiendo diferir solamente en las características relativas al tamaño y forma del producto, excipientes, envase y rotulado.”
Chile	
Medicamento Bioequivalente	“Es aquel que, habiéndose registrado como copia de un medicamento innovador, ha demostrado mediante estudios biofarmacéuticos que posee la misma eficacia y seguridad que el producto innovador, y que por ende son intercambiables.” (65)
Argentina	

Producto Similar	“Producto que contiene sustancias terapéuticamente activas como base de su formulación, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país o países de los Anexos, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, periodo de vida útil, envase primario.” (66)
Producto de Referencia	“Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de Referencia, o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso.” (66)
Especialidades medicinales bioequivalentes	“Las especialidades medicinales son bioequivalentes cuando siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas sus biodisponibilidades después de la administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. “ (66)
OMS	
Medicamento multifuente	Son productos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que son equivalentes terapéuticos son intercambiables. (52)

Tabla 4. Definiciones asociadas para medicamento genérico y otros.

En el caso de Uruguay, el término “medicamento innovador” se encuentra definido únicamente desde la dimensión legal, mientras que “medicamento intercambiable” considera la dimensión técnica y en este caso sería el término que se asemeja a “medicamento genérico”. El “medicamento similar”, tomando parte de la definición de Chile, es el medicamento que es registrado como copia, pero su calidad biofarmacéutica es desconocida.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, y que se ha detectado a nivel regional el uso de los términos “nombre genérico” “medicamento genérico” y “prescripción por genérico” de forma indistinta, se realizaron entrevistas para confirmar si esto efectivamente es considerado un problema en la práctica y no únicamente desde el punto de vista teórico. Las entrevistas llevadas a cabo sobre este tema concluyen lo siguiente:

Para el sector industria farmacéutica, ALN, CEFA y AQFU, la legislación farmacéutica no es clara respecto a la definición de medicamento genérico (o producto multifuente de acuerdo con el término acuñado por la OMS). Se considera una contradicción la obligatoriedad de la prescripción por nombre genérico del activo cuando la gran mayoría de los productos no han demostrado ser intercambiables y se realiza una intercambiabilidad de facto tanto en mutualistas como en farmacias comunitarias. Se considera que Uruguay debería tener mayor convergencia en las definiciones más básicas que abarca la definición de medicamento genérico.

El sector proveniente de la academia considera que:

1-La prescripción por nombre genérico de la droga genera confusión entre una cualidad de un producto (medicamento genérico, aquel que demostró ser bioequivalente) con la denominación del activo. La prescripción por nombre genérico se considera un riesgo en un país que tiene muy pocos medicamentos intercambiables. La categoría de “similar” debería de eliminarse ya que su “similitud” se basa únicamente en que contienen el mismo activo.

A su vez, la OMS recomienda la utilización del concepto de medicamento multifuente, abarcando tanto aquel que ha demostrado ser bioequivalente como el que no. Dicha definición puede tener intereses de acceso, pero a nivel técnico sitúa a los medicamentos con calidad biofarmacéutica conocida y desconocida en el mismo lugar.

Como última consideración a este tema, se puede mencionar que la razón por la que Argentina no utiliza la denominación de “medicamento intercambiable” (probablemente la de Chile también) y en cambio utiliza la definición de “medicamento o especialidad medicinal bioequivalente” es que es un “claim” o cualidad del producto que es imposible de asegurar a un consumidor final específico. Esto se debe a que, como ya se ha comentado anteriormente, el concepto de “bioequivalencia promedio” trae aparejado que para un individuo específico este medicamento pueda no resultar intercambiable. (56)

En conclusión, la definición técnica de medicamento genérico conlleva la implementación de una política de medicamentos genéricos en la cual el régimen regulatorio exige la demostración de bioequivalencia para todos los productos multifuentes, como se observa en países que han definido el término como Brasil o España.

Sin embargo, países como Uruguay, Argentina, Chile y otros, no poseen definición de medicamento genérico y lo definen en términos asociados debido a que la adopción de regulaciones y exigencias orientadas a los medicamentos genéricos o bioequivalentes no puede ser una barrera para el acceso. Y en este sentido, las definiciones no reflejan una política de medicamentos genéricos sino que se encuentran orientadas a los mismos. Por otro lado, de acuerdo con la OMS (52) los países deberían tender a la demostración de bioequivalencia de todos los productos multifuente por lo que es recomendable que las políticas orientadas a medicamentos bioequivalentes se acerquen, en lo posible, a una política de medicamentos genéricos.

2-Medicamentos bioequivalentes, intercambiables, genéricos o multifuente:

Al momento de emisión del informe respecto a la solicitud de información pública (2 de agosto de 2019), en Uruguay se encontraban aprobados 23 productos con bioequivalencia demostrada (16 estudios realizados *in vitro* y 7 estudios realizados *in vivo*). Éstos 23 productos se distribuyen en únicamente 12 principios activos y asociaciones (de un total de 34 activos a los cuáles se les exige). Se informaron 6574 productos registrados. De acuerdo con dicho informe, el MSP no posee un registro capaz de discriminar entre el número de medicamentos originales registrados y número de productos similares registrados, por lo que no fue posible obtener estos datos. Sin embargo, según datos de ALN (67), en el año 2009, el 91% de las unidades comercializadas correspondieron a medicamentos similares o genéricos, mientras que el 9% fueron de productos originales.

Teniendo en cuenta la gran participación de medicamentos similares en el mercado, se puede concluir que muy pocos de los medicamentos autorizados en Uruguay poseen estudios de bioequivalencia y se distribuyen en únicamente tres grupos farmacológicos (antiretrovirales, inmunosupresores y antiepilépticos). Por lo tanto, el resto de los medicamentos corresponde fundamentalmente a medicamentos similares y, en mucha menor medida, a medicamentos originales. Los resultados se resumen en la Figura 16.

Esto, a su vez, se confirmó mediante las entrevistas realizadas, las que mostraron que, independientemente del sector del que provenían los entrevistados, no hubo una depuración de productos del mercado con la entrada en vigencia de la reglamentación de bioequivalencia. Los diversos actores consideraron que abarcó muy pocos medicamentos en un período de tiempo muy extenso y que, a su vez, la reglamentación se aplicó de forma flexible (extensiones de plazo para la realización de los estudios). Todos consideran que la normativa no tuvo impacto, en tanto no determinó ninguna modificación en los productos comercializados en el mercado.

Calidad Biofarmacéutica en Uruguay

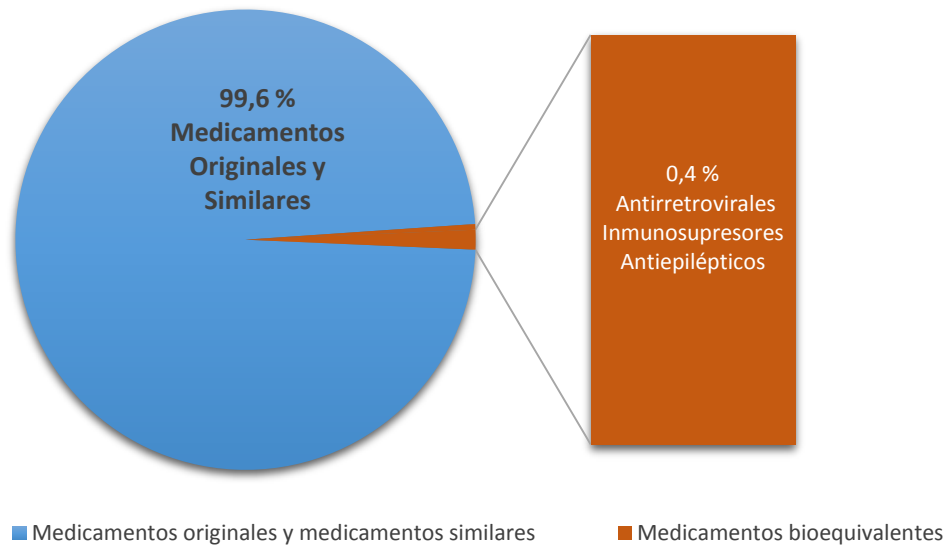


Figura 16. Calidad Biofarmacéutica en Uruguay. Porcentaje de medicamentos que han demostrado ser bioequivalentes, indicando grupos farmacológicos a los que pertenecen, dentro del total de medicamentos comercializados en Uruguay.

También se pudo constatar que el bajo porcentaje de productos con bioequivalencia demostrada no se debe a un atraso en la evaluación, ya que se informó que existen 21 solicitudes de registro y 12 productos en trámite de renovación con estudios de bioequivalencia pendientes (*in vivo o in vitro*). Considerando que no hubiera atraso en la evaluación y resultaran conformes todos los productos, tanto en aspectos de bioequivalencia como el resto de los requisitos reglamentarios de registro, el porcentaje de productos bioequivalentes aumentaría de 0,4% a 0,9% siendo igualmente muy bajo.

Por su parte, se posicionó el alcance de la normativa de bioequivalencia de Uruguay en un contexto regional e internacional evaluando a través de la normativa el número de principios activos a los que se les exige la demostración de bioequivalencia en la región (Argentina, Brasil y Chile) y con relación al nivel de vigilancia. Se tomaron datos de países de alta vigilancia sanitaria (Europa, EEUU, Canadá), países de baja vigilancia sanitaria (Ecuador, Costa Rica) y países de media vigilancia sanitaria, autoridades de referencia nivel IV de OPS que no cuentan con el respaldo de ICH (Chile, Argentina, Colombia). Los datos obtenidos se muestran en la Figura 17.

Se observa que el nivel de exigencia de Uruguay se asemeja a los países de baja vigilancia sanitaria como Ecuador y Costa Rica. Con respecto a los países de vigilancia sanitaria media, existe gran disparidad. Un ejemplo es las diferencias que existen entre Chile, Argentina y Colombia, donde

Chile a través de un cronograma de inclusión de activos (2012-2021) pasó a exigir el requisito de bioequivalencia para 363 activos en el 2018 pero partiendo en sus inicios con la exigencia de únicamente dos activos en el año 2008³⁶. En dicho cronograma se prevé la entrada en vigencia de un nuevo decreto en el 2023 para alcanzar la “Intercambiabilidad universal”, es decir la exigencia de demostrar bioequivalencia para todos los activos. (65)

Por su parte, si bien Argentina y Colombia tienen regulación para bioequivalencia no han adoptado un cronograma de inclusión de activos que prevea la “intercambiabilidad universal” y que permita un crecimiento rápido y de forma sostenida del alcance de la normativa.

PANORAMA REGIONAL E INTERNACIONAL PRINCIPIOS ACTIVOS EXIGIDOS

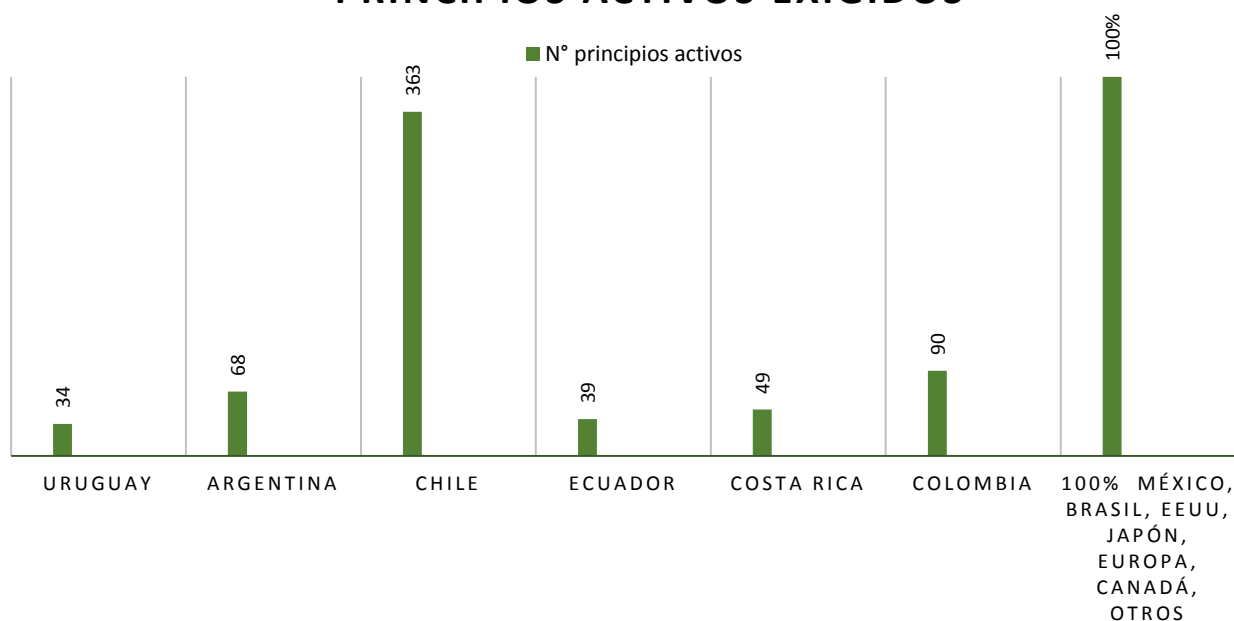


Figura 17. Panorama regional e internacional sobre calidad biofarmacéutica³⁷. Número de principios activos cuya demostración de bioequivalencia es exigida según datos por país. El valor 100% indica la exigencia de demostrar bioequivalencia para todos los activos.

Tanto la Figura 16 como la Figura 17 demuestran que la calidad biofarmacéutica en Uruguay para la amplia mayoría de los medicamentos no se encuentra asegurada (Figura 16) y que, además, el país se encuentra rezagado en cuanto al alcance de la normativa tanto a nivel regional como internacional, en comparación con países de media o alta vigilancia sanitaria (Figura 17). Esto

³⁶ Resolución 3225 (19/05/2008)

³⁷ Fuente: Uruguay: Decreto 12/07, Ordenanza 672/16. Argentina: Disposiciones ANMAT Nros. 3185/99, 3311/01, 2446/07, 3113/10, 4788/12, 9222/17, 4010/17 y 8398/18 Chile: Decretos 500, 864, 981, 633, 123, 112, 115 promulgados desde el 2012 hasta el 2018 Ecuador: Resolución ARCSA-DE-015-2018-JCGO Colombia: Resolución 1124/2016 Costa Rica: Decreto Ejecutivo N° 32470-S y actualizaciones.

supone la constatación de un problema que puede tener un impacto negativo en la salud de la población porque, como ya se ha comentado, puede ocasionar fallas terapéuticas o toxicidad.

Cuando se consultó a los entrevistados acerca de si existían metas formales a corto y largo plazo en la demostración de bioequivalencia de los productos multifuente; la respuesta fue negativa por unanimidad.

La industria desconoce a qué apunta y hacia dónde va la reglamentación en bioequivalencia, teniendo en cuenta la excesiva gradualidad y limitado alcance de ésta. Los industriales consideran que es un factor de incertidumbre muy grande el no tener un plan a mediano y largo plazo que les permita enfocar recursos, para así adecuarse a las exigencias futuras de demostración de bioequivalencia de los productos multifuente. Esto se debe a que los laboratorios no poseen metas propias en cuanto a estas exigencias, sino que se rigen por las exigencias que determina la autoridad sanitaria y enfocan los recursos una vez que se plantea dicha exigencia.

Por otra parte, el sector de expertos considera que, además de no existir un plan a mediano ni a largo plazo, no existe un estudio de riesgo para evaluar en Uruguay que medicamentos pueden tener más impacto para solicitarles estudios de bioequivalencia. La excesiva gradualidad de la incorporación de activos en la lista para exigirles bioequivalencia, hace que se considere como una reglamentación detenida en su implementación.

En función de los datos expuestos se presentarán, en la sección de conclusiones, posibles estrategias para que Uruguay pueda alcanzar, como mínimo, el nivel de los países de vigilancia sanitaria media. Ya que, en función del contexto existente, no sería posible plantear las exigencias de bioequivalencia orientada a una política de medicamentos genéricos con bioequivalencia demostrada, como lo han establecido las autoridades de alta vigilancia sanitaria.

Es necesario notar brevemente las limitaciones económicas que acarrea tener exigencias menores respecto a la región. Todos los medicamentos de fabricación local, que no se encuentren contemplados en una normativa de bioequivalencia, no podrán acceder a mercados más exigentes. Esto tiene consecuencias obvias para la industria local y retroalimenta un ciclo en el que las ventas determinan el nivel de inversión en cumplimiento de bioequivalencia, BPF, y futuros requisitos técnicos.

3-Productos dentro de una “brecha regulatoria”

Como se mostró en el capítulo 1 “Instrumentos regulatorios”, la OMS recomienda que la legislación farmacéutica sea lo suficientemente extensa y detallada de forma de no generar un vacío que provoque lo que se ha denominado como una “brecha regulatoria”.

El artículo 12 del decreto 12/07 establece que existen ciertos medicamentos que no necesitan demostrar la equivalencia biofarmacéutica:

- a- productos de administración parenteral (IV, IM, SC, intratecal, etc);
- b- soluciones de uso oral;
- c- polvos para preparar soluciones de uso oral;
- d- gases medicinales;
- e- productos óticos u oftálmicos;
- f- productos de uso tópico que no actúan por absorción sistémica;
- g- productos en forma de sprays nasales o inhaladores que no actúan por absorción sistémica.

Si bien los estudios de bioequivalencia no son apropiados para algunas de las opciones listadas anteriormente, ya que no alcanzan la circulación sistémica, cabe destacar que para subrogar los estudios clínicos que dieron soporte a la autorización de comercialización de los medicamentos innovadores, el resto de los medicamentos multifuente deberían asegurar la equivalencia terapéutica y presentar un perfil similar de seguridad y eficacia (68). En la actualidad, a estos productos se les exige cumplir únicamente con los ensayos de farmacopea y aspectos que pueden alterar la seguridad y eficacia no son contemplados durante la evaluación del registro³⁸.

En este sentido, la OMS en el Informe 49 (2015) anexo 7, considera que existen ciertos productos multifuente que se podrían considerar equivalentes sin efectuar estudios complementarios. Estos productos se detallan a continuación.

a- Productos de administración parenteral (IV, SC, IM) pero no de forma general como lo establece la reglamentación de Uruguay, si no que para que no sean necesarios estudios de equivalencia se tienen que dar las siguientes situaciones que minimizan el riesgo de diferencias en los perfiles de seguridad y eficacia: (52)

-Los medicamentos multifuente y comparador deben estar en solución acuosa, conteniendo el mismo activo, en la misma concentración, y deben contener los mismos excipientes o similares en concentraciones comparables.

-Se acepta ciertas diferencias en excipientes (buffer, conservantes, antioxidantes) siempre y cuando se pueda demostrar que estos cambios no afectan la biodisponibilidad, la seguridad y eficacia.

³⁸ Decreto 324/99.

-En el caso de soluciones oleosas, el uso del mismo aceite es esencial. De forma muy similar soluciones micelares, con agentes complejos o cosolventes deben tener los mismos excipientes funcionales de forma cuali-cuantitativa para que no sean necesarios datos adicionales. (52)

b- Soluciones de uso oral, tampoco de forma general como lo establece la reglamentación de Uruguay, sino que debe tener los mismos excipientes funcionales y en concentraciones similares que el producto comparador, cuando el activo sea de Clase I en la clasificación biofarmacéutica, y los mismos excipientes en concentraciones similares para activos que pertenezcan a las demás clases biofarmacéuticas.

c- Polvos para preparar soluciones de uso oral: se encuentran en la misma situación que los productos del punto anterior.

d- Gases medicinales, de forma general.

e-Productos óticos u oftálmicos, tampoco de forma general sino que con las mismas condicionantes de formulación que las comentadas en el punto a-) relativas a soluciones acuosas y excipientes.

f- Productos de uso tópico que no actúan por absorción sistémica. De la misma forma que para los casos comentados anteriormente, es muy restrictivo no necesitándose datos complementarios para medicamentos tópicos preparados como soluciones acuosas con fórmula cuali-cuantitativa similar. No permitiéndose la exoneración de demostración de equivalencia para geles, emulsiones, suspensiones. Se podrá aplicar la exoneración para el caso de soluciones oleosas cuando la composición del vehículo sea suficientemente similar.

g- Productos en forma de sprays nasales o inhaladores que no actúan por absorción sistémica. También es mucho más restrictivo a soluciones acuosas, similar fórmula cuali-cuantitativa, utilizada con el mismo dispositivo y no se aplica la exoneración a suspensiones para nebulización o sprays nasales en suspensión.

Para todas las situaciones anteriormente descritas, es responsabilidad del solicitante de la autorización demostrar que se encuentra en alguna de estas situaciones, y que en la utilización de su producto no se espera diferencias en biodisponibilidad, seguridad y eficacia con respecto al producto comparador. En caso contrario el solicitante deberá realizar los estudios clínicos pertinentes. (52)

La EMA, a su vez, tiene diversas guías que contempla este tipo de situaciones. No los denomina “medicamentos genéricos” ya que entrarían en contradicción con la definición (medicamento

cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad) pero los enmarca en las solicitudes de autorización “híbridas”. Los medicamentos híbridos son aquellos que no caen en la definición de medicamentos genéricos (por tener distinta vía de administración, distinta dosis) o aquellos en los que no es posible demostrar bioequivalencia a través de estudios de biodisponibilidad. Su autorización se basa parte en la información clínica suministrada por el innovador y parte en información pre-clínica y clínica nueva.³⁹ Por lo tanto, para los productos que no se encuentren en las situaciones que ejemplifica la OMS el enfoque de la EMA es claro y muy restrictivo.

En Uruguay existen muchos medicamentos que difieren significativamente en sus formulaciones, tanto cualitativa como cuantitativamente, a los cuales cumpliendo con la normativa vigente se les otorga la autorización de comercialización y no se les exige datos clínicos adicionales. Esto provoca que la performance de los medicamentos entre sí y con el medicamento comparador sea distinta, pudiendo provocar problemas de eficacia y toxicidad.

La consecuencia principal de esta situación, es que para aquellos productos que son alcanzados por la brecha regulatoria, no es correcto técnicamente subrogar la seguridad y eficacia que ha demostrado el original mediante estudios clínicos.

B-) Conclusiones.

1-Terminología de la reglamentación farmacéutica:

Transcurridos 13 años de la puesta en vigencia del decreto 12/07, se debería revisar la terminología utilizada en la reglamentación farmacéutica ya que el término “medicamento intercambiable” no es sólo el que ha demostrado ser bioequivalente, sino, que la intercambiabilidad en Uruguay sucede y es obligatoria también para los “medicamentos similares”. En esta línea se ubica la definición de la OMS de “medicamento multifuente”, cuya definición no implica una cualidad biofarmacéutica del medicamento, sino únicamente el origen diverso ya que la definición abarca tanto a medicamentos bioequivalentes como los que no han demostrado serlo. Por lo tanto, esta definición sería por lo menos acorde a la intercambiabilidad de facto que se da en Uruguay, y que se encuentra reglamentada. Si, por el contrario, se planteara un término que abarque la dimensión técnica, se podría incluir el de “medicamento bioequivalente”, ya que esto efectivamente es lo que se demuestra, y es más prudente que el empleo de la terminología “medicamento intercambiable”. A su vez relacionado con la intercambiabilidad, y considerando que se mantenga la disposición de prescripción por nombre

³⁹ (Directiva 2001/83 Art10).

genérico del activo por razones de acceso, deberían quedar excluidas de una sustitución automática las clases de medicamentos mencionadas anteriormente debido al riesgo que suponen.

2-Medicamentos Bioequivalentes, Intercambiables, Genéricos o Multifuente:

Teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, se puede concluir que Uruguay no tiene deficiencias importantes relacionadas con la normativa como tal, ya que la misma posee convergencia con relación a los requisitos técnicos exigidos. Sin embargo, tanto la reglamentación exigida, como el contexto regulatorio⁴⁰ en Uruguay, demuestran que la misma se ha implementado muy poco, teniendo un alcance demasiado restringido. Esto, tiene como resultado, que las consecuencias de exigir bioequivalencia (como criterio de calidad para depurar el mercado de medicamentos de una calidad inferior) cuyo impacto directo es en la eficacia y seguridad no es conseguida. Provocando que continúen comercializándose medicamentos que podrían poner la salud del paciente en riesgo.

En primer lugar es necesario aclarar, si bien estos aspectos son comentados en otros hallazgos de la presente tesis, que el cumplimiento de las BPF y la validación del proceso de fabricación (Ordenanza 270/13), son exigencias previas que deberían cumplir todos los laboratorios que deseen demostrar la bioequivalencia de sus productos. La no solicitud de estas exigencias impacta de forma directa en la cantidad de laboratorios que se encuentran en condiciones para llevar adelante dichos estudios, y es posible que sean parte del motivo por el cual se cuenta únicamente con 23 productos que han demostrado ser bioequivalentes. Así como el motivo por el cual no se ha logrado aumentar el alcance de la normativa de forma sostenida.

A continuación, se enumeran las estrategias tendientes a aumentar el alcance de la normativa, y por lo tanto, el impacto de la misma en la salud de la población.

1- Debería ser posible que, a solicitud del interesado, se pudiera someter a evaluación un estudio de bioequivalencia en el que el activo queda por fuera del alcance de la normativa de Uruguay. Se habilita al laboratorio a ponerle la terminología pertinente “intercambiable” o “bioequivalente” en el rotulado y así el laboratorio obtiene una ventaja competitiva frente a otros medicamentos similares que no realizaron los estudios. Generando así un incentivo que fomenta la calidad.

⁴⁰ Cuando se habla de contexto regulatorio en Uruguay, se refiere a los datos obtenidos tanto de entrevistas como a través del MSP que definen un contexto o una realidad en relación a un tema.

2- Se deberían establecer metas a corto y mediano plazo en la demostración de bioequivalencia de los productos multifuente, generando un cronograma público de incorporación de activos. Dicha incorporación debería basarse en un análisis de riesgo y deberá tenerse en cuenta la relación beneficio/riesgo de cada medicamento en Uruguay.

El cronograma debería incorporar al menos:

- todos los medicamentos de estrecho margen terapéutico que faltan (digoxina, warfarina, verapamilo, teofilina, tolbutamida, quinidina y otros), debido a las consecuencias y complicaciones que surgen cuando la concentración sanguínea no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
- antibióticos, ya que una baja biodisponibilidad y una infradosificación, favorece la aparición de resistencias siendo ésta una de las principales amenazas para la salud pública en la actualidad.
- medicamentos de riesgo sanitario “intermedio” (riesgo sanitario nivel 2) definidos por OMS (48) deberían considerarse todos los que figuran en la tabla siguiente (54 activos). En la actualidad el único que fue incorporado en la Ordenanza 672 del 23 de agosto de 2016 perteneciente a esta lista es la azatioprina.

Activos de riesgo sanitario intermedio		
6-mercaptopurina	Indometacina	Eritromicina
Amilorida	Isoniazida	Espironolactona
Amitriptilina	Ketoconazol	Etinilestradiol
Amoxicilina	Levodopa + Inhib. DDC	Etopósido
Atenolol	Levonorgestrel	Flucitosina
Azatioprina	Levotiroxina	Fludrocortisona
Biperideno	Metotrexato	Furosemida
Ciclofosfamida	Metildopa	Haloperidol
Cimetidina	Metoclopramida	Hidroclorotiazida
Ciprofloxacino	Metronidazol	Prometazina
Clofazimina	Nitrofurantoína	Propranolol
Clomipramina	Norestisterona	Propiltiouracilo
Cloramfenicol	Oxamniquina	Pirimetamina
Clorpromazina	Paracetamol	Quinina
Co-Trimoxazol	Penicilamina	Rifampicina
Dapsona	Piperazina	Salbutamol, sulfato
Dietilcarbamazina	Piridostigmina	Tamoxifeno
Doxiciclina	Procarbazona	Tetraciclina

Tabla 5. Activos de riesgo sanitario intermedio. Adaptado de OPS/OMS, (48).

En lo que refiere al sector académico, éste considera que las consecuencias de no exigir demostración de bioequivalencia de ningún tipo a los activos de bajo riesgo sanitario, independientemente de la clasificación biofarmacéutica, no deberían pasar inadvertida, y recomiendan modificar la legislación abogando por su inclusión, ya que es un riesgo que no se debería asumir.

Con el fin de disminuir los efectos de esta problemática, una posibilidad es exigir, para toda solicitud de autorización que corresponda a un activo de “bajo riesgo sanitario”, que las formulaciones sean cualitativamente iguales y cuantitativamente muy similares⁴¹ (dentro de lo permitido para modificaciones menores post-autorización) a la referencia, lo que permitiría poder anticipar problemas graves de bioinequivalencia (detectar excipientes críticos como manitol, sorbitol, etc que puedan afectar la biodisponibilidad). Otra alternativa consiste en solicitar comparación de perfiles de disolución *In vitro* para los productos en los que haya en la literatura estudios de correlación *In vitro-In vivo*. Cualquiera de estas estrategias disminuye el riesgo en el corto plazo cuando no es viable exigir estudios de bioequivalencia formales para este tipo de productos, y cuando la alternativa planteada es la calidad biofarmacéutica desconocida.

3- Por último, es posible realizar predicciones *in-silico* para los medicamentos ya comercializados en Uruguay, siendo ésta, la estrategia más importante descrita hasta el momento, teniendo en cuenta el impacto y alcance que puede tener en la salud de la población.

A continuación se describirá de forma muy breve esta herramienta para entender el aporte al conocimiento de la calidad biofarmacéutica que la misma supone.

Los modelos PBPK (*Physiologically-based pharmacokinetic models*) consisten en correlaciones *In vitro – In silico – In vivo*, que permiten realizar predicciones farmacocinéticas. Integran conocimiento previo (*bottom up*) para simular el comportamiento de un sistema a priori y predecir concentraciones en sangre o tejidos, entre otros.

La utilización de los modelos PB/PK para predecir el resultado de un estudio clínico de bioequivalencia, ha originado el término “Bioequivalencia virtual” o “Bioequivalencia *in silico*”. Para esto, es necesario integrar conocimiento previo acerca del organismo, principio activo y formulación, de forma de predecir en “sujetos virtuales” la biodisponibilidad relativa entre el medicamento test y referencia para poder predecir si resultarán bioequivalentes.

A nivel internacional, se ha utilizado por parte de los laboratorios de medicamentos genéricos, para desarrollar y optimizar (fórmula y proceso de fabricación) el medicamento que luego será sometido al estudio de bioequivalencia, de forma de disminuir la probabilidad de que se origine un no cumplimiento, disminuyendo así costos económicos y éticos. Los modelos PBPK funcionan en tres bloques, un primer bloque consiste en el organismo, el segundo, el principio activo, y el

⁴¹ En Alemania todavía existen algunos productos en el mercado denominados “Standard Rezeptur” los cuáles debieron ser fabricados de acuerdo a una composición cuali-cuanti específica y definida, cuando este sea el caso no son solicitados estudios de bioequivalencia. (61)

tercero la formulación. Para cada uno de estos bloques se incorporará al modelo la información, como se muestra en la Figura 18. (69)

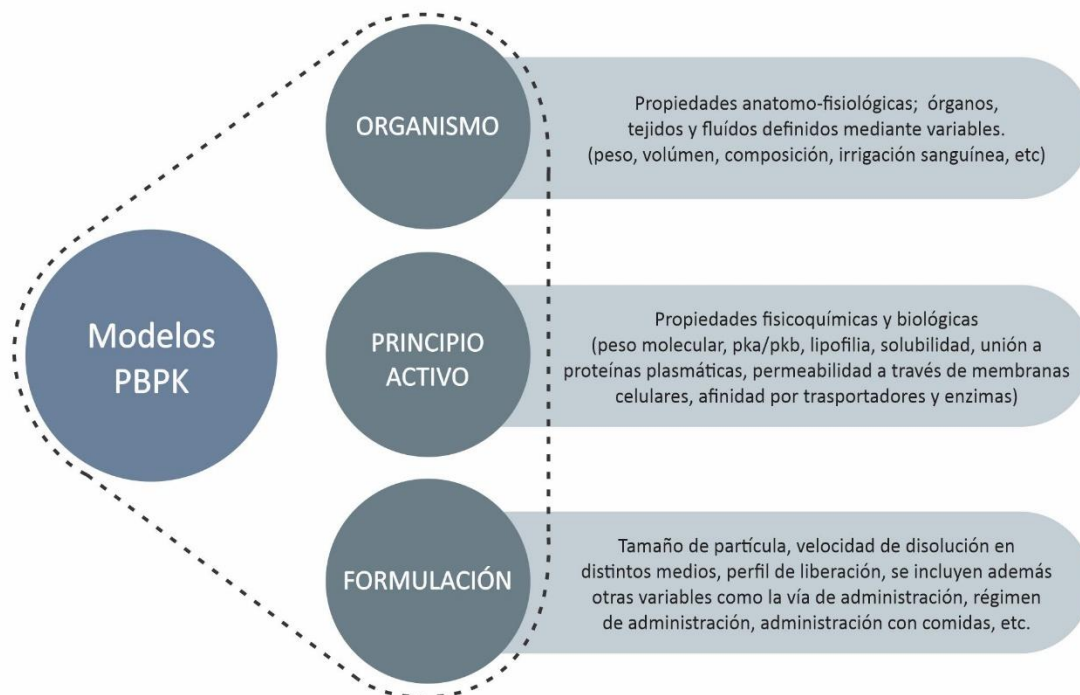


Figura 18. Modelos PBPK. Tipo de información incorporada al modelo en cada uno de los tres bloques (organismo, principio activo y formulación). Adaptado de Kuepfer L *et al* (69).

Ahora bien, para llevar adelante la “Bioequivalencia virtual”, se utiliza la información disponible del medicamento de referencia para así construir el modelo PBPK integrando fundamentalmente aspectos de formulación. Una vez verificado el modelo para la formulación de referencia, se modifica el bloque de formulación integrando aspectos clave como, por ejemplo, las disoluciones *In vitro* en medios bio-relevantes. Esto permite obtener concentraciones sanguíneas simuladas, calculando finalmente los parámetros AUC y $C_{m\acute{a}x}$ y permitiendo arribar a una conclusión de bioequivalencia simulada. Si bien en el presente hallazgo se comentó la aplicación de los modelos PBPK para ser utilizados y subrogar los estudios de bioequivalencia, la herramienta tiene un alcance muchísimo mayor y permite generar información farmacocinética respecto a interacciones fármaco-fármaco e información de cómo se comportará ese medicamento en poblaciones generalmente no incluidas en los estudios clínicos requeridos para autorizar medicamentos como son los pacientes pediátricos o añosos. (69)

Tanto la FDA como la EMA (70) tienen guías para la utilización de estos modelos, lo que resulta en un crecimiento sostenido de solicitudes de autorización de medicamento con datos clínicos justificados y apoyados en estos modelos (advertencias y precauciones, uso en poblaciones especiales como embarazo, pediátricos, geriátricos, lactancia, falla hepática, etc.). El alcance de

este enfoque es bastante flexible y se pone énfasis en determinar y discutir las posibles incertidumbres o simplificaciones que se puedan hacer, y cómo afectan al proceso de toma de decisión. A su vez, son solicitados distintos requisitos de calificación o validación del modelo en función del impacto regulatorio. El impacto regulatorio se relaciona de forma directa con el riesgo al que se encuentra expuesto el paciente, en caso de que el modelo arroje como resultado una predicción errónea que provoque una decisión regulatoria equivocada. Todas las simulaciones que se utilicen para sustentar información clave contenida en las fichas técnicas de los medicamentos son consideradas de alto impacto, así como la utilización de estos modelos en lugar de estudios clínicos. (70)

Es preciso notar, que a nivel internacional esta herramienta no ha sido empleada para subrogar los estudios de bioequivalencia. (69) Una de las posibles causas para esto puede deberse a que en un contexto regulatorio, en el que todos los medicamentos han demostrado ser bioequivalentes y teniendo la capacidad instaurada para esto hace ya muchos años, subrogar el estudio *in vivo* por un modelo *in silico* supondría un riesgo de tomar una decisión equivocada y pocos beneficios. En el contexto regulatorio de Uruguay, esto no es así. Por esta razón, en el CE BIOBE⁴² (Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, Facultad de Química, UdelaR), se está trabajando activamente en el desarrollo de modelos para luego llevar adelante los estudios de bioequivalencia y determinar si la predicción del modelo fue adecuada, los resultados han sido alentadores.

Por otro lado, esto podría ser aplicado también en el desarrollo de innovaciones que generen medicamentos híbridos o innovadores tecnológicos. Los estudios y la información clínica para sustentar la autorización de comercialización de los mismos, puede ser generada mediante estos modelos.

Con el objetivo de mejorar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos utilizados en Uruguay, se plantean distintas estrategias teniendo en cuenta las posibilidades del contexto farmacéutico local estudiado, las mismas se resumen en la Figura 19.

⁴² CE BIOBE: Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, UdelaR (Facultad de Química – Facultad de Medicina) en convenio con la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE). El CE BIOBE es un centro universitario de investigación científica y formación de recursos humanos especializados que realiza ensayos clínicos en farmacocinética y biofarmacia. Su objetivo se encuentra orientado a generar conocimientos para elevar los estándares sanitarios del país y para promover la innovación a través de medicamentos eficaces y seguros. (71)

Estas estrategias dependerán de la condición de comercialización del medicamento. Es así, que para los medicamentos que se encuentran en comercialización se plantea como estrategia las predicciones *In silico* con el fin de realizar un *screening* para determinar cuáles podrían aceptarse como bioequivalentes y cuáles deberían retirarse del mercado. Sin bien la estrategia planteada para los medicamentos que se encuentran actualmente en plaza, consiste en realizar predicciones *in silico*, es preciso notar que deberá ser llevado adelante un análisis de riesgo caso a caso para determinar cuáles son los activos a los cuales se le aplicará este tipo de estrategia y para cuales el riesgo determina que sea necesario llevar adelante un estudio de bioequivalencia *In vivo* formal.

Por otro lado, cuando el medicamento no se encuentre en comercialización y se solicite el registro, las estrategias dependerán del riesgo sanitario. Así, tanto para los medicamentos cuyo riesgo sanitario sea alto e intermedio, los solicitantes deberán llevar adelante los estudios de bioequivalencia formales, mientras que para los de riesgo sanitario bajo se plantean distintas estrategias a largo, mediano y corto plazo. En el corto plazo es posible implementar requisitos respecto a la fórmula cuali-cuantitativa y correlaciones *In vitro-In vivo*, mientras que a mediano y largo plazo se deberían exigir los estudios de bioequivalencia con la finalidad de mejorar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos que circulan en plaza y orientarnos a la demostración universal de bioequivalencia, objetivo que de acuerdo a OMS, todos los Estados deberían perseguir.

A su vez, los rechazos (en caso de medicamentos no comercializados) y los retiros del mercado (para medicamentos en plaza) depurarían el mercado de medicamentos con una calidad biofarmacéutica deficiente, impactando de forma directa en la salud pública.

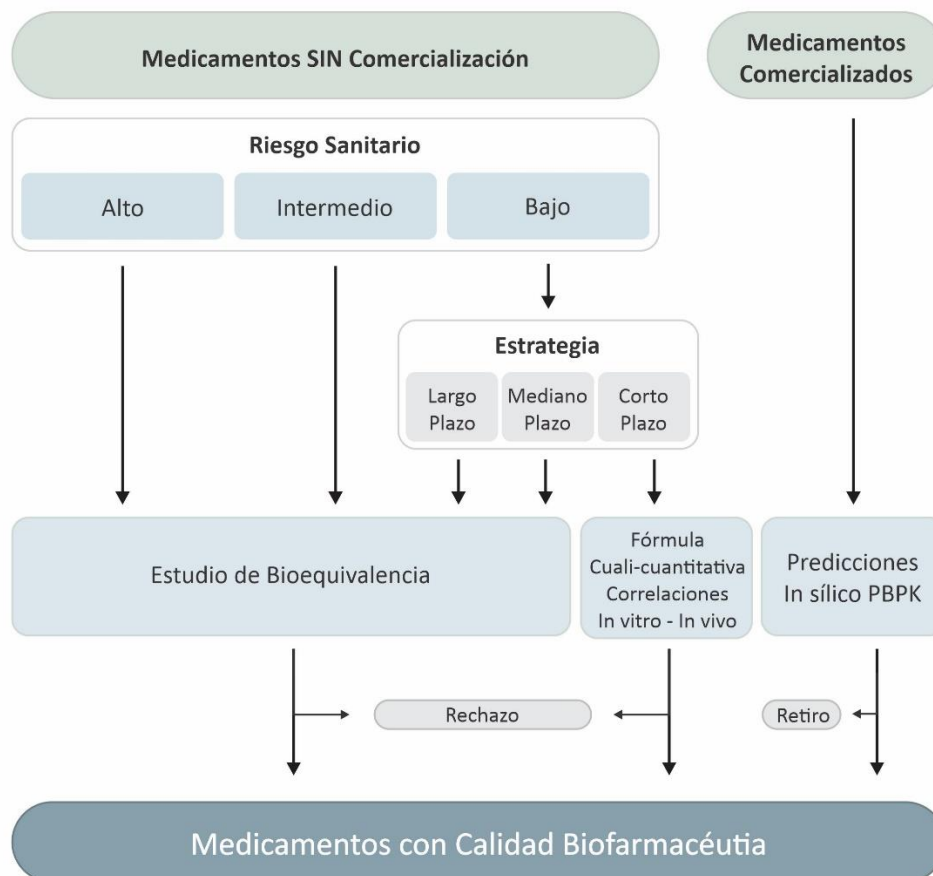


Figura 19. Estrategias orientadas a mejorar la calidad biofarmacéutica en Uruguay.

3- Productos dentro de una brecha regulatoria

Para solucionar esta problemática, Uruguay debería modificar la legislación para incluir los requisitos que a nivel internacional, son aceptados para no demostrar la equivalencia terapéutica. Para el caso de productos que deban sustentarse en estudios clínicos adicionales, definir mecanismos de *reliance* tal como se analizaron en el capítulo anterior y establecer pautas caso a caso para otorgar dichas autorizaciones basadas en evidencia científica de seguridad y eficacia.

Si bien por un lado es necesario mecanismos de cooperación y *reliance* entre autoridades para asegurar la puesta en el mercado de medicamentos de *calidad, seguridad y eficacia* con la mayor eficiencia posible, también es recomendable que la ARM tenga la capacidad técnica de realizar una evaluación “first in the world”, es decir, la evaluación completa de un medicamento innovador para la cual no se cuenta con evaluaciones previas realizadas por otras autoridades sanitarias.

Estándar alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).

Es necesario analizar y conocer en detalle los mecanismos de registro de otras autoridades sanitarias, no sólo a fin de realizar un correcto *reliance*, si no como información de entrada que impulse nuevas exigencias y requisitos. Sin embargo, la comparación punto a punto realizada para comparar la reglamentación contra el estándar de OPS/OMS, no se realizará en este caso, ya que al ser reglamentaciones excesivamente diferentes, en contextos regulatorios también muy dispares, las diferencias encontradas no podrían ser interpretadas cabalmente y por consiguiente, no agregaría valor al presente estudio. En esta sección se abordarán las diferencias que de alguna forma no están resueltas apropiadamente en la normativa uruguaya, o que caen en una brecha regulatoria, y que por lo tanto, no se encuentran sustentadas por reglamentaciones de alta vigilancia sanitaria. Los aspectos encontrados que pueden tener impacto en asegurar medicamentos de calidad se enumeran a continuación.

1- Modificaciones a datos de registro.

En el Decreto 324/99 se establece: “**Art. 11.** *El registro de un medicamento constituye un todo unitario. Cualquiera de los elementos que integran dicho registro no pueden variar sin haberse solicitado y obtenido la aprobación correspondiente. DE.CO.MEA.⁴³ determinará si la variación propuesta implica el trámite de nuevo registro.*”

Tradicionalmente, las modificaciones eran solicitadas e implementadas trascurridos 60 días sin respuesta de la autoridad debido a una interpretación equivocada de la normativa MERCOSUR⁴⁴. Esto determinaba la existencia de productos comercializados en el mercado que poseían numerosas modificaciones no evaluadas. En definitiva, existía por un lado las características de calidad demostradas y aprobadas en la autorización de registro, y por otro lado, las características de calidad reales del medicamento en el mercado, que incluía modificaciones ingresadas pero no evaluadas.

⁴³ DE.CO.MEA.: Dirección Control de Calidad de Medicamentos. En la actualidad corresponde al Departamento de Medicamentos de la División Evaluación Sanitaria y a la Comisión de Control de Calidad de Medicamentos (CCCM).

⁴⁴ MERCOSUR/GMC/RES N°54/96 internalizada en el Decreto 8/000, promulgada el 07/01/2000. Dicha reglamentación contiene un anexo (I) en el cual luce un cuadro que establece un plazo de 60 días para la evaluación de las modificaciones, sin embargo, el silencio de la administración se interpretaba como fictamente aprobado, cuando la normativa no lo expresaba de esta forma, por lo que dichas modificaciones no podían considerarse aprobadas.

En la actualidad, cualquier modificación debe ser evaluada y aprobada para luego ser implementada,⁴⁵ incluso las actualizaciones de prospecto en materia de seguridad. Se considera un enfoque adecuado, si la autoridad reguladora tuviera capacidad para evaluar dichas modificaciones en tiempo y forma. La realidad es que no tiene capacidad para esto y por lo tanto se evalúan cuando se ingresa el trámite de renovación o de lo contrario el laboratorio debe abonar un arancel extra por concepto de trámite urgente para que dicha modificación sea evaluada dentro de los 10 días (en los casos en que se deba implementar la modificación). A la vez, no se cuenta con mayor normativa respecto al tema que la mencionada anteriormente por lo que tampoco existen referencias o guías reconocidas por Uruguay que determinen que información se requerirá para sustentar los cambios (por ejemplo las guías SUPAC⁴⁶, de la FDA orientadas a la industria “*Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*”). De acuerdo a la lista de verificación publicada por el MSP, para ingresar una modificación se requerirá “Documentación específica según el tipo de modificación”. (72)

Uruguay no tiene documentos externos o accesibles para la industria, por lo que esto también aumenta la carga regulatoria ya que es probable que sea necesario solicitar información complementaria para la autorización de una modificación.

En este sentido, la normativa europea tiene en su legislación así como muchos otros países una clasificación de modificaciones orientadas a disminuir y/o reorganizar la carga regulatoria, basada en el riesgo para el paciente y que genera dinamismo para que la industria pueda realizar modificaciones sin desmejorar la *calidad, seguridad y eficacia* de los productos.

Las modificaciones en la normativa europea son clasificadas de la siguiente manera: (64)

- Tipo IA: Modificaciones de importancia menor; tienen un impacto mínimo, o ninguno, en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

⁴⁵ Se comunica a la industria en diciembre del 2017 este cambio, debido a que el cambio es reciente todavía existen en el mercado medicamentos con modificaciones implementadas que no se han evaluado aún.

⁴⁶ Muchas de estas guías internacionales por ejemplo SUPAC no podrían implementarse de forma completa ya que el estudio de la calidad biofarmacéutica no es un requisito para la mayoría de los productos.

- Tipo II: Modificaciones de importancia mayor; pueden tener repercusiones en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento y no son una extensión de línea⁴⁷.
- Tipo IB: Modificaciones menores que no son modificaciones de tipo IA ni de tipo II ni extensiones de línea, clasificación orientada principalmente a cubrir todo tipo de posibilidades y que no se generen brechas regulatorias. (64)

Para las modificaciones de importancia menor -tanto tipo IA como IB- se exige la notificación a la autoridad reguladora dentro de los 12 meses de implementada, la autoridad tiene 30 días para autorizar la modificación o de lo contrario se considera aprobada trascurrido este tiempo. Sin embargo, las modificaciones de importancia mayor tipo II deben ser solicitadas, la autoridad reguladora cuenta con 60 días para emitir el informe de evaluación y comunicar al titular el resultado de la evaluación, sin que puedan ser implementadas hasta que no se aprueban. Otra diferencia es que transcurridos los 60 días el no pronunciamiento de la autoridad se entiende que la solicitud fue desestimada.

En este sentido, Uruguay podría adoptar un enfoque similar, ya que, por ejemplo, las actualizaciones en materia de seguridad originadas de los estudios post-autorización de fase IV podrían ser notificadas e implementadas de inmediato; y sin embargo, los cambios de fabricante, cambios mayores en la fórmula, cambios en el material o sistema de cierre del envase, entre otros cambios mayores, deberían ser evaluadas y aprobadas dentro de un plazo razonable para incentivar a la industria a realizar mejoras. Además, se deberían fijar guías con la documentación que se requerirá para sustentar cada cambio ya sea propias o reconocer documentos internacionales como ya se ha mencionado anteriormente. Es de destacar que la adopción de dichas guías internacionales emitidas por agencias confiables no podría ser adoptada de forma completa, ya que toma en consideración el impacto en la calidad biofarmacéutica, atributo que en Uruguay es exigido para un grupo restringido de medicamentos.

En conclusión, se considera que, si bien no existe una brecha regulatoria ya que las modificaciones a datos de registro se encuentran contempladas en la normativa, la aprobación de cada modificación previo a su implementación independientemente de su impacto no es eficiente en relación con la carga regulatoria, ni se encuentra orientada a la mejora continua. Se justifica, a su vez, la inclusión de este tema en el capítulo de “Calidad” ya que las modificaciones a datos de registro realizadas por la industria local (modificación de fórmula, proceso de fabricación,

⁴⁷ Extensión de línea: la segunda y sucesivas solicitudes de autorización de otras formas farmacéuticas, vías de administración y/o dosis de un medicamento ya autorizado, así como aquellas modificaciones que requieran la presentación de una nueva solicitud de autorización. (64)

metodología analítica, etc.) son modificaciones cuyo impacto es en la calidad del producto final, son de importancia mayor y además no se encuentran evaluadas por otras agencias (como sucede muy frecuentemente con los productos importados) por lo que su riesgo es mayor.

2-Lanzamiento anticipado.

En el **Art.8** del decreto 324/99 se establece que:

“El estudio de evaluación deberá producirse en un plazo de 120 días corridos y perentorios. Vencido dicho término se considerará fictamente aprobado sólo en los siguientes casos:

- a) Cuando se trate de medicamentos que contengan materias primas activas ya contenidas en otros medicamentos registrados.*
 - b) Cuando se trate de medicamentos que contengan materias primas activas no contenidas en otros medicamentos ya registrados, pero cuenten con autorización de venta de la F.D.A. o de las autoridades sanitarias de los países integrantes de la Comunidad Económica Europea.*
- En los casos señalados a) y b), el interesado deberá acompañar con su solicitud la información pertinente que acredite los extremos invocados.”*

Esto quiere decir que es posible ingresar una solicitud de registro, y si el medicamento tiene un similar registrado tanto en Uruguay como en la FDA o EMA, transcurridos 120 días sin pronunciamiento de la autoridad sanitaria, el laboratorio puede comunicar el lanzamiento del producto al mercado bajo la responsabilidad del Director Técnico. Es decir, la legislación habilita el ingreso de un medicamento y su consumo por la población sin ninguna evaluación previa. Es claro que esto no supera ningún análisis de riesgo ya que se pone en riesgo la salud de la población al autorizar de forma ficta un producto con *calidad, seguridad y eficacia* desconocida. Tampoco se ha encontrado nada similar en las legislaciones consultadas para la redacción de esta tesis.

Teniendo en cuenta el impacto que puede generar esto se considera una brecha crítica en la legislación de Uruguay, artículo que debería ser derogado para garantizar la salud de los pacientes.

3-Otros hallazgos de Calidad:

En Europa se solicita un documento acreditativo de que el fabricante del medicamento ha verificado mediante auditorías el cumplimiento, por parte del fabricante del principio activo, de los principios y directrices de las BPF. Es decir, en el caso de principios activos es responsabilidad, tanto de la autoridad reguladora como del fabricante que va a utilizar esa materia prima activa, acreditar BPF, el primero a través de sus inspecciones, el segundo a través de auditorías propias.

(64) Uruguay se encuentra muy alejado de esta exigencia, como quedó de manifiesto durante la comparación frente a estándar OPS/OMS.

Por lo que respecta a la parte de calidad (química, farmacéutica y biofarmacéutica) del expediente de registro, queda establecido que son aplicables la totalidad de las monografías, incluidos los capítulos y monografías generales de la Farmacopea Europea. (64) En este sentido, Uruguay incorpora capítulos y monografías a las exigencias de evaluación y registro de los medicamentos de forma gradual. Al no estar el fabricante obligado a cumplir con la totalidad de la farmacopea (europea, USP) esto hace que la renovación cobre importancia para aumentar los requisitos de calidad trascurridos los cinco años ya que, de este modo, es posible solicitar nuevos ensayos o exigencias. En consecuencia no es conveniente el modelo europeo de autorización ilimitada luego de la primera renovación del medicamento.

También, la normativa europea define las BPF como *“la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados”*. (73) En Europa son obligatorias las BPF, independientemente de que los medicamentos sean vendidos dentro o fuera de la Unión Europea, de forma que existe un estándar único de calidad que deberá cumplir cualquier fabricante de medicamentos. Cumplir con las BPF es mandatorio y esto se traduce en una mayor calidad de los medicamentos que circulan en sus mercados. En el contexto farmacéutico actual, resulta clave el sistema actual de renovaciones y el análisis por la CCCM de los medicamentos que se comercializan en plaza de forma de incorporar nuevos requisitos o exigencias y teniendo la capacidad para detectar eventuales deficiencias de calidad.

Los requisitos para el cumplimiento de Buenas Prácticas se encuentran armonizados, publicados y actualizados a través de la Guía de Buenas Prácticas de la Comisión de Normas sobre medicamentos de la Unión Europea, volumen 4. Estas guías sirven de base para evaluar las solicitudes de autorización de fabricación y para las inspecciones que se llevan a cabo a los fabricantes de medicamentos. La guía se estructura en tres partes y se complementa con anexos. La parte I cubre los requisitos aplicables a la fabricación de medicamentos. En la parte II se encuentran las buenas prácticas de fabricación para sustancias activas utilizadas como material de partida. La parte III contiene documentos relacionados a las Buenas Prácticas con el objetivo de clarificar las expectativas regulatorias, entre ellos ICH Q9, Q10, Guías para el análisis de riesgo

en las buenas prácticas de fabricación de excipientes etc. La Guía de Buenas Prácticas se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la página web de la Comisión Europea.⁴⁸ (73)

Clasificación de los hallazgos

De acuerdo a la metodología planteada, se realizará un análisis de riesgo para ponderar y clasificar los hallazgos encontrados en el sistema regulatorio Uruguayo en Críticos, Necesarios e Informativos, teniendo en cuenta el número de prioridad del riesgo obtenido (RPN). Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Clasificación de Hallazgos	
Críticos (RPN 27-18)	Calidad según el Estándar OPS/OMS para las Américas Los hallazgos de calidad encontrados respecto al ingrediente farmacéutico activo, así como para el producto terminado, determinan la clasificación como crítico. Tanto la probabilidad del evento (en este caso un medicamento de mala calidad debido a que no es fabricado cumpliendo los requisitos), como la detectabilidad (nulo monitoreo de calidad en el mercado) como la severidad (impacto negativo en la salud del paciente) es alta (3,3,3) lo que genera un valor de RPN de 27.
	Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación Teniendo en cuenta que constituye un requisito básico para asegurar la calidad de los medicamentos y el impacto directo que puede tener en la salud de los pacientes, el análisis de riesgo es idéntico al punto anterior obteniendo un RPN de 27.
	Calidad Biofarmacéutica Teniendo en cuenta que la probabilidad de ocurrencia del evento (en este caso un medicamento cuya biodisponibilidad se aparte del rango establecido) es alta, debido al alcance restringido de la normativa, a su vez, la detectabilidad es nula (el paciente no es capaz de detectarlo antes de su utilización) y la severidad (falla terapéutica o toxicidad) es alta, esto genera un RPN de 27.
	Estándar de alta vigilancia sanitaria (EMA) Lanzamiento anticipado. Teniendo en cuenta que no se realiza ningún tipo de evaluación de calidad previo al ingreso del medicamento en el mercado, la probabilidad del evento (en este caso la puesta en el mercado de un producto de mala calidad) es alta, la detectabilidad es media, porque si bien es mandatorio el análisis luego del lanzamiento, el producto ya se encuentra comercializado y a su vez se cuenta con 18 meses para efectuar éste análisis. La consecuencia o severidad es alta, lo que arroja un valor de RPN de 18.
Necesario (RPN 17-8)	Análisis de calidad de medicamentos durante el ciclo de vida del producto. Este hallazgo se clasifica como necesario porque si bien la probabilidad del evento (en este caso un análisis en el que se detecta no cumplimiento de los requisitos de calidad aprobadas en el registro) es bajo (1) tanto a la detectabilidad nula

⁴⁸ web de la Comisión Europea: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

	como las consecuencias (severidad) se le adjudica un valor de 3 obteniendo un valor de RPN de 9.
Informativo (RPN 7-1)	<p>Estándar de alta vigilancia sanitaria (EMA) Modificaciones a datos de registro.</p> <p>En este caso la probabilidad de ocurrencia del evento (modificaciones en productos comercializados sin el sustento científico apropiado) es media (2), si bien en la actualidad deben evaluarse todas las modificaciones antes de su implementación, este requisito es reciente pudiendo existir en el mercado medicamentos en esta situación. La detectabilidad es nula (3) ya que dichas modificaciones serían detectadas en un análisis aleatorio del mercado. La severidad es baja (1) ya que en el contexto actual, la consecuencia de no tener una clasificación de modificaciones para disminuir la carga regulatoria no impulsa la mejora continua, sin embargo, la exigencia de aprobación previa se encuentra orientada a proteger la salud de los pacientes. El valor de RPN obtenido para este hallazgo es de 6.</p>

Tabla 6. Clasificación de hallazgos mediante análisis de riesgo.

Como resultado del estudio realizado se detectaron varios hallazgos críticos, uno necesario y uno informativo. Los hallazgos relacionados a los requisitos de registro tanto del ingrediente farmacéutico activo, producto terminado, calidad bifarmacéutica, lanzamiento anticipado, junto con la exigencia de las buenas prácticas de fabricación, son los problemas que se deberían abordar en el corto plazo con el fin primordial de proteger la salud de la población ya que pueden afectar la calidad de los medicamentos de forma crítica.

Conclusiones generales de Calidad.

Como se ha comentado en la introducción, el proceso de registro y evaluación de medicamentos abarca muchas actividades orientadas a la calidad, y a su vez, debería garantizar que sólo los medicamentos que alcanzan cierto nivel de calidad alcancen el mercado. Durante esta tesis se ha estudiado el nivel de calidad exigido para la puesta en el mercado de un medicamento a través de un enfoque escalonado, las principales conclusiones del capítulo son las siguientes.

En relación a la calidad de acuerdo al estándar OPS/OMS, la documentación legal exigida para el registro de medicamentos, a saber CLV y certificado de BPF, debe ser soportada por mecanismos de *reliance* formales que aporten información técnica de calidad que soporte la decisión regulatoria tomada. El *reliance* es la herramienta recomendada para elevar el nivel mínimo de calidad, ya que permite destinar recursos para una evaluación del dossier de registro mucho más exhaustiva como la que se requiere cuando el medicamento no cuenta con evaluaciones de autoridades de alta vigilancia sanitaria. Por otro lado, se halló que existen brechas importantes

respecto a los requisitos exigidos del principio activo y producto terminado que pueden impactar de forma crítica la calidad de los medicamentos comercializados. Se destaca particularmente la variabilidad en la calidad de la materia prima que puede producirse al no solicitar, entre otras cosas, certificado de cumplimiento de BPF, validación de procesos o validación de la metodología analítica. Por otro lado, con respecto al producto terminado, se destaca la no exigencia de presentar datos relativos al desarrollo del medicamento, ni la validación de procesos, poniendo poco énfasis en conocer el producto y las variables que lo modifican. Para este hallazgo se recomienda eliminar las brechas técnicas y solicitar dicha información durante el proceso de registro ya que son esenciales para asegurar la calidad de forma consistente (además de favorecer la convergencia y armonización). Asimismo, se debería modificar la reglamentación permitiendo un enfoque utilizando el abordaje de “Calidad por Diseño” en el que; aumente el conocimiento sobre el producto, la calidad del producto sea construida desde el inicio de su diseño, posibilitando un enfoque regulatorio flexible respecto a las modificaciones post-autorización e impulsando decisiones regulatorias basadas en un análisis de riesgo. A su vez, a través de este enfoque es posible definir un espacio de diseño biofarmacéutico con especificaciones biorelevantes; el cual a su vez permita cierta movilidad demostrando que la calidad biofarmacéutica del producto permanece asegurada. Es importante por otro lado, que se encuentre reflejado en la normativa, que la calidad de los medicamentos no puede ser analizada si no que se debe construir en el producto.

En cuanto a los hallazgos que debido a su importancia fueron considerados de forma individual se destaca las siguientes conclusiones:

1- Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura;

Durante el desarrollo de la tesis se obtuvo como resultado que un 47% de los laboratorios fabrican en Uruguay sin contar con certificado de BPF. Teniendo en cuenta al gran impacto que esto puede tener en la calidad de los medicamentos que se comercializan, se sugiere establecer un plazo de adecuación a los requisitos de las BPF no superior a tres años, transcurrido el cual no se podrá comercializar medicamentos que no hayan sido fabricados de acuerdo a las exigencias de BPF. Este requisito debería priorizarse frente a otros hallazgos ya que su cumplimiento es básico y es condición necesaria para implementar otros requisitos de calidad como los estudios de bioequivalencia. A su vez, debería incluirse en la normativa la solicitud de cumplimiento de BPF para los proveedores de materia prima activa, una vez alcanzado este requisito mínimo, es conveniente extender el alcance a excipientes. Tanto para el cumplimiento de BPF de medicamentos importados como para el cumplimiento de BPF de proveedores de materia prima

activa se sugiere utilizar de forma eficiente los mecanismos de *reliance* formales de forma de obtener el mayor nivel de garantías de calidad sin generar mayor carga regulatoria. Por otro lado, se debería considerar las inspecciones en el extranjero cuando no exista un mecanismo de *reliance* confiable. Se recomienda además utilizar el análisis de riesgo para determinar tanto la frecuencia de las inspecciones como el alcance.

2- Análisis de calidad de medicamentos durante el ciclo de vida del producto;

Los datos presentados muestran que no se realiza el control de calidad planificado para los productos que ya se encuentran en el mercado. Lo que determina que, actualmente, se asegura la calidad inicial del medicamento, pero no durante el ciclo de vida de éste. Esto sumado a que los medicamentos pueden haber sufrido numerosos cambios post-autorización y, no existiendo un límite de modificaciones permitidas, el medicamento puede cambiar tanto que resulte en un medicamento diferente para el cuál no se ha controlado su calidad a través de un análisis llevado a cabo por el laboratorio oficial (CCCM). Por otro lado, tener un laboratorio oficial de las características de la CCCM es una gran fortaleza y otorgando mayores recursos para aumentar su capacidad y permitir el análisis químico de muestras planificadas, se podría monitorear la calidad de los medicamentos que circulan en el mercado.

3- Calidad Biofarmacéutica.

Los resultados arrojaron que la legislación de Uruguay en relación a la bioequivalencia e intercambiabilidad posee convergencia en relación a los requisitos técnicos exigidos, a nivel regional e internacional. Los resultados mostraron que la normativa se ha implementado muy poco y tiene un alcance demasiado restringido encontrándose únicamente 23 productos que han demostrado ser bioequivalentes. Esto, tiene como resultado, que las consecuencias de exigir bioequivalencia (como criterio de calidad para depurar el mercado de medicamentos de una calidad inferior) cuyo impacto directo en la eficacia y seguridad de los medicamentos, no es alcanzada.

Para aumentar el alcance de la normativa que permita conocer la calidad biofarmacéutica de los medicamentos se plantearon las siguientes estrategias: -permitir la evaluación de estudios de bioequivalencia en el que el activo queda por fuera del alcance de la normativa de Uruguay generando así un incentivo que fomenta la calidad -Establecer metas a corto y mediano plazo en la demostración de bioequivalencia de los productos multifuente, a través de un cronograma público de incorporación de activos basado en un análisis de riesgo y teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo de cada medicamento en Uruguay. Dicho cronograma debería

incorporar, al menos: Todos los medicamentos de estrecho margen terapéutico, antibióticos y medicamentos de riesgo sanitario “intermedio” (riesgo sanitario nivel 2).

Cuando no sea posible exigir estudios de bioequivalencia para activos de “bajo riesgo sanitario” y en cuyo caso la alternativa planteada es la calidad biofarmacéutica desconocida, es recomendable exigir y evaluar que las formulaciones sean cualitativamente iguales y cuantitativamente muy similares (dentro de lo permitido para modificaciones menores post-autorización) a la referencia, lo que permitiría poder anticipar problemas graves de bioinequivalencia. Otra alternativa consiste en solicitar comparación de perfiles de disolución *In vitro*.

Por último, es posible realizar predicciones *in-sillico* para los medicamentos ya comercializados en Uruguay, siendo ésta, la estrategia más importante, teniendo en cuenta el impacto y alcance que puede tener en la salud de la población. Esta estrategia consiste en la aplicación de los modelos PBPK para subrogar los estudios de bioequivalencia. Sin embargo, esta herramienta tiene un alcance muchísimo mayor y permite generar información respecto a interacciones fármaco-fármaco e información de cómo se comportará ese medicamento en poblaciones especiales. Esta herramienta es útil para generar la información científica necesaria para la autorización de comercialización de innovaciones que generen medicamentos híbridos o innovadores tecnológicos.

Por otro lado, se detectaron productos que caen dentro de una brecha regulatoria ya que la normativa en Uruguay, no contempla las condiciones estipuladas a nivel internacional, para no demostrar bioequivalencia. En este sentido se recomienda modificar la legislación para incluir estos requisitos y establecer pautas caso a caso para otorgar dichas autorizaciones basadas en evidencia científica de seguridad y eficacia.

Por último, independientemente de las posibilidades de establecer mecanismos de *reliance* exitosos es recomendable que la ARM tenga la capacidad técnica de realizar una evaluación “first in the world”, es decir, la evaluación completa de un medicamento innovador para la cual no se cuenta con evaluaciones previas realizadas por otras autoridades sanitarias.

Teniendo en cuenta los resultados alcanzados durante el desarrollo de la presente tesis respecto a los requisitos de calidad de los medicamentos comercializados en Uruguay, resulta primordial implementar algunas de las estrategias planteadas, que ayuden a mitigar los riesgos identificados, así como aumentar la convergencia con los requisitos internacionalmente solicitados y aceptados.

El objetivo y resultado que se persigue con esto, es proteger la salud pública al permitir el acceso a medicamentos con un estándar elevado y único de Calidad.

Capítulo 3. Seguridad y Eficacia

Históricamente el desarrollo de la ciencia reguladora ha sido impulsado por catástrofes de salud pública. Si bien los fabricantes siempre fueron responsables por sus productos, no fue antes que los cambios regulatorios obligaran a demostrar la seguridad y eficacia que se comienzan a realizar los estudios con este objetivo.

La primera regulación aprobada en EEUU orientada al control de los medicamentos fue la “Pure Food and Drugs Act” aprobada en 1906. Dicha Ley, prohibía alimentos, bebidas, y medicamentos adulterados o mal etiquetados, sin embargo, no requería que se enviara ningún tipo de información a la FDA antes de la comercialización de un medicamento. A su vez, el Estado era quien debía demostrar que el medicamento no servía para la indicación propuesta. Además, para responsabilizar al laboratorio por fraude el Estado debía demostrar que el fabricante sabía que su producto era ineficaz o tóxico y que por lo tanto había sido su intención cometer fraude. (74)

Esto determinó que el Estado perdiera los juicios por fraude contra los fabricantes, lo que motivó la presentación de un proyecto de ley en el Senado de los Estados Unidos en 1933 para revisar y modificar la Ley. Este proyecto quedó detenido en el Congreso, hasta que en 1938 la muerte de más de 100 niños intoxicados por un jarabe de sulfonamida⁴⁹ que contenía dietilenglicol como excipiente para solubilizar la droga, propició la aprobación del proyecto de forma inmediata.

Es entonces que, a partir de esta primera catástrofe. La FDA comienza a exigir estudios de toxicidad y seguridad como requisito antes de la puesta en el mercado de un medicamento. (61) Esta modificación de la legislación llevada a cabo por la FDA generó un ambiente regulatorio mucho más restrictivo que el exigido en el resto del mundo, lo que llevó a no aprobar la solicitud de registro de la talidomida, a pesar de las presiones ejercidas por la industria, y así evitar lo que sería la segunda catástrofe.

En 1961 se detecta en Europa una epidemia de una malformación congénita extremadamente rara (focomelia) atribuida al uso de la talidomida⁵⁰ como hipnótico/sedante utilizada en el embarazo para el tratamiento de las náuseas a la que se le atribuía mejor perfil de seguridad que

⁴⁹ Sulfanilamide Disaster FDA Consumer magazine June 1981 Issue By Carol Ballentine Taste of Raspberries, Taste of Death: The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident.
<https://www.fda.gov/media/110479/download>

⁵⁰ Frances Oldham Kelsey: Medical reviewer famous for averting a public health tragedy
<https://www.fda.gov/about-fda/virtual-exhibits-fda-history>

los barbitúricos. (75) Esto generó un punto de quiebre a nivel internacional y provocó que todas las agencias comenzaran a implementar de forma sistemática estudios de toxicidad. En 1962 la FDA modifica su legislación y comienza a exigir para la puesta en el mercado de un medicamento la demostración de eficacia a través de estudios clínicos y al mismo tiempo eleva las exigencias de los estudios de toxicidad ya requeridos. (61)

Es claro, entonces, el impacto directo que los requisitos regulatorios o la ciencia reguladora tienen en la salud de la población.

De acuerdo con OMS, 2013 (4) la Seguridad es definida como una medida inversa al riesgo, dependiendo del perfil de efectos adversos que presente el medicamento. Estos efectos adversos son evaluados mediante estudios clínicos controlados (ECC), estudios de casos y controles, estudios de cohorte, programas de farmacovigilancia, notificación de casos y notificación de series de casos. Por otro lado, la Eficacia es definida como el grado en que el medicamento produce un resultado terapéutico beneficioso medido, en el contexto del ensayo clínico controlado.

Ahora bien, para entender las implicancias de la seguridad y eficacia es preciso analizar cuál es la información con la que se cuenta para evaluar el medicamento en el momento de su autorización, y que información se genera luego de que el medicamento es puesto en el mercado.

Seguridad y eficacia de medicamentos antes de la puesta en el mercado.

El descubrimiento de nuevos fármacos, en la actualidad, es planificado y programado, se selecciona una población y una patología de interés, enfocándose la industria principalmente en las patologías de alta prevalencia en el mundo desarrollado. Para dicha patología se investigan blancos moleculares (enzimas, receptores, genes) que frenen o reviertan su desarrollo y se generan una cantidad enorme de moléculas o entidades dirigidas a este blanco o “*target*” identificado. Este proceso constituye la etapa de investigación básica. (76) Se estima que por cada 10.000 moléculas en la etapa de investigación básica sólo 250 entrarán en la siguiente etapa de investigación preclínica. (37)

1-) Estudios preclínicos o fase 0:

Una vez seleccionadas las estructuras con mayor afinidad por el blanco o *target* se optimizan logrando mayor selectividad y potencia. El objetivo de los estudios preclínicos es obtener evidencia de la actividad farmacológica (eficacia), la tolerabilidad o seguridad y definir la especificidad del efecto. (76) Se realizan estudios en animales de experimentación (*in vivo*) y en modelos de laboratorio (*in vitro*). Los estudios más importantes en la fase preclínica son los de

toxicidad animal, en los cuáles se experimenta en animales sanos utilizándose dos especies para los medicamentos de síntesis (una de roedores y otra de no roedores) y en el caso de medicamentos biotecnológicos se utilizan especies en los que sean farmacológicamente activos. El objetivo de los estudios de toxicidad animal (aguda, subaguda y crónica) es establecer el perfil de efectos adversos y cuál es el órgano o sistema más afectado en la especie estudiada. Se realizan a su vez, estudios de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis. Sin embargo, la extrapolación de resultados en animales a humanos es muy variable y poco reproducible no pudiéndose en algunos casos predecir la toxicidad en humanos. (76)

Se estudia cómo se va a distribuir, metabolizar y eliminar el medicamento en el organismo y la relación entre el efecto y la concentración plasmática *in vivo*. Se realizan estudios químicos y farmacéuticos sobre el compuesto para conocer su estabilidad o pureza, pruebas de fabricación para determinar si será posible fabricarlo a gran escala, y estudios de formulación para su administración adecuada. (76) Se estima que por cada 250 compuestos que entran en la fase preclínica, sólo 5 entrarán en la siguiente etapa de investigación clínica. (37)

2-) Ensayos clínicos:

Los ensayos clínicos son necesarios para conocer si se consigue realmente eficacia en el tratamiento con un perfil aceptable de reacciones adversas. (37)

Antes de la primera administración en seres humanos el laboratorio titular debe presentar a la agencia reguladora de medicamentos (ARM) todos los datos obtenidos en la etapa preclínica, tanto *in vitro* como *in vivo*, y una vez aprobados dichos estudios el laboratorio es autorizado a pasar a la fase clínica. Tradicionalmente la fase clínica se divide en cuatro, siendo las fases I a III antes de que el medicamento sea autorizado y por lo tanto antes de que se encuentre en el mercado y la fase IV es llevada a cabo luego de que el producto es lanzado al mercado y comienza a tener un uso extendido en la población. (76)

a-) Fase I: “Seguridad y farmacocinética”

Durante la fase I se administra a voluntarios sanos (para minimizar las variaciones fisiológicas de los pacientes) una única dosis o dosis múltiples del fármaco con el objetivo de investigar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia (cuando esta última sea posible). (76) Dichos estudios se realizan en un número pequeño de voluntarios (entre 20 y 100) (37) y los mismos se encuentran hospitalizados con una supervisión intensiva. En los casos en los que el fármaco tenga la potencialidad de causar una toxicidad considerable (por ejemplo, antineoplásicos) no resulta ético la investigación en voluntarios sanos y se realizará por consiguiente en pacientes. Debido al

escaso número de personas estudiadas es posible detectar únicamente efectos adversos con prevalencia frecuente. (76)

b-) Fase II: “Exploratoria de eficacia”

Durante la fase II es investigado en un número muy reducido de pacientes la eficacia del medicamento para una indicación y patología determinada, la seguridad del medicamento continúa siendo evaluada, aunque con las mismas restricciones respecto al escaso número de personas en estudio que en la fase I. Se determinan los rangos de dosis apropiados, el régimen de administración y la duración del tratamiento que serán utilizados en los estudios ampliados de fase III. (76)

c-) Fase III: “Confirmatorio de eficacia”

Se realizan en un número importante de pacientes (varios miles) y su objetivo principal es obtener evidencia definitiva sobre su eficacia y seguridad estableciendo una relación beneficio/riesgo positiva antes de la puesta en el mercado del medicamento.

Los pacientes son distribuidos en grupos, algunos son tratados con el nuevo medicamento y otro grupo es tratado con un tratamiento alternativo o con placebo. (37) Es de destacar en este punto, que las autoridades reguladoras no exigen la comparación con medicamentos ya disponibles. Por lo que, el posicionamiento del fármaco frente a las demás alternativas deberá establecerse una vez comercializado.

Si bien los estudios clínicos pueden tener distintos diseños, el “gold standard” o paradigma de la investigación clínica en medicamentos, es el diseño controlado, doble ciego y aleatorizado (ECA), dichos estudios duran entre 1 y 4 años y constituyen la base del procedimiento para la autorización de medicamentos. (76)

3-) Autorización de comercialización:

La autorización de comercialización es un requisito para la puesta en el mercado de un medicamento tanto en Uruguay como en cualquier país en el que se desarrollen funciones mínimas de regulación de medicamentos. La autorización de comercialización se concede en base a criterios científicos sobre la *calidad, seguridad y eficacia* del medicamento pero es necesario analizar cuál es el alcance que tiene dicha autorización.

Estos tres criterios permiten evaluar la relación entre los beneficios y los riesgos del medicamento para las indicaciones con las cuáles es aprobado. (37) Los criterios de *calidad, seguridad y eficacia* pueden no ser comparadas con relación a otros fármacos por lo que, a los efectos de registro y

autorización de comercialización, es posible que se autorice un medicamento que sea menos eficaz o menos seguro que los ya existentes. Esto ha favorecido el surgimiento de los medicamentos “*me too*” que salen al mercado para competir comercialmente pero que son muy poco innovadores y no agregan valor terapéutico (77). En virtud de esto, existen ARM que elaboran y publican sus propios informes de posicionamiento terapéutico⁵¹ (78) como, por ejemplo, la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS).

Luego de la autorización, el medicamento queda sometido a una supervisión constante en materia de seguridad y nuevos usos. Cualquier cambio que se quiera introducir en un medicamento una vez autorizado tiene que ser evaluado siguiendo el mismo procedimiento de su autorización original. (76)

Seguridad y eficacia de medicamentos durante su comercialización.

d-) Fase IV:

Los estudios clínicos aleatorizados (ECA) constituyen el paradigma actual y el “gold standard” para la autorización de medicamentos por todas las ARM a nivel internacional, ubicándose en la cima de la pirámide de la evidencia científica. (76)

Sin embargo, el mayor inconveniente de los ECA es su limitada validez externa, es decir, la posibilidad de generalizar los resultados de dichos estudios a la población. Algunos de los motivos por los que los ECA tienen poca validez externa son; corta duración del estudio (efectos adversos como el cáncer pueden no ser detectados en estudios de corta duración), comportamiento de los participantes (tanto pacientes como médicos) puede ser diferente que en la práctica habitual, escaso número de pacientes (imposibilidad de detectar efectos adversos de baja frecuencia) seleccionados mediante estrictos criterios de exclusión (por edad, sexo, patología) no realmente representativos de la población real (pacientes añosos, embarazadas y niños pueden no estar representados), no hay tratamientos concomitantes, monitoreo y control exhaustivo de los participantes. (76)

⁵¹ “El posicionamiento terapéutico es la toma de decisiones sobre qué lugar debe ocupar el medicamento dentro del esquema terapéutico para un problema de salud específico.” Busca impulsar y facilitar la utilización de aquellos medicamentos que han demostrado mayor evidencia científica y mayores beneficios. Para posicionar un medicamento respecto al resto de las alternativas terapéuticas, se utilizan criterios primarios, como seguridad y eficacia con el objetivo de definir su relación beneficio/riesgo y si no se constatan diferencias en esta relación, se acude a los criterios secundarios, como coste y conveniencia. (79)

Es por este motivo, que se requerirán estudios post-autorización, como los de fase IV, con el objetivo de establecer, en el escenario clínico, el valor terapéutico real del medicamento, detectar la aparición de nuevas reacciones adversas y/o confirmar la frecuencia de las ya conocidas. (76)

Como ya se ha mencionado, los criterios que tienen las agencias regulatorias para autorizar un medicamento son *calidad, seguridad y eficacia*. Y a su vez, los criterios de seguridad y eficacia se encuentran vinculados ya que es necesario que la relación beneficio/riesgo del medicamento sea positiva. La particularidad de los criterios de Seguridad y Eficacia, que sustentan la relación beneficio/riesgo, es que no son estáticos. Luego de la autorización pueden aparecer efectos adversos nuevos o los ya conocidos pueden registrarse con una severidad o frecuencia que altere de forma sustancial la relación beneficio/riesgo que sustentó la autorización de comercialización y, por lo tanto, el medicamento deba ser retirado o se deban adoptar otras medidas. (76)

La Seguridad y la Eficacia de un medicamento constituyen criterios de evaluación y autorización de comercialización y se examina como parte del proceso de registro. De acuerdo con el documento “Cómo desarrollar y aplicar una política Farmacéutica Nacional” de la OPS/OMS, 2002 (47) las actividades o requisitos mínimos que se deberían cumplir para tener en el mercado medicamentos seguros y eficaces son los siguientes:

Seguridad: farmacovigilancia

1- Vigilancia de reacciones adversas

2-Sistema de alerta y retirada

Eficacia: resultados clínicos

1- Examen y autorización de medicamentos mediante estudios clínicos.

2-Autorización de estudios clínicos

A continuación, se abordarán cada uno de estos puntos, utilizando el enfoque en niveles utilizado para el capítulo de Calidad. Se comenzará por la comparación contra el estándar de OPS/OMS, luego se analizarán los hallazgos individuales y por último se evaluará el estándar más alto de exigencia de una reglamentación farmacéutica. Se realizará una clasificación final de los hallazgos detectados y se expondrán conclusiones generales relacionadas al capítulo de “Seguridad y Eficacia”.

Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas.

Para el análisis de la legislación farmacéutica se tomaron como base los requisitos establecidos en los documentos técnicos N° 10 “Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas” publicado en 2013 por la Red Panamericana de Armonización Farmacéutica (RedPARF) OPS/OMS.

(4) Este documento establece únicamente lineamientos, y fue redactado teniendo en cuenta el contexto de los países de América Latina, por lo que para el marco teórico de la presente tesis se considera el mínimo con el cual toda legislación debe cumplir.

En el presente capítulo se analizarán los módulos relativos a la Seguridad y Eficacia que corresponden a los módulos 3 y 4 incluyendo el requisito relativo al nombre comercial del Módulo 1 (Información administrativa y legal) ya que tiene consecuencias en la Seguridad de los medicamentos.

A-) Datos, Análisis y Discusión.

En la tabla siguiente se organizan en la primera columna, los requisitos definidos en los módulos de los documentos mencionados anteriormente (N° 10 “Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas”), en la segunda la exigencia de OMS y en la última se presentan los requisitos de Uruguay de acuerdo con la normativa vigente.

Requisito	Exigencia OMS	Exigencia Uruguay
Módulo 1: Información administrativa y legal		
Nombre comercial	El nombre no puede sugerir indicación terapéutica o inducir al consumo.	Si bien se encuentra establecido en el decreto 324/99. “Denominación del medicamento. Las denominaciones solo admitirán nombres de fantasía no permitiéndose aquellos vinculados a propiedades terapéuticas ni las afecciones a cuyo empleo se destina, excepción hecha de sueros y vacunas.”, no se exige. (80) Este aspecto será retomado en el capítulo final “Nueva Legislación Farmacéutica” ya que dicha exigencia se eliminó en concordancia con la práctica, pero sin considerar las recomendaciones de la OMS en este aspecto.
Módulo 3: Informes no clínicos		
Principios activos nuevos.	Es necesarios presentar estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y de toxicología. En relación a la	En Uruguay se solicitan estudios preclínicos, bases farmacológicas del efecto terapéutico previsto, estudios

	<p>toxicología general se deberá presentar los siguientes datos: diseño del estudio y justificación del modelo animal, datos completos de la especie animal utilizada, dosis, vía de administración, duración de los estudios y grupo control, parámetros monitoreados, tolerancia local. Por otro lado, en relación a la toxicología especial se deberá presentar información sobre estudios inmunológicos, toxicidad en poblaciones especiales, genotoxicidad y carcinogenicidad, en caso que corresponda, y estudios de toxicidad reproductiva.</p>	<p>farmacocinéticos y toxicológicos <u>únicamente</u> cuando el producto NO tiene un similar registrado en Uruguay o NO tiene certificado de autorización de venta de FDA o CEE. (42) Cuando el medicamento tenga un similar en plaza o se encuentre autorizado por la FDA o por agencias pertenecientes a la CEE se solicita únicamente las bases farmacológicas actualizadas, es decir la ficha técnica actualizada. (42)</p>
<p>Nuevas asociaciones de activos.</p>	<p>Deben solicitarse estudios farmacodinámicos.</p>	<p>No existen exigencias en la legislación específicamente para los medicamentos con asociaciones de principios activos ya conocidos. (42)</p>
<p>Nuevos excipientes</p>	<p>Deben solicitarse estudios toxicológicos del nuevo excipiente.</p>	<p>No existen exigencias en la legislación específicamente para medicamentos cuya formulación contenga un excipiente nuevo. (42)</p>
<p>Módulo 4: Informes clínicos</p>		
<p>Principios activos nuevos.</p>	<p>Es necesario contar con un resumen de los estudios clínicos realizados que deberán contener estudios de fase I, estudios de fase II, estudios de fase III y protocolo de estudio de fase IV, o en caso de corresponder, los resultados de los estudios de fase IV ya realizados. Cuando proceda, según la indicación del medicamento, podrán ser solicitados estudios en poblaciones especiales.</p>	<p>En Uruguay se solicita estudios clínicos únicamente cuando el producto NO tiene un similar registrado en Uruguay o NO tiene certificado de autorización de venta de FDA o CEE. Por otro lado, no se especifica el alcance (fase I, II, III y IV) ni sus requisitos. (42)</p>
<p>Principios activos ya conocidos o registrados.</p>	<p>Son necesarios estudios clínicos cuando el medicamento sea una asociación de activos ya conocidos o cuando el activo sea una sal, éster, isómero, complejo o derivado o se encuentre en una forma farmacéutica o vía de administración que no se ajuste al rango posológico</p>	<p>No existen exigencias en la legislación específicamente para estos casos. (42)</p>

	evaluado mediante estudios clínicos previos y por lo tanto NO constituyan una alternativa farmacéutica.	
--	---	--

Tabla 7. Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas.

B-) Conclusiones:

Teniendo en cuenta el marco normativo de Uruguay, no existen exigencias en la legislación para situaciones específicas como nuevas asociaciones, nuevos excipientes o para principios activos ya conocidos con modificaciones (pero que no constituyan una alternativa farmacéutica). Sin embargo, esto no quiere decir que, en la práctica actual, no se tomen los lineamientos técnicos que establece la OMS. Pero en ausencia de normativa con los requisitos definidos, se genera una brecha regulatoria que puede originar o haber originado la autorización de medicamentos sin los estudios pre-clínicos o clínicos pertinentes y que los mismos se encuentren en comercialización.

Con el objetivo de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos, es necesario modificar la normativa de forma de contemplar este tipo de situaciones e impulsar la armonización de los requisitos exigidos en Uruguay con las exigencias internacionales, para asegurar que todos los medicamentos sean autorizados bajo los mismos requisitos de seguridad y eficacia.

Por una parte es necesario utilizar e impulsar mecanismos de *reliance* de forma de no duplicar evaluaciones ya realizadas por las autoridades confiables designadas. Y, por otra parte, es necesario contar con recursos humanos con capacidad para evaluar un medicamento “first in the world” para permitir pequeñas innovaciones que puedan tener un mejor perfil de seguridad y eficacia o la evaluación de nuevas moléculas que respondan a las necesidades sanitarias del contexto local.

Hallazgos relacionados a Seguridad y Eficacia considerados de forma individual

En el desarrollo de esta sección se abordarán las variables relacionadas a la “Seguridad y Eficacia”.

Las variables que dan origen a los hallazgos se enumeran a continuación:

- 1- Farmacovigilancia;
- 2- Autorización de estudios clínicos.

A su vez, cada hallazgo contará con dos secciones, parte A) Datos, Análisis y Discusión y parte B) Conclusiones.

Farmacovigilancia

Resulta incuestionable que los medicamentos modernos han supuesto un avance enorme en el estado de salud de la población. Sin embargo, las reacciones adversas a medicamentos son frecuentes, y a menudo prevenibles, causando enfermedad, discapacidad, consultas médicas, ingresos hospitalarios o incluso la muerte. Se estima que en algunos países las reacciones adversas representan entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad. (7) Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos debido a una relación beneficio/riesgo desfavorable que no fue detectada cuando se registró y autorizó la comercialización del medicamento. Es por esto, que la vigilancia de la seguridad y eficacia de los medicamentos debe ser una prioridad en salud pública, la cual está cobrando cada vez mayor relevancia. (7)

Como ya se ha comentado, el registro y la autorización de comercialización de un medicamento otorgada por la ARM no garantiza que la relación beneficio/riesgo sea definitiva y, por lo tanto, es necesario controlar de forma activa la seguridad y eficacia de los mismos en condiciones reales de uso. Se requerirá en especial, más información del uso del medicamento en grupos de población específicos (como niños, embarazadas y ancianos), tras un largo tiempo de utilización y en combinación con otros fármacos.

Con el objetivo de prevenir o reducir cualquier efecto nocivo que pueda tener el medicamento en el paciente y en la salud pública, es necesario que los Estados, posean mecanismos para evaluar y controlar dichos efectos, y esto supone contar con un sistema de farmacovigilancia confiable. (7)

La Farmacovigilancia es definida por la OMS como *“la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.”* (7)

Es decir, la farmacovigilancia es la herramienta que permite estudiar la seguridad del medicamento durante su comercialización. Los objetivos finales de la farmacovigilancia son (76):

- 1- Uso racional y seguro de los medicamentos;
- 2- Evaluación y comunicación de la relación beneficios/riesgos de los medicamentos comercializados;
- 3- Promover la educación en materia de farmacovigilancia e informar a los pacientes.

Los objetivos finales descritos anteriormente son alcanzados a través de ciertas actividades, algunos de ellos se enumeran a continuación:

- Identificación de los efectos adversos e interacciones y la investigación del mecanismo por el cual se produjeron;
- Detección de aumento en la frecuencia de los efectos adversos ya conocidos;
- Detección de la prescripción y uso inadecuado de los medicamentos;
- Identificación de grupos de pacientes con mayor riesgo de presentar reacciones adversas;
- Determinar la relación riesgo/beneficio de un medicamento y difusión de la información necesaria para la prescripción adecuada;
- Ejecución de planes y programas para la minimización del riesgo asociado a ciertos medicamentos;
- Comunicar e informar a profesionales de la salud y pacientes;
- Investigar señales provenientes de diversas fuentes.

Debido a las limitaciones ya comentadas de los estudios clínicos pre-autorización, y con el fin de asegurar principalmente la seguridad del medicamento, se utilizan diversos métodos farmacoepidemiológicos. Estos métodos soportarán, a su vez, las distintas estrategias de recolección de datos que se emplean en FMV y determinarán el tipo de decisión regulatoria que una autoridad sanitaria pueda tomar. (76)

Los métodos farmacoepidemiológicos se pueden dividir en observacionales, experimentales y revisiones y metanálisis. A continuación, se muestran los distintos métodos según esta clasificación con una breve descripción de cada uno. (76)

1- Observacionales:

- Casos individuales y serie de casos: Describe el efecto del fármaco en un paciente particular (casos individuales) o en un grupo de pacientes (serie de casos). Son útiles para generar hipótesis, pero para probar estas hipótesis (por ejemplo para probar la causalidad) deben realizarse otro tipo de estudios cuyo diseño sea más adecuado (por ejemplo con un grupo control). La OMS, a través de su programa de Vigilancia Internacional recoge en la base de datos denominada "VIGIBASE", todos los casos que son reportados por todos los países miembros del programa.
- Análisis de series temporales: En este tipo de estudio se evalúan tendencias en un período de tiempo (por ejemplo, la tendencia en la utilización de un medicamento y el desarrollo de una enfermedad). Su uso es limitado, ya que únicamente expresan tendencias, siendo imposible controlar los factores de confusión.

-Estudio de casos y controles: En este tipo de estudio se analiza un evento de interés (por ejemplo, un evento adverso) y posteriormente se determina la exposición a uno o varios medicamentos en personas que presentaron el evento y en personas que no lo presentaron (grupo control). Permite el cálculo de medidas de asociación (como por ejemplo el Odds Ratio (OR)) entre la exposición (medicamento) y el efecto (evento adverso). Sin embargo, esto no determina necesariamente una relación causal entre ambas.

-Estudio de cohortes: En este tipo de estudio un grupo de pacientes con características similares es estudiado a lo largo del tiempo. Se observa la aparición de una enfermedad o evento adverso en un determinado grupo de pacientes (por ejemplo, los expuestos a un medicamento). Cuando se realizan dos o más cohortes es posible determinar la incidencia del evento de interés tanto en los expuestos como en los no expuestos, lo que a su vez permite estimar el riesgo relativo (RR). Este tipo de estudio es empleado en la farmacovigilancia postautorización para los medicamentos nuevos. Para estudiar efectos adversos raros será necesario un número grande de pacientes que conformen la cohorte, mientras que para los efectos adversos retardados, se requieren estudios de larga duración.

2- Experimentales:

-Ensayos clínicos: Son estudios experimentales y prospectivos en los que se investiga una intervención, en este caso dicha intervención consiste en la administración de un medicamento. El método con mayor confiabilidad científica y por lo tanto el “gold standard”, es el ensayo clínico controlado (grupo control), aleatorio (los pacientes son asignados al azar al grupo tratamiento y grupo control) y doble ciego (tanto el paciente como el investigador desconocen el tratamiento recibido) (ECCA). Es el único tipo de estudio en el que se puede demostrar estadísticamente una relación de causalidad. Como ya se ha comentado, este tipo de estudios tiene varias limitantes para la detección y evaluación de la seguridad de los medicamentos.

3- Revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis tanto de métodos experimentales como observacionales: Son estudios que reúnen y analizan los datos de otros estudios que en general han sido publicados con el objetivo de superar las limitaciones de los estudios individuales que se analizan. (76)

Ahora bien, lo más relevante de los métodos farmacoepidemiológicos comentados anteriormente, en el contexto de esta tesis, es que constituyen la evidencia científica necesaria para tomar distintos tipos de decisiones regulatorias. Con este objetivo, se han propuesto distintos niveles jerárquicos para ordenar la evidencia científica que proporcionan los distintos estudios comentados. En la pirámide a continuación se muestran los distintos estudios ordenados

por nivel de evidencia científica creciente, siendo el metanálisis de ECCA el de mayor evidencia y los casos y serie de casos como el nivel más bajo de evidencia. (76)

Nivel de Evidencia

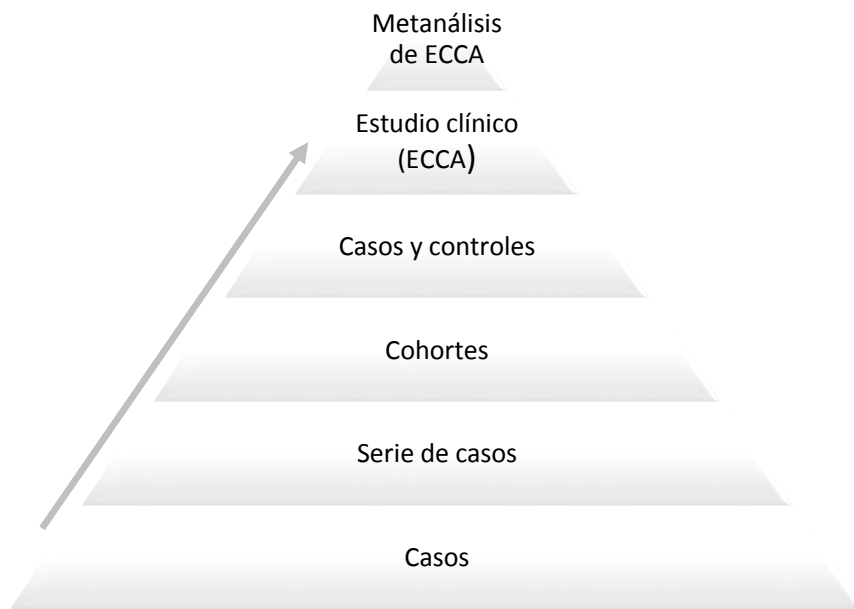


Figura 20. Pirámide de la evidencia científica. Adaptado de Herrera Comoglio *et al.* (76).

Sin embargo, la realización de ECCA para investigar la seguridad de un medicamento, muchas veces no es viable ya sea por motivos éticos o metodológicos, siendo los estudios de casos, serie de casos, cohortes y casos y controles la única opción para evaluar la seguridad. Esto se debe, en parte, a que los efectos adversos menos frecuentes o de aparición tardía se detectan en estudios observacionales incluyendo, además, poblaciones en general excluidas de los estudios clínicos, como mujeres con potencial reproductivo, ancianos, niños o minorías étnicas o pacientes con comorbilidades.

Los ECCA en general, se encuentran diseñados para evaluar eficacia, esto se debe, a su duración, número de pacientes, criterios de selección de pacientes, y que frecuentemente no proporcionan detalles de cómo se han recogido y evaluado los efectos adversos durante su realización. (76)

Este aspecto determina que la seguridad deba ser evaluada a través de diversas estrategias de recolección de datos en FMV, como la FMV pasiva, FMV activa y FMV adicional, las mismas serán comentadas a continuación.

Farmacovigilancia Pasiva:

Este tipo de estrategia para la recolección de datos corresponde al sistema de notificación espontánea y es, en definitiva, la notificación de casos o serie de casos. Este sistema, se basa en el reporte voluntario de profesionales de la salud y pacientes a la autoridad sanitaria, que luego los analizará y evaluará, tomará las decisiones regulatorias pertinentes y las comunicará. Esta estrategia tiene un rol importante para la detección de nuevos efectos adversos y para generar datos de seguridad para medicamentos de reciente comercialización o de baja utilización. Como resultado de la notificación, se puede dar que el efecto adverso sea desconocido y se establezca causalidad con el medicamento, que sea conocido y sirva para establecer una nueva frecuencia de aparición o que constituya una sospecha de falla de calidad o de falta de eficacia. (76)

Tiene como ventaja que es la estrategia más costo/efectiva para la detección de reacciones adversas raras ya que, en teoría, abarcaría a todos los pacientes en tratamiento, además, en muchos países es la única estrategia disponible para la evaluación de la seguridad de un medicamento post-autorización. Por otro lado, como desventajas se destaca la subnotificación debido al carácter voluntario, notificaciones incompletas que no resultan útiles cuando no es posible acceder a los datos faltantes y la imposibilidad de determinar la incidencia de una reacción adversa. (76)

La calidad de la información correspondiente a la notificación de cualquier sospecha de efecto adverso, es fundamental para determinar la causalidad con el medicamento y debería contener como mínimo los siguientes datos; datos del paciente (edad, sexo, raza, peso, patologías concomitantes, antecedentes, estado previo a la administración del medicamento), medicamento o medicamentos bajo sospecha (dosis, duración, nombre del medicamento, lote y fecha de vencimiento, medicación concomitante, etc.) descripción completa del evento adverso (diagnóstico, evolución, desenlace, respuesta a la retirada o a la re-exposición, datos del notificador). (76)

Para mejorar el desempeño de este tipo de estrategia, las acciones deben concentrarse en aumentar la cantidad de notificaciones y mejorar su calidad. Es decir, aumentar la cantidad para que el sistema de notificación refleje el uso del medicamento en la práctica y la calidad de la notificación para analizar eficazmente la información recibida, que permita tomar una decisión regulatoria en relación a la seguridad del medicamento. (76)

Farmacovigilancia Activa:

Consiste en un proceso organizado a priori, de vigilancia de efectos adversos. Para esto, puede ser diseñado de diversas formas, algunas de las cuales, se comentarán a continuación. (76)

Puede ser impulsada por parte de la autoridad sanitaria con la colaboración de los laboratorios titulares, en donde se realiza el seguimiento bajo un programa de farmacovigilancia intensiva, de los pacientes en tratamiento con ciertos medicamentos como clozapina, talidomida y lenalidomida.

A su vez, puede ser diseñada como un sistema de vigilancia hospitalaria en donde se registra y evalúa la exposición al medicamento. Este tipo de vigilancia intensiva en el ámbito hospitalario es útil para estudiar efectos agudos y subagudos, detección de nuevas interacciones y para la evaluación cuantitativa de sospechas de reacciones adversas.

Por otro lado, tanto Reino Unido como Nueva Zelanda, poseen programas de vigilancia activa (Prescriptions Event Monitoring (PEM) y New Zeland Medicines Monitoring Programme (IMMP)) orientada a medicamentos recientemente comercializados. La vigilancia en estos programas se realiza a partir de cohortes de aproximadamente 11 000 pacientes utilizándose como complemento a la farmacovigilancia pasiva, para la monitorización completa de la seguridad de un medicamento en los primeros años de comercialización. Este tipo de programa es útil para calcular la incidencia de reacciones adversas, detectar riesgos inesperados a medicamentos, proporcionar datos de efectos teratogénicos y reacciones adversas en poblaciones especiales como niños y ancianos. En este sentido el programa PEM de Reino Unido, se ha modificado (M-PEM) para combinar los datos provenientes de las cohortes con una vigilancia orientada a riesgos específicos que permite evaluar la seguridad del medicamento en la vida real, evaluar la adherencia a las recomendaciones de prescripción y monitorizar los eventos que requieren vigilancia por parte de las autoridades reguladoras. (76)

Por último, se cuenta con los registros, que constituyen un sistema organizado de colección de datos observacionales a partir de los cuales se pueden realizar estudios de cohortes. Los registros se utilizan con el objetivo de estudiar tanto la seguridad como la eficacia de un fármaco o grupo de fármacos utilizados para una enfermedad en una población definida. Pueden estar diseñados con un propósito específico (por ejemplo, exposición de cierto medicamento en embarazadas) o puede tener un objetivo amplio. A su vez, pueden realizarse con un único tratamiento o tener comparadores. (76)

Farmacovigilancia Adicional:

Consiste en un sistema de monitoreo exigido por parte de la autoridad sanitaria para ciertos medicamentos cuya seguridad requiere un monitoreo adicional. Este tipo de farmacovigilancia se introdujo en el año 2010 por agencias de referencia internacional, como la EMA con el objetivo primordial de complementar e incentivar los sistemas de farmacovigilancia pasiva. Se emplea para medicamentos autorizados recientemente para los cuales el perfil de seguridad no ha sido establecido de forma completa, o para medicamentos en los que se hayan detectado problemas de seguridad que requieran mayor estudio. Con esto, se busca coleccionar lo más rápido posible la información necesaria para determinar el perfil de seguridad del medicamento cuando se utiliza en la práctica clínica y por lo tanto contar con datos para informar acerca del uso seguro y eficaz de los medicamentos. (81)

Dicho sistema deberá abarcar las siguientes situaciones:

- Medicamentos con un principio activo nuevo.
- Medicamentos biológicos en general.
- Medicamentos a los cuales se les solicitó estudios de seguridad post-autorización para autorizar la comercialización del producto o durante su comercialización.
- Medicamentos autorizados con medidas obligatorias de reporte de eventos adversos específicos.
- Medicamentos cuya autorización de venta fue otorgada de forma condicional.
- Medicamentos que han sido autorizados bajo circunstancias excepcionales.

Por otro lado, la farmacovigilancia adicional puede ser considerada en las siguientes situaciones:

- Medicamentos que requieran restricciones para el uso seguro y eficaz.
- Medicamentos en los que se ha solicitado -para otorgar la autorización de comercialización- un estudio de eficacia post-autorización. (81)

Como resultado de los distintos sistemas de farmacovigilancia que se apliquen, se identificará, cuantificará y estimará el riesgo asociado a un medicamento determinado. Dicho riesgo se empleará para evaluar la relación riesgo/beneficio, que tendrá en cuenta además de la seguridad (es decir, el riesgo), las características de la enfermedad tratada, el número de personas en riesgo, la eficacia demostrada del medicamento mediante estudios clínicos y la existencia de tratamientos alternativos. Este análisis determinará la toma de decisiones regulatorias que pueden variar desde recomendaciones en el uso o prescripción hasta la retirada del medicamento debido a una relación beneficio/riesgo negativa. Cada país en función de su contexto y en uso de su soberanía puede tomar decisiones o medidas distintas, sin embargo, en ciertos casos en el que

los sistemas regulatorios no se encuentran lo suficientemente maduros, existe un atraso considerable en la toma de decisiones regulatorias. (76)

Durante la FMV pueden establecerse claramente dos fases; la primera, involucra el análisis de los riesgos en la cual se recolectan los datos, se identifican, cuantifican y evalúan los riesgos. La segunda fase es la de gestión de los riesgos en la cual se toman las medidas regulatorias de reducción de los riesgos, se establecen estrategias de prevención de los riesgos y se comunican tanto a profesionales de la salud como a los pacientes. (7)

El sistema de farmacovigilancia adicional es una estrategia orientada principalmente a la gestión del riesgo, una vez recolectados los datos, identificados y evaluados los riesgos (7). Uno de los instrumentos utilizados es la elaboración y ejecución del Plan de Gestión de Riesgos (P.G.R) por parte de los laboratorios titulares de registro. Su objetivo es asegurar que los beneficios superen los riesgos por el mayor margen posible, es decir alcanzar la mejor relación beneficio/riesgo, tanto para el paciente individual como para la población diana que utilizará el medicamento, con el fin de optimizar el uso del medicamento. (82)

El P.G.R debería incluir como mínimo información sobre (82):

- Perfil de seguridad del medicamento;
- Plan de minimización de riesgos;
- Plan de actividades para incrementar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia del medicamento (estudios farmacoepidemiológicos);
- Estudio de los factores de riesgos para desarrollar los efectos adversos;
- Evaluación de la efectividad de las medidas de minimización de los riesgos.

Es así que el PGR debe ser continuamente actualizado con los datos que se generen de estas actividades, y en particular de los informes periódicos de seguridad (IPS) los cuales serán comentados más adelante. Por otro lado, las diferencias en las indicaciones, los sistemas de salud y la población pueden ser diferentes según la región, la gestión de riesgos debe realizarse para una región o país. Y es por ello que el PGR debería ajustarse al contexto de cada país. (82)

Dentro de las actividades de gestión de riesgos se encuentran las medidas regulatorias llamadas “medidas administrativas para la reducción del riesgo”, son medidas sanitarias de seguridad que dependerán del riesgo detectado. En este sentido se establecen a continuación cuatro niveles de riesgo y sus medidas regulatorias (7)

<i>Riesgo</i>	<i>Medida administrativa de reducción</i>
<i>1-Riesgo grave e inminente</i>	Retirada de lotes del medicamento del mercado, puesta en cuarentena, clausura parcial, o total del establecimiento farmacéutico. Cancelación del registro sanitario.
<i>2-Riesgo aceptable para todas las condiciones autorizadas de uso</i>	Mantenimiento del registro sanitario y su comercialización. Incorporar información sobre RAM y medidas de prevención en la ficha técnica y prospecto.
<i>3-Riesgo aceptable en determinadas condiciones de uso</i>	Se deberá considerar modificaciones al registro sanitario o régimen de comercialización (por ejemplo modificar a condición de venta más restrictiva). Restricción o eliminación de indicaciones. Introducción de contraindicaciones, nuevas reacciones adversas, advertencias, precauciones, e interacciones medicamentosas. Restricción a ciertos grupos de población o del ámbito de la prescripción (a determinadas especialidades). Realización de pruebas clínicas o analíticas. Cambios en la composición, forma farmacéutica o envase. Cambios en el almacenamiento o forma de preparación. Restricción de ciertas presentaciones.
<i>4-Riesgo inaceptable para todas las condiciones de uso</i>	Retirada de lotes del medicamento del mercado, retirada del ingrediente farmacéutico activo, suspensión o cancelación del registro sanitario, destrucción del producto, multas, puesta en cuarentena, clausura parcial, o total del establecimiento farmacéutico.

Tabla 8. Medidas administrativas de reducción del riesgo. Adaptado de OPS/OMS (7).

Por otro lado, la fase de gestión del riesgo implica su comunicación. En este sentido, la población tiene derecho a ser informada acerca de los riesgos que el uso de determinado medicamento involucra para su salud y dicha comunicación debe ser establecida de forma rigurosa y completa.

En FMV se ha logrado un consenso en que dicha información debe ser difundida a los profesionales de la salud como receptores primarios de dicha información, los cuales deberán orientar e informar a sus pacientes respecto a los mismos. Para llevar adelante la comunicación es preciso la realización de los informes periódicos de seguridad (IPS) y su presentación a la ARM. Los IPS son los documentos oficiales que contienen todos los datos de FMV de un medicamento en determinado período de tiempo, su finalidad es que los titulares de registro evalúen los datos que recogen y presenten la información en un informe normalizado (7). En el contenido de los IPS debería figurar (7):

-Información nueva relativa a la seguridad.

-Resumen del estado de las autorizaciones de comercialización en distintos países incluyendo cualquier modificación relevante relacionada a la seguridad.

El principal objetivo de los IPS es generar la oportunidad de reevaluar de forma periódica la seguridad de los medicamentos –al facilitar información actualizada-para decidir si se modifica la información terapéutica del medicamento. (7)

De acuerdo con la OMS (2010), en América Latina y el Caribe la farmacovigilancia es aún débil, ya que presenta las mismas debilidades que en los países desarrollados, como son: la subnotificación de efectos adversos, notificación redundante de efectos adversos ya conocidos y conflictos de interés entre prescriptores e industria farmacéutica. Pero, además, se suman otras debilidades propias de la región, como la existencia en el mercado de medicamentos con combinaciones y dosis irracionales, eficacia no demostrada mediante estudios clínicos, medicamentos con indicaciones no aprobadas, adquisición de medicamentos sin receta y venta de medicamentos por internet. (7)

A-) Datos, Análisis y Discusión.

Los datos, su análisis y discusión serán clasificados por tema en los apartados que se enumeran a continuación:

1-Legislación farmacéutica, alcance y modalidades de FMV en Uruguay

3- Uso off label y Asociaciones.

4- La FMV en el contexto de los medicamentos Biotecnológicos

1-Legislación farmacéutica, alcance y modalidades de FMV en Uruguay:

Como ya fue comentado en el capítulo “Instrumentos regulatorios” sección “Legislación farmacéutica”, Uruguay subroga la evaluación de la Seguridad y Eficacia en autoridades como la FDA y autoridades de países pertenecientes a la CEE. Sin embargo, cuando se trata de un medicamento que no cuenta con un similar registrado en plaza y no cuenta con la autorización de la FDA o de autoridades de los países miembros de la CEE, la evaluación es realizada por la Sub Comisión Asesora Técnica de Medicamentos y Afines, la que dispone de un plazo de 60 días para pronunciarse. En este contexto regulatorio, la farmacovigilancia resulta fundamental para asegurar medicamentos seguros y eficaces, abarcando a partir de distintos enfoques la totalidad de los medicamentos comercializados.

A continuación, se profundizará específicamente en la legislación relativa a farmacovigilancia.

En Uruguay, la primera normativa orientada a la actividad de Farmacovigilancia, se encuentra en el Decreto N° 28/003⁵². El cual estableció que todos los servicios de salud, que dispensen medicamentos tanto a pacientes internados como ambulatorios, deberán hacerlo a través del servicio de farmacia, el cual, deberá desarrollar un sistema de farmacovigilancia bajo la responsabilidad del Q.F. Director Técnico.⁵³

En marzo de 2006, a través de la resolución del Poder Ejecutivo 249/06, se crea el “Comité Nacional Asesor en Farmacovigilancia”, para la *“implementación del Sistema de Farmacovigilancia, como actividad de Salud Pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos de uso humano”*. Esta resolución se deja sin efecto, en agosto de 2018, creándose mediante resolución 434/018 del Poder Ejecutivo, el *“Comité nacional de expertos para asesoramiento de la unidad de farmacovigilancia, dependiente del Ministerio de Salud Pública, en el ejercicio de sus funciones, que reemplazará y será el sucesor del Comité Nacional Asesor en Farmacovigilancia”*. Este comité se encuentra integrado por dos representantes de la Facultad de Medicina, un representante de la Facultad de Química, y tres representantes del MSP y posee los mismos cometidos que el Comité Asesor teniendo por objetivo específico *“colaborar en la evaluación de información de seguridad de medicamentos, en base a sus conocimientos y experiencia en materia de Farmacovigilancia y en la generación de medidas regulatorias, contribuyendo con fundamentos científicos y técnicos”*.

Por otro lado, la Ordenanza 349/2012 promulgada por el MSP en julio de 2012 creó la “Comisión Nacional de Seguridad del Paciente”, con los cometidos de *“definir estrategias en materia de seguridad de los pacientes y prevención del error médico en el Sistema Nacional Integrado de Salud y de implementar normas, recomendaciones y programas de seguridad con especial referencia en la capacitación, gestión de los comportamientos y reporte de eventos centinela”*.

Posteriormente, las Ordenanzas 563/14 y 675/14 (setiembre 2014, noviembre 2014 respectivamente) crean y determinan el alcance de la modalidad de farmacovigilancia activa, siendo exigida para los activos Lenalidomida, Clozapina, Talidomida, e Isotretinoína. En este sentido, la Ordenanza 435/16 (junio 2016) actualiza los formularios para la declaración jurada del médico tratante y el consentimiento informado del paciente para el uso de estos medicamentos.

⁵² Reglamentario del Decreto-Ley N° 15.703 de 11 de enero de 1985.

⁵³ Art. 5 literal q-)

Sin embargo recién en diciembre de 2014, a través de la Ordenanza 798/14, se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF). Según el artículo 1° de dicha Ordenanza, el SNF se crea con los siguientes objetivos relacionados al uso de medicamentos:

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes.
- Mejorar la salud pública y la seguridad.
- Detectar los problemas y comunicar los hallazgos.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos, prevenir los daños y maximizar los beneficios.
- Impulsar el uso seguro, racional y eficaz.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en Farmacovigilancia y su comunicación a la población.

La estructura del SNF (figura 21) es la siguiente:

- Unidad de FMV del MSP (con asesoramiento del Comité Nacional de Expertos);
- Nodos periféricos pertenecientes a prestadores de salud (públicos y privados) y a la Universidad de la República;
- Laboratorios titulares de registro de medicamentos;
- Personal de salud independiente;
- Usuarios.

A su vez, Uruguay integra el programa Internacional de la OMS⁵⁴, cuyo Centro Coordinador Internacional se encuentra en Uppsala (Suecia). En este sentido, la unidad de FMV del MSP retoma, a partir del año 2014, la notificación a Uppsala a través de un formulario online de notificación único (tanto para Uruguay como para Uppsala). (83)

⁵⁴ El programa de vigilancia farmacéutica internacional de OMS fue creado con el objetivo de coleccionar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos a nivel mundial. El centro coordinador de dicho programa, (Uppsala Monitoring Centre) analiza los informes volcados por la base de datos (Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas) con objeto de: reconocer rápidamente señales que indiquen reacciones adversas de gravedad; evaluar los peligros; investigar los mecanismos de acción para la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces. (84)

Desde la creación del SNF en el año 2014, hasta el año 2018, con la entrada en vigencia de la Ordenanza 292/18, la legislación establecía diferentes métodos o sistemas de investigación en FMV. Los mismos eran:

1. Farmacovigilancia pasiva o sistema de notificaciones espontáneas.
2. Farmacovigilancia activa o procedimientos de farmacovigilancia intensiva.
3. Métodos epidemiológicos: Estudios de cohortes, Estudios de casos control, combinaciones de métodos epidemiológicos, ensayos clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas.

En el año 2018, a través de la Ordenanza 292/18, se incluye la modalidad de Farmacovigilancia adicional, como una modalidad intermedia a la FMV pasiva y activa, comentadas anteriormente. Los medicamentos a los cuales se aplique la condición de FMV adicional, pueden incluir, aquellos que contengan un nuevo principio activo (innovador), medicamentos biotecnológicos y los medicamentos a los cuales se les exigen datos relativos a la post autorización (por ejemplo, innovadores con triángulo negro en EMA).

La modalidad de FMV adicional puede ser dispuesta tanto en el trámite de solicitud de registro como en el de renovación. A su vez, en caso de que se emitan alertas que lo amerite, podrá ser dispuesta posteriormente a la realización de dichos trámites. En Uruguay, esta modalidad de FMV implica que el laboratorio titular del registro debe aportar de forma anual a la Unidad de FMV del MSP, un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para ser evaluado y la información sobre número de unidades comercializadas. Asimismo, el medicamento debe estar identificado con la frase “Medicamento con vigilancia adicional” y con un pictograma que consiste en un triángulo amarillo de borde negro.

Tanto la estructura como las distintas modalidades en FMV y el flujo de información dentro del SNF se resumen en la siguiente figura.

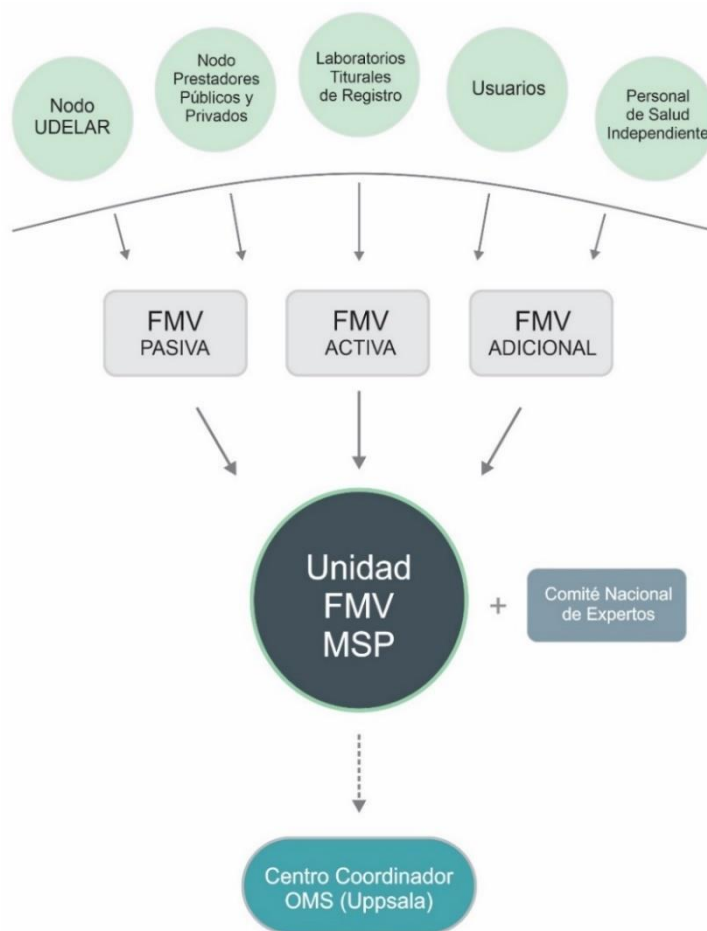


Figura 21. Organización del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF).

Según lo establecido por la OMS (85), la farmacovigilancia no debería ocuparse únicamente de las reacciones adversas, eventos adversos y errores de medicación. Si no también de los medicamentos falsificados, falta de eficacia de medicamentos, interacciones medicamentosas y al uso o mal-uso de los mismos.

Sin embargo, la totalidad de los entrevistados consideró que en Uruguay no se abordan estos problemas de forma integral, y que existe muy poco desarrollo de la farmacovigilancia que implica, que la misma no se pueda realizar de forma adecuada. Algunos de los motivos que se mencionan son la falta de personal, recursos y falta de educación en FMV por parte de prescriptores, lo que lleva a que no exista cultura de reporte o notificación.

Los entrevistados pertenecientes al sector experto y farmacia hospitalaria, expresaron que el problema más preocupante en Uruguay es la falta de notificación respecto a la ausencia de

eficacia. Esto se debe especialmente al contexto farmacéutico en el cual se desconoce la calidad biofarmacéutica de la mayoría de los medicamentos y debido a que existe un exceso de marcas comerciales para determinados medicamentos. Por otro lado, muchas veces, la falta de eficacia no es percibida como un efecto no deseado de un medicamento, lo que causa que no se notifique.

Con relación a la evolución histórica de la farmacovigilancia en Uruguay, la totalidad de los entrevistados considera que ha habido grandes avances con la creación de la estructura del SNF y las actividades de difusión de FMV realizadas (congresos, talleres) en los últimos cinco años. Sin embargo, los expertos en farmacovigilancia consultados expresaron que el análisis de la información, y la falta de una devolución al notificador constituye una debilidad que desalienta la notificación.

Por otro lado, se considera que la FMV debería considerar un enfoque más proactivo que reactivo y proponer mecanismos de cooperación con actores como la academia para coordinar estudios de farmacovigilancia activa que permitan obtener datos útiles que mejoren la seguridad y eficacia de los medicamentos utilizados en Uruguay.

Respecto a las distintas modalidades de FMV comentadas anteriormente, en Uruguay la FMV intensiva o activa se centra en ciertos medicamentos conteniendo talidomida, lenalidomida, clozapina e isotretinoína incorporados en 2014 cuando se creó esta modalidad de farmacovigilancia, incorporándose posteriormente los activos micofenolato, enzalutamida, ibrutinib, bosentan, afatinib, vismodegib y pomalidomida. El motivo para la incorporación de los activos mencionados se debe a su potencial teratogénico, a excepción de la clozapina, la cual se incluyó en esta categoría debido a su potencial para causar agranulocitosis como efecto adverso. (86) Este tipo de FMV implica que el médico tratante debe firmar una declaración jurada para el uso de estos activos en donde declara conocer las indicaciones, riesgos y los posibles efectos adversos de dichos medicamentos y se compromete a notificar personalmente o al responsable de farmacovigilancia de la institución médica a la cual pertenece, toda sospecha de reacción adversa vinculada al medicamento. Por otro lado, el paciente debe firmar un consentimiento informado donde se detallan los usos, riesgos y posibles efectos adversos de la medicación que se le prescribió explicado y firmado en presencia del médico tratante.⁵⁵ A su vez, tanto las farmacias de los prestadores de salud como las comunitarias deben notificar de forma mensual al MSP, los pacientes en tratamiento con medicamentos bajo FMV Activa. (87)

⁵⁵ Ordenanza 435/2016.

Los expertos correspondientes al sector de FMV consideran que los activos incorporados en esta categoría no son suficientes, y consideran que el modo en que se hace la FMV activa en Uruguay no es adecuada. La FMV activa se percibe por los expertos como un requisito burocrático cuyo impacto es fundamentalmente para el prescriptor, a su vez, los medicamentos incluidos son bastante conocidos debiendo ser la lista más completa y dinámica. Por otro lado, los expertos expresaron que dicha modalidad de farmacovigilancia podría ser complementada con medidas de minimización de riesgos de forma de contribuir con la protección de la salud de los pacientes.

En cuanto a la modalidad de FMV de notificación espontánea o pasiva, la totalidad de los entrevistados coincidieron en que no se pueden obtener datos completos acerca de la seguridad de un medicamento utilizando únicamente la categoría de FMV pasiva. Esto es así, independientemente de la capacidad como autoridad reguladora que se tenga y del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFMV), ya que según datos publicados para países de Latinoamérica incluido Uruguay (88), existe un 90 a 95% de subnotificación espontánea de reacciones adversas. En este sentido, los expertos correspondientes al sector de FMV destacan que la autoridad sanitaria ha impulsado el entrenamiento y la educación en FMV a través de congresos, talleres y jornadas con participación del MSP y de la academia. Sin embargo, manifiestan que deberían hacerse devoluciones a los profesionales de la salud que notifican para dar a conocer el análisis que se hizo con esa información ya que la misma agrega valor en la seguridad del paciente, incentivando en consecuencia el reporte. Otra estrategia que se podría implementar es generar formas de apoyo para que el profesional de la salud notifique con mayor facilidad. Debido a las limitaciones propias de esta modalidad de FMV, y como forma de complementar la información recabada, es necesario o al menos conveniente, realizar estudios epidemiológicos y solicitar informes de seguridad periódicos (IPS).

Por último, la modalidad de farmacovigilancia adicional incluye, en la actualidad, 21 principios activos listados en la Tabla 9, mientras que en el informe en respuesta a la solicitud de acceso a la información pública (02/08/2019) se contaba con únicamente 9 principios activos incluidos en esta categoría. Esta modalidad de FMV implica que el Laboratorio titular del registro deba elaborar un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) y presentarlo a la agencia reguladora de medicamentos para su evaluación y aprobación. A su vez, la ARM podrá exigir su actualización si considera que hay un problema con el medicamento que pueda tener algún impacto en el balance beneficio /riesgo. El PGR debe ser continuamente modificado y actualizado en el ciclo de vida del medicamento cuando se encuentra disponible nueva información.

Sin embargo, en Uruguay no existen guías o requisitos para dicho plan, accesibles para los titulares de registro, y no se encuentra estipulado que se trate de una modificación a datos de registro, cuando las decisiones regulatorias que emanen del mismo no involucren datos pertenecientes al prospecto o al rotulado, siendo en dicho caso un trámite de modificación de prospecto o rotulado.

Activos sujetos a farmacovigilancia adicional:

cannabidiol	tipiracilo	lenvatinib
sofosbuvir	inhibidor de alfa 1-proteinasa humana	velpatasvir
daclatasvir	alectinib	ribociclib
atezolizumab	idarucizumab	tenofovir alafenamida
vortioxetina	elitegravir	ledipasvir
trifluridina	cobicistat	glecaprevir
emtricitabina	tenofovir disoproxil fumarato	pibrentasvir

Tabla 9. Listado de activos con Farmacovigilancia Adicional.

La totalidad de los medicamentos detallados anteriormente, con excepción del cannabidiol y del inhibidor de alfa 1-proteinasa humana, se encuentran sujetos a seguimiento adicional en EMA (89), tienen menos de cinco años de comercializados y se encuentran aprobados con indicaciones para hepatitis C, hepatitis B, VIH y para el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Es de destacar que, a pesar de que en agencias confiables como la EMA existen aproximadamente 360 principios activos y asociaciones sujetos a seguimiento adicional (90), el número de incorporaciones a este tipo de farmacovigilancia en Uruguay ha aumentado rápidamente teniendo en cuenta su reciente creación (2018).

Como ya se ha comentado en el capítulo de “Instrumentos Regulatorios” el *reliance* es una herramienta muy valiosa para que los Estados utilicen los recursos de manera eficiente y para asegurar la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que circulan en sus mercados. El *reliance* considerado en la legislación farmacéutica de Uruguay, con relación a la Seguridad y Eficacia, implica que se considere el estatus regulatorio del medicamento en países de referencia en el momento de solicitud de registro o en la instancia de renovación cuando en la misma se cuente con suficiente información en relación a la seguridad que justifique cuestionar la pertinencia de la autorización de comercialización. Esto conlleva que los retiros post-autorización por modificaciones en la relación beneficio/riesgo sean detectados cuando se solicita por primera vez la autorización del registro o transcurridos cinco años, en la instancia de renovación.

Por otro lado, los retiros post-autorización se dan principalmente durante los primeros años de comercialización siendo además el tiempo transcurrido desde que se detecta el efecto adverso que lleva al retiro, hasta que se retira del mercado, una medida que refleja un sistema de farmacovigilancia confiable. (91)

En este aspecto, los entrevistados pertenecientes al sector industria, consideran que se deberían vigilar de forma más estrecha los cambios en la relación beneficio/riesgo. Sin embargo, se considera que las alertas y los retiros de medicamentos por cuestiones graves de seguridad o eficacia son reportados debido a la cooperación y globalización creciente de las autoridades sanitarias tomándose las acciones pertinentes. Por otro lado, los entrevistados correspondientes al sector expertos manifestó que se debería realizar un monitoreo de la situación regulatoria cuando la evaluación de los estudios clínicos fue subrogada.

En este sentido, y a modo de ejemplo, se puede tomar el reciente retiro en Uruguay del medicamento conteniendo el principio activo domperidona cuya forma farmacéutica es inyectable. El comunicado de anulación del registro emitido por el MSP tiene fecha agosto del 2019 y estipula que la *“decisión se funda en recomendaciones internacionales respecto al perfil de seguridad y eficacia de la domperidona, relativas al lugar en la terapéutica que se le asigna, y la evolución del conocimiento científico en esta área. En particular se trata del riesgo de eventos cardiotoxicos y de prolongación del intervalo QT”*. Sin embargo, el registro de la domperidona inyectable en países de alta vigilancia sanitaria (autoridades confiables) fue retirado en 1985, luego de cinco años de comercialización, debido a dichos efectos secundarios (92). A su vez, se han realizados sucesivas evaluaciones de la relación beneficio/riesgo llevadas a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) tanto en el 2011 (93) como en 2014 (94) que han impulsado restricciones en las condiciones de autorización de los medicamentos conteniendo domperidona en formas farmacéuticas comprimidos, solución oral y cápsulas. Dentro de las decisiones regulatorias tomadas se encuentran las siguientes: (94)

- Restringir las indicaciones autorizadas;
- Reducir dosis y duración de tratamiento;
- Establecer nuevas contraindicaciones de uso;
- Dar de baja los registros de las presentaciones rectales para administración pediátrica y las de administración oral superior a 10 mg/dosis.

Durante la evaluación llevada a cabo en 2014 y debido a que los datos de eficacia en población pediátrica eran limitados, se exigió un ensayo clínico que derivó en la última evaluación de la

relación beneficio/riesgo llevada a cabo por el PRAC, publicada en febrero del 2020 (95) e impulsó las restricciones listadas a continuación;

- En base a los resultados desfavorables de un ensayo clínico en niños menores de 12 años, se ha suprimido la indicación pediátrica (para todas las formas farmacéuticas) de la domperidona en la Unión Europea.
- Se autoriza la domperidona únicamente para su uso en adultos y adolescentes de 12 años o mayores, y con al menos 35 kg de peso corporal.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios respetar las condiciones de uso autorizadas para la domperidona, establecidas en la ficha técnica. En particular las contraindicaciones de uso y las precauciones relacionadas con el riesgo cardiovascular.

Todos los productos comercializados en Europa ya cuentan con prospecto y fichas técnicas actualizadas con estos cambios. (95)

Este es un ejemplo claro de cómo la relación beneficio/riesgo es dinámica, reivindicando la importancia de la toma de decisiones regulatorias basadas en evidencia. El ejemplo también pone de manifiesto que el estatus regulatorio de un medicamento puede variar por lo que la evidencia contenida en el registro inicial no es válida para la toma de decisiones durante todo el ciclo de vida del medicamento. En el ejemplo de la domperidona lo que se debería evitar, con el objetivo de asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos, es el período de tiempo entre que la autoridad confiable retira el producto del mercado y el retiro del producto efectuado por la autoridad sanitaria receptora, excepto que se cuente con evidencia científica para tomar otra decisión regulatoria.

En conclusión, a menos que se cuente con evidencia suficiente, dicho período de tiempo constituye un riesgo para la salud de la población ya que el mecanismo de *reliance* aplicado para dar soporte a la seguridad y eficacia de un medicamento desaparece, es decir ya no se cuenta con la evaluación y conformidad de los parámetros de seguridad y eficacia originalmente evaluados. En Uruguay, el mecanismo de *reliance* es informal y por lo tanto no se accede a los productos o informes de evaluación que soportan la seguridad y eficacia.

Por otro lado, es de destacar que la domperidona no se encuentra aprobada por la FDA (96). Esta decisión fue motivada por la preocupación de la agencia respecto al riesgo a la salud pública que suponía el uso de domperidona en mujeres en período de lactancia para aumentar la producción de leche materna y los riesgos cardíacos asociados.

Es decir, dicho medicamento en todas sus formas farmacéuticas, no se encuentra aprobado debido a la detección de un uso off-label, que determinó un balance beneficio/riesgo negativo. Sin embargo, la FDA reconoce que existen determinados pacientes con ciertas patologías que pueden verse beneficiados del tratamiento con domperidona y en cuyo caso la relación beneficio/riesgo es positiva y por consiguiente autoriza el acceso y el tratamiento de éstos pacientes mediante el programa de acceso extendido a medicamentos en investigación, el cual se encuentra estrictamente regulado. (97) Este ejemplo demuestra que el contexto, en este caso la detección de un uso off-label, lleva a la adopción de una decisión regulatoria más restrictiva, dando de baja la autorización de un medicamento y autorizando el uso excepcional bajo condiciones estrictamente reguladas. Esto además ejemplifica nuevamente el riesgo en el que se podría incurrir cuando se toma en consideración únicamente el estatus regulatorio de un medicamento y no se solicita la evidencia que soportó dicha decisión, es decir y como ya se ha comentado, establecer mecanismos de *reliance* formales que garanticen el acceso a la evidencia científica. A su vez, el sector expertos en FMV concuerda que es posible aplicar *reliance* hasta cierta medida siendo necesario contar con un sistema de FMV eficiente propio, ya que las diferencias culturales, fisiológicas, genéticas, conductuales y medio ambientales determina que las distintas poblaciones puedan responder de forma distinta al mismo medicamento por lo que es esencial que cada país lleve adelante el monitoreo independiente para asegurar *calidad, seguridad y eficacia* en su población. (98)

Con el objetivo de contar con un sistema de FMV eficiente, diversos autores (98) han identificado las distintas barreras a las que se enfrentan los países en vías de desarrollo a la hora de implementar un sistema de farmacovigilancia. Los mismos se listan a continuación:

- Subnotificación;
- Recursos económicos, humanos e infraestructura limitada;
- Capacidad reguladora y autoridad reguladora débiles. (legislación débil, problemas relacionados a la industria farmacéutica (mala calidad de productos, irresponsabilidad, control inadecuado de la cadena del medicamento que origina medicamentos falsificados) falta de vigilancia en el mercado, falta de sanciones y conflictos de interés. (98)

Los entrevistados fueron consultados respecto a cuáles de ellos son considerados debilidades en el contexto de Uruguay, las elecciones clasificadas de acuerdo al sector al cual pertenecían los entrevistados, se muestran en la siguiente Figura.

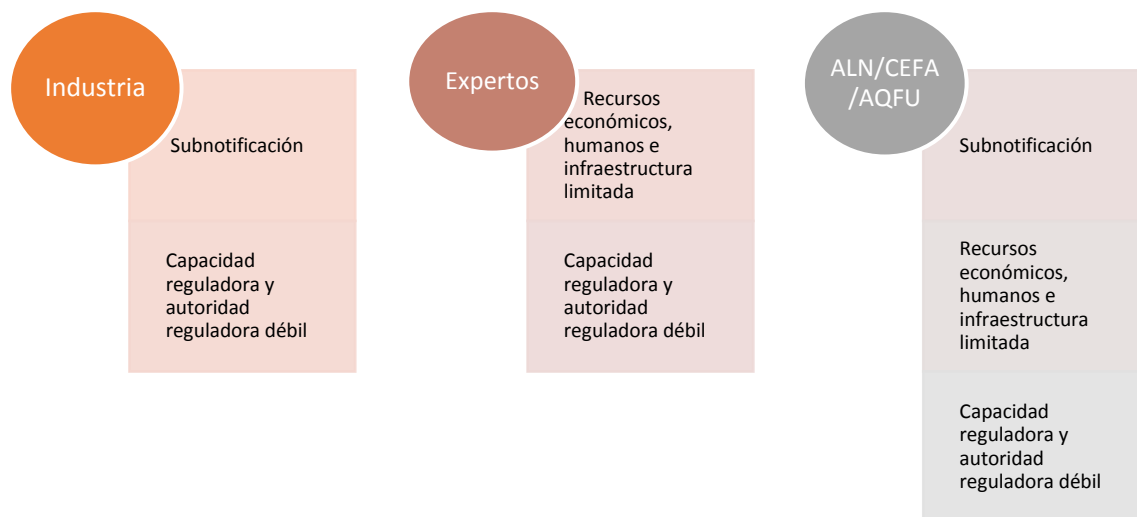


Figura 22. Debilidades reportadas en el contexto de Uruguay para un sistema de Farmacovigilancia eficiente.

Dentro del sector Industria, se manifiestan dos posturas, por una parte el 50% de los entrevistados perteneciente a este sector considera que la subnotificación es la principal barrera de Uruguay, destacándose principalmente la falta de notificación por parte del personal médico. Mientras que el otro 50% considera que la capacidad y autoridad reguladora débil es la principal limitante, entendiendo que una vez solucionado este problema el resto de las limitantes se resuelven en consecuencia. Los entrevistados coinciden en que la falta de inspecciones en farmacovigilancia que impulsen las BPFMV, y la falta de control post-comercialización, son las principales debilidades dentro de la opción “Capacidad reguladora y autoridad reguladora débil” no así los medicamentos falsificados, los cuales no considerados un problema en Uruguay.

2- Uso off label y Asociaciones.

De acuerdo a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el uso off-label se define como la prescripción de un medicamento para cualquier indicación, grupo específico de pacientes, vía de administración y posología distinta de la establecida en la autorización de comercialización del producto. (99) En países de alta vigilancia sanitaria, como los pertenecientes a EMA, las condiciones y términos bajo los cuales un medicamento ha demostrado ser seguro y eficaz se establecen en dos documentos. Por un lado, el medicamento es autorizado con el resumen de las características del producto (SmPC) o ficha técnica orientada a los prescriptores y por otro lado el prospecto que contiene la información dirigida a los pacientes. (100) En Uruguay los medicamentos se aprueban únicamente con el prospecto⁵⁶ y el mismo no se encuentra accesible

⁵⁶ La información contenida en el mismo se encuentra alineada a las fichas técnicas utilizadas como referencia para la evaluación, sin embargo, no es requisito que el laboratorio titular contar con los dos documentos.

para consulta pública. Por otro lado, tanto Uruguay como países de alta vigilancia sanitaria (EMA) no cuentan con normativa específica que regule el modo en el que finalmente se utilizan los medicamentos en la práctica clínica. Esto es consecuencia de que la prescripción de un medicamento ya sea dentro de lo establecido en la autorización de comercialización, como fuera de esta (*off label*), es una decisión médica tomada por el prescriptor dentro del vínculo o relación médico-paciente. (100) Sin perjuicio de esto, el uso *off label* debe estar basado en evidencia científica y el balance beneficio / riesgo debe ser positivo. Así como, cuando se realiza una prescripción inapropiada enmarcada dentro de la autorización de comercialización (*on label*), acarrea responsabilidad profesional, lo mismo sucede cuando el uso *off label* es inapropiado, es decir cuando no se cuenta con evidencia científica o la misma es contraria a la prescripción o la relación beneficio / riesgo es negativa.

En un estudio llevado a cabo por la EMA en 2017 (100) con el objetivo de evaluar el alcance del uso *off label* en Europa, se determinó que la mayoría de los uso *off label* en estos países se da en los pacientes pediátricos (en concordancia con los datos limitados sobre esta población que tienen los estudios clínicos) y sobre las enfermedades huérfanas. En segundo lugar, se debe prestar especial atención al uso *off label* en mujeres embarazadas y en pacientes añosos. Por otro lado, las áreas en las que se detectó mayor uso *off label* fueron las áreas clínicas en las que se cuenta con necesidades médicas no resueltas como oncología, hematología, psiquiatría y reumatología. (100)

Las razones que motivan la utilización *off label* de los medicamentos, recogidas en el estudio mencionado son; por un lado, la falta de incentivo de la industria farmacéutica para ampliar el alcance de las autorizaciones de comercialización concedidas, en especial cuando la patente del producto ha expirado y se encuentra en el dominio público. Por otro lado, los requisitos regulatorios cada vez más exigentes para la puesta en el mercado de un medicamento que hacen que aumenten los tiempos de investigación y en consecuencia los costos de, por ejemplo, investigar una indicación nueva. Por último, se menciona que existen situaciones en las que no existe otra alternativa. (100)

El uso *off label* es un tema que causa preocupación en las agencias regulatorias a nivel global debido al impacto que sus efectos puedan tener en la salud pública, pero a pesar de esto, no existe convergencia de las agencias respecto a las políticas regulatorias orientadas a resolver esta problemática. Como ejemplo de esto, se encuentra países como Francia y Hungría, en los cuales los prescriptores (o sus organizaciones) deben solicitar permiso para efectuar una prescripción *off*

label. A su vez, Reino Unido elaboró una Guía de Buenas Prácticas de prescripción y manejo de medicamentos como herramienta para prescriptores, o por ejemplo Holanda, país en el que la prescripción off label se encuentra permitida únicamente si se cuenta con protocolos elaborados por especialistas contemplando ese uso off label en particular, es decir, no lo dejan libre al ejercicio de cada profesional de forma independiente y a su vez, el paciente debe dar su consentimiento informado. (100)

Con el objetivo de establecer la situación en el contexto de Uruguay, los entrevistados pertenecientes al sector expertos en FMV, médico y farmacia hospitalaria fueron consultados acerca del uso off label y a pesar de manifestar que el uso off label basado en evidencia puede ser positivo, se constata la prescripción *off label* en muchas situaciones, siendo el mismo no reportado o notificado como tal.

Esta falta de notificación se debe principalmente al desconocimiento por parte del prescriptor de que se está utilizando un medicamento por fuera de la autorización de comercialización. En este sentido, manifiestan que no existe un control de las indicaciones para las que se usan los medicamentos, a su vez, las indicaciones aprobadas deberían estar accesibles ya que un uso off label en Uruguay puede no serlo para otro país y viceversa. En la actualidad, se debe confiar en que la información del prospecto se encuentre actualizada con las indicaciones aprobadas.

A su vez, el sector correspondiente a la industria y expertos entrevistados expresan que Uruguay tiene registrados asociaciones irracionales o que no han efectuado los estudios clínicos correspondientes a la asociación. Esto se debe, a que como se menciona en la sección Estándar OPS/OMS para las Américas, en la legislación de Uruguay no existen exigencias específicas que deban cumplir los medicamentos con asociaciones de principios activos ya conocidos o registrados.

3- La FMV en el contexto de los medicamentos Biotecnológicos:

Los medicamentos biotecnológicos deben registrarse de acuerdo al procedimiento de registro común comentado anteriormente, sin embargo, las características particulares de su registro se encuentran comprendidas en el Decreto 38/2015 de fecha 27 de enero del 2015. El cual define a los medicamentos biotecnológicos como *“Medicamentos que contienen principio/s activo/s obtenido/s a partir de cultivo celular, microorganismos o células vivas por tecnología del ADN recombinante o técnicas de hibridomas. Se utilizan para prevención, tratamiento o diagnóstico in vivo de enfermedades.”*.

En este sentido, el mencionado decreto define dos tipos de medicamentos;

- Medicamento Biotecnológico de Referencia (MBR); Se trata de medicamentos innovadores cuyas indicaciones fueron autorizadas sobre datos completos de *calidad, seguridad y eficacia* tanto en el país, como por EMA, Health Canada, FDA o Autoridades Regulatorias Nacionales de la región acreditadas por OPS/OMS.
- Medicamento Biotecnológico Similar (MBS); Se trata de medicamentos que han demostrado ser similares en cuanto a *calidad, seguridad y eficacia* respecto a un MBR.

A su vez, el decreto establece que los medicamentos biotecnológicos podrán registrarse de dos maneras;

1-) A partir de un protocolo completo, definiendo requisitos mínimos relacionados a: Información general y administrativa, información sobre el/los principios activos, la especialidad farmacéutica e información preclínica y clínica.

2-) Por comparabilidad con un medicamento biotecnológico de referencia, definiendo requisitos mínimos relacionados a: Información general y administrativa, información sobre el/los principios activos, la especialidad farmacéutica, protocolo de comparabilidad de calidad, preclínico y clínico.

Con respecto a la farmacovigilancia de este tipo de producto se establece como requisito para los titulares de registro, tanto para MBR como para MBS la presentación ante la ARM de un Plan de Farmacovigilancia y un P.G.R que permita informar la aparición de efectos adversos, y a su vez, evaluar el perfil de seguridad y eficacia del medicamento a lo largo de su ciclo de vida.

Al momento de la solicitud de acceso a información pública⁵⁷, Uruguay cuenta con 120 medicamentos biotecnológicos registrados incluyendo anticuerpos, proteínas, hormonas, interferones, factores y otros. De este total, se cuenta con 2 medicamentos biotecnológicos similares registrados y 29 en espera de evaluación solicitando registro como biosimilares.

De estos datos se puede concluir que, en el mercado uruguayo, la gran mayoría de los registros corresponden a MBR o a medicamentos registrados antes de la entrada en vigencia del decreto 38/15, los cuáles no se encuentran definidos en la normativa, pero que podrían ser denominados “copias” ya que la definición de similares otorgada para los medicamentos de síntesis -que no han demostrado ser bioequivalentes- en este tipo de productos no es apropiada.

Los medicamentos entonces denominados como “copias” que fueron registrados antes de la entrada en vigencia del decreto, para obtener su renovación –situación que debería haber transitado la totalidad de los mismos, ya que el decreto entró en vigor el 27 de enero de 2015 y

⁵⁷ En fecha 2 de agosto de 2019.

la vigencia del registro es de 5 años- debieron solicitar la renovación a través de dos procedimientos; 1-) por protocolo completo o 2-) por comparabilidad, debiendo para esto cumplir con la totalidad de los requisitos descritos anteriormente.

A su vez, el decreto establece como forma de excepción que *“la autoridad sanitaria podrá considerar evaluar la renovación de un medicamento biotecnológico registrado con anterioridad a la vigencia del presente documento, con los estudios de farmacovigilancia activa realizados”*.

Si analizamos las alternativas descritas anteriormente resulta evidente que un medicamento biotecnológico que no ha sido diseñado y desarrollado para compararse a otro no resultará biosimilar. El desarrollo de un MBS se caracteriza por un enfoque escalonado que comienza por la comparación de las características de calidad entre el MBR y el MBS, cuando estos estudios no sean llevados a durante el proceso de desarrollo del MBS, el mismo nunca podrá ser denominado como biosimilar (101) y por lo tanto esta alternativa no es adecuada. Por otro lado, no resulta viable la solicitud de estudios clínicos necesarios para solicitar la renovación por protocolo completo cuando el medicamento ya se encuentra en comercialización, ya que el mismo no será objeto de patente y por lo tanto no gozará de un período de exclusividad que le permita realizar esa inversión.

Debido a esto, la farmacovigilancia activa se presenta como la única opción viable para la renovación de un biotecnológico que se encuentra en comercialización a pesar de que no se definen lineamientos ni requisitos en relación al objetivo de la farmacovigilancia activa, como deberá ser implementada, y cuál es el resultado esperado, dejando dichas decisiones a los titulares de registro.

Como se ha comentado, para seleccionar un MBR en Uruguay el producto se debe haber sido autorizado mediante datos completos en el país o a través de la aplicación de *reliance* con EMA, Health Canada, FDA o Autoridades Regulatorias Nacionales de la región acreditadas por OPS/OMS, es decir las que hayan alcanzado nivel IV. En este sentido, se toma el estatus regulatorio del medicamento y no consideraciones adicionales que deberían tenerse en cuenta debido al riesgo que tiene este tipo de producto como; -tiempo de comercialización suficiente, y volumen de comercialización suficiente que permita la detección problemas de seguridad o eficacia. Por otro lado, es necesario que el MBR haya sido aprobado y cuente con amplia comercialización en autoridades confiables que cuenten con un marco normativo robusto, requisitos técnicos específicos para este tipo de producto bien establecido y que cuente con una experiencia

considerable en la evaluación de medicamentos biotecnológicos, a su vez debe contar con un sistema de farmacovigilancia confiable. (101)

Debido al riesgo aumentado y a la complejidad que presentan en relación a medicamentos de síntesis el *reliance* debería ser formal, de acuerdo a lo ya comentado en el capítulo “Instrumentos regulatorios” y además debería ser suficientemente restrictivo considerando únicamente países de alta vigilancia sanitaria que garanticen un nivel de desempeño y competencia adecuado. En el corto plazo, cuando la herramienta Global Benchmarking Tool (GBT) de la OMS, se encuentre operativa, el *reliance* debería ser adaptado en función de los resultados que arroje esta herramienta.

Teniendo en cuenta las consideraciones manifestadas respecto al *reliance* y el hecho de que la fabricación de medicamentos biotecnológicos en Uruguay es nula (en cumplimiento con los requisitos de la normativa del decreto 38/15) y muy escasa para medicamentos biotecnológicos “copia” resulta apropiado la inclusión de este tema dentro del capítulo “Seguridad y Eficacia” y particularmente en relación a la Farmacovigilancia, la cual tendrá un rol predominante para asegurar que la población tiene acceso a medicamentos biotecnológicos seguros y eficaces. A su vez, es necesario aclarar que el alcance será acotado a biotecnológicos desde una perspectiva de seguridad y eficacia dejando por fuera los medicamentos biológicos no biotecnológicos, hemoderivados, vacunas y sueros hiperinmunes.

Los aspectos a analizar serán divididos en: Aspectos relacionados a la Eficacia y Aspectos relacionados a la Seguridad.

Aspectos relacionados a la Eficacia:

El objetivo en el desarrollo de un MBS es que el mismo resulte similar a un MBR para el cual existe suficiente evidencia científica para dar soporte a su seguridad y eficacia. En el caso de los MBR la misma se determina a partir de los estudios clínicos ECA ya comentados para los medicamentos de síntesis y para el caso de los MBS se utiliza un enfoque escalonado para determinar la seguridad y eficacia sobre la base de datos clínicos y no clínicos reducidos. (101)

La particularidad del registro de MBS, es que la extensión de la información científica necesaria para la autorización dependerá de los resultados obtenidos. Es así, que se comienza por la caracterización de forma exhaustiva de la calidad del MBS que será la base para la reducción de

los estudios no clínicos y clínicos necesarios. Cuando esta comparación de calidad arroje diferencias, esto provocará que se requiera ampliar los estudios clínicos y no clínicos presentados, a su vez, toda diferencia deberá ser analizada y evaluada para determinar su importancia clínica. (101)

En Uruguay, la normativa establece que *“La autoridad sanitaria definirá la necesidad de realizar o presentar ensayos clínicos”* lo que será evaluado caso a caso. Este tipo de flexibilidad, no se encuentra alineado con las recomendaciones de la OMS (101) en la cual, para la evaluación clínica de un MBS se debe adoptar un enfoque escalonado comenzando por estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos seguido por los ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Por otro lado, si tomamos en consideración las legislaciones de países de referencia (FDA , EMA, Canadá) es requisito para la demostración de biosimilaridad, algún tipo de estudio clínico (por ejemplo estudios de comparabilidad PK y PD y un estudio de inmunogenicidad). Si bien todos los organismos internacionales de referencia establecen que son necesarios estudios clínicos, los mismos son reducidos, a modo de ejemplo, se evita los estudios requeridos para determinar la dosis. (101)

Los expertos en biotecnológicos y la industria consultada sobre este tema, considera que la legislación es demasiado ambigua tanto en la necesidad de presentar estudios clínicos como en los requisitos técnicos para este tipo de productos, a la vez no hay una consulta científica en la cual se facilite la información a la autoridad sanitaria durante el desarrollo del medicamento.

Por otro lado, en los casos en los que se otorgue esta flexibilidad (exención de estudios clínicos), será determinante para asegurar la seguridad y eficacia, la inclusión de dichos medicamentos en un sistema de farmacovigilancia intensiva, siendo importante contar con un sistema de FMV maduro y eficaz en el desempeño de sus competencias para detectar de forma temprana señales que originen una retirada del mercado.

A su vez, en relación a la extrapolación de indicaciones, es decir cuando se ha demostrado la similaridad en seguridad y eficacia entre el MBR y MBS para una indicación clínica particular (101) la normativa establece que *“se podrá presentar, si existen argumentos científicos que lo avalen, la extrapolación de datos de eficacia y seguridad obtenidos anteriormente, solicitud que será evaluada”*. En este sentido, no queda claro cuál es la posición tomada ya que, por un lado, es necesario cumplir con ciertas condiciones para realizar la extrapolación como ser el mecanismo de acción clínicamente pertinente debe ser el mismo, la inmunogenicidad del MBS debe haber sido caracterizada y estudiada de forma suficiente, el diseño clínico empleado debe ajustarse a la

indicación a extrapolar (101), entre otros. Y por el otro, la extrapolación de indicaciones se encuentra en debate en la actualidad y existen criterios disímiles entre las distintas agencias.

Teniendo en cuenta las tres guías principales para el registro de medicamentos biotecnológicos de FDA, EMA y OMS, la industria farmacéutica uruguaya considera que el decreto 38/15 se encuentra desactualizado ya que este tema ha avanzado mucho más rápido que la legislación. A su vez, los industriales manifiestan que a este decreto le falta mucha información y requisitos: falta normativa para elegir una referencia, falta establecer una posición respecto a la intercambiabilidad, faltan planes de manejo de riesgo con elementos de no confusión, no se especifica que abordaje se va a tomar en relación a las distintas indicaciones terapéuticas (extrapolación) y es muy ambiguo respecto a los estudios clínicos que se solicitarán; lo que determina la necesidad de una evaluación “caso a caso” de estos medicamentos. Por otro lado, el sector expertos alineado con la industria, considera que el decreto es muy básico ocasionando que muchos requisitos que son solicitados en las guías de EMA, FDA u OMS, y que en muchos casos solicita Uruguay, queden por fuera de la normativa.

Aspectos relacionados a la Seguridad:

A partir de los estudios clínicos realizados sobre el MBS podrá ser posible detectar eventos adversos frecuentes y a corto plazo, siendo esto, suficiente para otorgar la autorización de comercialización del MBS. Debido a esto, la seguridad del MBS una vez que el mismo ha sido autorizado y puesto en el mercado debe seguirse de forma minuciosa, para todas las indicaciones aprobadas, poniendo énfasis en los riesgos detectados durante la evaluación de los datos de seguridad (por ejemplo una diferencia del perfil de glicosilación que pueda generar un aumento de la inmunogenicidad) siendo la estrategia de farmacovigilancia empleada de particular importancia para garantizar MBS seguros. (101)

En Uruguay, según la normativa vigente los requisitos en farmacovigilancia de un MBS son los mismos que los que se exige para un MBR a pesar de que los MBR han sido autorizados mediante estudios clínicos completos. En este sentido, a ambos se les exige presentar un plan de farmacovigilancia y un plan de gestión de riesgos (P.G.R). A su vez, los informes generados deben presentarse de forma anual a la Unidad de farmacovigilancia del MSP.

En relación a la seguridad, tanto FDA como OMS consideran que para evitar errores en la prescripción y para asegurar la trazabilidad que permita realizar una farmacovigilancia exitosa, es

necesario que los medicamentos biotecnológicos (tanto referencias cómo biosimilares) sean nombrados por el INN (International Nonproprietary Name) seguido de un sufijo de cuatro letras que identifiquen inequívocamente el medicamento (por ejemplo filgrastim-sndz, filgrastim-aafi) independientemente que cada uno tenga un nombre comercial propio. (102)

En Uruguay, el único requisito respecto a la denominación de este tipo de productos establece que el medicamento biosimilar debe tener un nombre comercial único, requisito aplicable para cualquier tipo de medicamento. Por otro lado, en el rotulado secundario debe figurar que se trata de un MBS y el prospecto del mismo debe ser lo más parecido posible a la referencia. Sin embargo, no se han definido requisitos específicos de etiquetado y prospecto para los MBR. (102)

Teniendo en cuenta la normativa vigente para la prescripción por nombre genérico del activo ya comentada en el capítulo de “Calidad”, la misma podría ocasionar errores en la prescripción u obstaculizar la trazabilidad cuando este sufijo no sea incluido. Esto resulta especialmente importante, si tenemos en cuenta los requisitos disímiles en cuanto a estudios de intercambiabilidad (“switching y/o multiple switching”) que adoptan las distintas agencias de referencia (FDA solicita vs EMA no) que hacen aún más complejas las decisiones de sustitución tanto médica cómo no médica y que por lo tanto pueden afectar la seguridad de los pacientes.

En relación a este aspecto, los entrevistados consultados correspondientes al sector expertos manifiestan que si bien Uruguay no tienen una postura definida ya que la misma no fue establecida de forma formal, consideran que es importante que se modifique la legislación para hacer esto posible y permitir la trazabilidad. A su vez, se considera una debilidad menor en un contexto en el que existen deficiencias mucho mayores, teniendo en cuenta además que en la actualidad este problema no se generó todavía.

Por otro lado, la FDA tiene como requisito estudios de intercambiabilidad (multiple switching) para obtener el registro de un biosimilar es decir que el resultado clínico de intercambiar el biosimilar con la referencia cuando el medicamento se administra en varias dosis sea el mismo que administrar el medicamento referencia reiteradas veces. La EMA no exige esta demostración para otorgar el registro de un biosimilar y deja en manos de cada estado la decisión de intercambiabilidad o sustitución. Uruguay tiene reglamentado que la prescripción de medicamentos deberá ser realizada por nombre del principio activo y por lo tanto esto habilitaría el intercambio o la sustitución automática.

Teniendo en cuenta que la totalidad de los medicamentos biotecnológicos de Uruguay que se encuentran registrados en cumplimiento con el decreto 38/2015 son importados, lo que determina evaluaciones previas por otras ARM, y además considerando que estas cuestiones no se encuentran armonizadas a nivel de las tres regiones ICH (EEUU, Japón, Europa), es importante que la normativa adquiriera mayor detalle ya que la seguridad y eficacia de un medicamento puede haber sido evaluado de forma distinta determinado esto el uso. A modo de ejemplo, un medicamento que haya sido aprobado por la FDA podrá tener estudios de multiple switching, siendo más seguro en el escenario de una sustitución automática, mientras que otro proveniente de EMA no tendrá dichos estudios y en dicho caso será más cauteloso y recomendable continuar todo el tratamiento con el mismo medicamento. Este aspecto, es considerado central y debe ser definido ya que los requisitos técnicos del país de origen pueden alterar el uso en la práctica clínica. A su vez, es necesario enfatizar, que no es necesario adoptar de forma excluyente una de las posturas mencionadas respecto a la intercambiabilidad o sustitución⁵⁸, si no que la normativa debe ser modificada para contemplar dicha situación, la misma sea evaluada para cada producto, y se autorice, en función de los estudios que presenta, el modo de uso y prescripción.

Por último, la OMS a través de su guía (“Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products”) publicada en 2009 destaca que cada autoridad sanitaria debería definir o decidir sobre los problemas de propiedad intelectual, intercambiabilidad, rotulado e información para prescriptores relacionados al uso de biosimilares, no pretendiendo armonizar dichas cuestiones. Sin embargo, la totalidad de los entrevistados considera que no existe una postura en relación a estos temas.

⁵⁸ En el caso de la FDA el requisito de intercambiabilidad múltiple provocó que el número de biosimilares aprobados sea francamente menor a los autorizados en Europa, siendo una clara limitante al acceso a medicamentos biosimilares. (FDA cuenta con 25 biosimilares aprobados mientras que EMA cuenta con 68).

B-) Conclusiones.

1-Legislación farmacéutica, alcance y modalidades de FMV.

La evolución cada vez más eficiente de los sistemas de farmacovigilancia a nivel mundial, pone de manifiesto que la mayoría de los retiros se hacen durante los primeros años de comercialización, debido a modificaciones en la relación riesgo/beneficio. Considerando los casos en el que el procedimiento de registro implique el uso de *reliance*, una estrategia posible para disminuir este riesgo es acotar la vigencia del certificado de autorización de registro y comercialización a los medicamentos nuevos⁵⁹ y por consiguiente de sus similares.

El registro tiene una vigencia de cinco años, pero podría ser acotado a un año, para conducir una revisión, y asegurar que la relación beneficio/riesgo se mantenga incambiada y verificar la toma de acciones regulatorias de las autoridades confiables en relación al medicamento. Luego de transcurridos los primeros cinco años en comercialización dicha revisión se efectuaría cada cinco años teniendo en cuenta que el riesgo de un retiro disminuye y adecuándose al período de renovación establecido en el procedimiento de registro y que se considera adecuado.

Por otro lado, todos los medicamentos en comercialización deberían aportar un IPS (Informe Periódico de Seguridad) de forma anual durante los primeros cinco años de comercialización y luego cada cinco años, independientemente que se encuentren dentro del alcance de la modalidad de farmacovigilancia adicional. En el caso de que la fecha internacional de registro sea menor a dos años, es decir, cuando se haya registrado el medicamento en Uruguay, transcurrido menos de dos años de iniciada la comercialización internacional, los informes deberán realizarse y presentarse cada seis meses durante los dos primeros años desde el inicio de la comercialización en el mundo y luego ajustarse a la frecuencia descrita anteriormente respecto a la comercialización en el país.

Esto es importante, debido a que el titular de registro es responsable no sólo por la calidad de su producto, sino también por la eficacia y seguridad, aunque la misma haya sido subrogada mediante la utilización de mecanismos de *reliance*.

En este sentido, deberá ser responsable de realizar el monitoreo respecto de la información nueva relativa a la seguridad y de aportar un resumen del estado de las autorizaciones de comercialización en distintos países –seleccionados en función de las autoridades confiables

⁵⁹ Los medicamentos considerados “nuevos” son aquellos que llevan menos de cinco años en el mercado.
(7)

designadas para garantizar la seguridad y eficacia- lo que puede generar señales de alerta temprana cuando se detecta que una de estas autoridades confiable efectúa un retiro del mercado. Esta es una estrategia importante para evitar que ocurra un desfase como el descrito para el retiro de la domperidona, al generar la oportunidad de reevaluar de forma periódica la seguridad de los medicamentos. Con dicha información, será posible tomar una decisión regulatoria que puede ser; modificar la información terapéutica del medicamento (a través de una modificación a datos de registro), modificar la condición de venta, solicitud de estudios complementarios o cancelar el registro sanitario, entre otros.

A su vez, teniendo en cuenta el contexto regulatorio estudiando en el que existe un porcentaje de subnotificación muy elevado y en el que la amplia mayoría de los medicamentos no han demostrado ser bioequivalentes, resulta necesario incentivar la investigación en farmacovigilancia a través de métodos epidemiológicos como estudios de cohortes, estudios de casos-control, serie de casos y estudios clínicos. Para esto, es fundamental coordinar y apoyar dichas investigaciones tanto con la academia, como con los prestadores de salud públicos y privados de forma que el SNF cumpla de forma eficiente su cometido. En este tipo de investigación, es importante que queden comprendidos medicamentos que no siendo candidatos a FMV adicional ni incluidos en la lista de activos sujetos a FMV activa, no posean estudios clínicos (tanto de fase IV como anteriores) que den soporte a la autorización de comercialización y que, por otro lado, sea de interés sanitario conservar en el mercado.

De forma adicional, deberían hacerse devoluciones a los profesionales de la salud que notifican para dar a conocer el análisis que se hizo con esa información ya que la notificación de por sí no aporta a la seguridad y/o eficacia de un medicamento, sino la respuesta y el análisis de esa información es lo que agrega valor y contribuye a la salud de los pacientes contribuyendo además a aumentar la notificación.⁶⁰ Las estrategias para aumentar las notificaciones son variadas, como pueden ser, brindar retroalimentación a los notificadores, realizar reuniones científicas o cursos educativos y formar comités de FMV en las instituciones, algunas de las cuales ha implementado Uruguay.

⁶⁰ En este sentido, existen estrategias en la región, en especial en Argentina, orientadas a aumentar las notificaciones. Dicha estrategia consiste en que el notificador se registra con un usuario (existe la posibilidad de realizar una notificación de forma anónima) dependiendo de su perfil (profesional, usuario, laboratorio o efector), debe transitar únicamente cuatro pasos para realizarla, disminuyendo la carga sobre el notificador ya que todos sus datos se encuentran ya registrados siendo además, el aporte de información diseñado en función del perfil del notificador. (56)

Con relación a las distintas modalidades de FMV, se puede concluir que la FMV pasiva debería impulsarse incentivando la notificación, la FMV adicional por otro lado, debería aplicarse para todos los casos en el que las autoridades confiables consideren que la seguridad de un medicamento no ha sido establecida de forma completa o que se hayan detectado problemas de seguridad que requieran mayor estudio. Seguir este lineamiento u orientarse al mismo, es necesario ya que cuando se subroga la seguridad y eficacia en los estudios clínicos que han sido evaluados y aprobados por autoridades confiables, también es necesario adoptar las medidas en farmacovigilancia que los mismos determinen. Por último, la FMV activa debería incorporar y retirar activos de forma dinámica y sustentarse en sistemas de vigilancia hospitalaria a través de los nodos periféricos que componen el SNF como los prestadores públicos y privados en conjunto con la UDELAR.

Por otro lado, es necesario incluir inspecciones en FMV a cargo de la ARM, con el objetivo de impulsar las BPFMV y establecer procedimientos estandarizados para entre otras cosas, generar criterios uniformes para la definición de evento adverso notificable, evaluación de las notificaciones y generación de señales, sus posibles cursos de acción y comunicación, ya que un sistema de FMV efectivo y eficiente, depende del aporte de muchos actores y los mismos deben armonizarse adoptando los mismos procedimientos de forma de alcanzar este objetivo.

De forma adicional, es necesario realizar un control post-autorización más exhaustivo, la ARM debería hacer público los prospectos, fichas técnicas o al menos las indicaciones actualizadas que han sido aprobadas.

Las estrategias descritas anteriormente se encuentran orientadas a ser más proactivas que reactivas ante los retiros, alertas y cambios en la relación beneficio/riesgo, característica que se ha documentado para los sistemas de farmacovigilancia de América Latina y el Caribe (7) y que se ha confirmado para Uruguay a través de las entrevistas realizadas.

2- Uso *off label* y Asociaciones.

En el marco del alcance de esta tesis las estrategias del uso *off label* se analizarán únicamente desde un punto de vista regulatorio ya que el mismo puede tener distintos enfoques.

En este sentido, se han planteado diversas políticas o herramientas orientadas a resolver, monitorear y controlar esta problemática, las mismas se describen a continuación. (100)

Una posibilidad es permitir la inclusión en los trámites de registro de evidencia científica complementaria (estudios de cohortes, casos y controles, serie de casos) a los ECA (ensayos

controlados aleatorizados) aportados por la industria farmacéutica para la autorización de indicaciones nuevas u otras modalidades de uso off label. Dicha evidencia científica puede ser complementada por un sistema de farmacovigilancia exitoso pudiendo dar soporte científico para aumentar el alcance de la autorización de comercialización.

Contar con guías elaboradas por la ARM para determinar las situaciones y los requisitos de evidencia necesario para un uso off label adecuado.

Crear e impulsar iniciativas para que la industria farmacéutica solicite nuevas indicaciones u otras modalidades de uso off label (como dosis, formulación, uso en otras poblaciones, etc). En este aspecto los países de alta vigilancia sanitaria (o autoridades confiables) han incluido en su legislación normativa para medicamentos pediátricos y enfermedades huérfanas.

Los requisitos para el registro de medicamentos pediátricos tienen por objetivo asegurar que exista una cantidad adecuada de medicamentos autorizados y cuya seguridad y eficacia ha sido demostrada en esta población. A su vez, busca aumentar la información e investigación que se tienen acerca de esta población. En este sentido el requisito consiste en solicitar a los laboratorios que solicitan un registro aportar estudios respecto a la seguridad y eficacia en población pediátrica alineada a un plan de investigación pediátrico creado, evaluado y controlado por un Comité pediátrico. Por otro lado, se encuentra contemplado la solicitud de una autorización de comercialización pediátrica (formulada o con características dedicada a esta población). El incentivo otorgado a la industria innovadora en Europa para esto consiste en 8 años de protección de datos⁶¹ más dos años adicionales de exclusividad en el mercado⁶². A su vez, este tipo de solicitud dedicada tiene acceso automático a un procedimiento centralizado (con las ventajas de tener una única autorización válida para todos los países miembros de EMA siendo además los aranceles menores) por último, pueden mantener el nombre del producto con el mismo activo que el medicamento destinado a adultos. (100) Por otro lado, incentivos similares se han otorgado

⁶¹ La protección o exclusividad de datos es el período de tiempo durante el cual un solicitante no puede confiar en los datos de soporte de otra autorización de comercialización a los fines de presentar una solicitud de registro propia y por consiguiente obtener la autorización de comercialización y lanzar el producto al mercado. A modo de ejemplo los genéricos, híbridos o biosimilares no puede ser registrados y aprobados por la ARM durante este período. (103)

⁶² Los derechos exclusivos de comercialización determinan un período de tiempo durante el cual un genérico, híbrido o biosimilar no puede ser puesto en el mercado, incluso cuando ya se encuentra aprobado y registrado por la ARM para su comercialización. (103)

para solicitudes de autorización de comercialización o nuevas indicaciones de medicamentos existentes destinados a una enfermedad huérfana, es decir aquella que afectan a no más de 5 pacientes de cada 10.000. (100)

Otra estrategia consiste en solicitar a los prescriptores autorización a la autoridad competente (podrá ser por ejemplo el comité de farmacoterapéutica de cada institución) el cual será encargado de evaluar la evidencia relativa a la seguridad y eficacia para determinar luego una relación beneficio/riesgo del uso solicitado. (100)

Teniendo en cuenta que Uruguay subroga la demostración de seguridad y eficacia sería adecuado adoptar medidas regulatorias “suaves” como son la elaboración de guías y la solicitud de autorización para la prescripción off label. En este sentido, los entrevistados expresaron que la exigencia de reportar e informar al paciente acerca de que se le está prescribiendo un off label podría desestimular el uso del off label cuando no se cuenta con evidencia para ello, e impulsar la generación de información para estudiar nuevas indicaciones. Por otro lado, sería recomendable que tanto prescriptores como pacientes tengan acceso a las indicaciones aprobadas a través de la publicación por parte de la ARM de las fichas técnicas aprobadas de los productos autorizados. De forma de posibilitar el acceso público a las fichas técnicas actualizadas de los productos comercializados cobra interés la solicitud de informes periódicos de seguridad (IPS) de forma anual para todos los productos comentada anteriormente ya que asegura que la información de seguridad y eficacia se actualiza con los nuevos alcances de las autorizaciones de comercialización otorgados por las autoridades confiables.

Para los medicamentos conteniendo asociaciones de principios activos en comercialización, la FMV puede emplearse para tener mayor garantía de la seguridad y eficacia de los productos y evaluar la pertinencia del registro y su consecuente permanencia en el mercado. En este sentido, las estrategias regulatorias deberían estar dirigidas a solicitar un plan de manejo de riesgos, estudios de farmacovigilancia activa, obligatoriedad de reportes de seguridad periódicos y consultas a la academia con el fin de determinar cuál es la justificación médica para este producto, si la hay. Por otro lado, ante la solicitud de registro de nuevas asociaciones los requisitos deberían estar alineados a las guías internacionales y solicitarse estableciendo los mecanismos adecuados de *reliance* los estudios clínicos pertinentes.

3- La FMV en el contexto de los medicamentos Biotecnológicos:

Para los medicamentos Biotecnológicos el aspecto más relevante y prioritario es definir los requisitos, objetivos y responsables de la farmacovigilancia activa necesaria para renovar el

registro de los medicamentos “copias” registrados antes de la entrada en vigencia de la normativa específica para biotecnológicos. Situación que es considerada limitante ya que, de acuerdo a la información recabada mediante las entrevistas a los expertos, las renovaciones de los mismos se encuentran detenidas.

Teniendo en cuenta que el retiro de estos medicamentos puede originar un vacío terapéutico, es necesario adoptar un sistema de farmacovigilancia activa, para detectar problemas de seguridad o eficacia de estos y así renovar su registro. O de lo contrario realizar el retiro del producto, ya que las otras alternativas determinadas en la legislación no se consideran adecuadas por los motivos ya expuestos.

Por otro lado, según los datos recabados existen 29 solicitudes de MBS a la espera de evaluación, siendo entonces, recomendable la modificación de la normativa que exija la inclusión del sufijo de cuatro letras de forma de mantener la trazabilidad para realizar una FMV confiable.

A su vez, es necesario brindar más detalles técnicos a través de la adopción y definición de guías de autoridades u organismos confiables como ICH, OMS, u autoridades sanitarias confiables para el registro de un medicamento biosimilar, en relación tanto al rotulado como a las posibilidades de intercambiabilidad médica y no médica.

Con relación a los mecanismos de *reliance* aplicados a este tipo de medicamentos, los mismos deberían ser más restrictivos considerándose únicamente las agencias confiables de alta vigilancia sanitaria que posean una amplia trayectoria en la evaluación “first in the world” de este tipo de productos. En este sentido sería conveniente, ir un paso más que para los medicamentos de síntesis y considerar únicamente las agencias FDA y EMA. Esto a su vez, puede ser modificado una vez que se haya implementado el sistema de global de evaluación de agencias de la OMS.

Resulta evidente de los datos recabados que la normativa debería ser dinámica y responder de forma rápida ante los cambios de requisitos, se debería revisar la flexibilidad para no realizar estudios clínicos cuando se solicita el registro de un MBS, definir requisitos y criterios para la extrapolación de indicaciones (es necesario aclarar que la normativa no reconoce de forma expresa ninguna de las guías emitidas por OMS, FDA o EMA que determinan los requisitos para el registro de MBS).

A su vez, es necesario establecer una posición respecto a la intercambiabilidad, y los estudios requeridos para la misma, rotulado e información para prescriptores, en este último punto podría ser recomendable publicar los estudios clínicos que se han realizado sobre los MBS.⁶³

Autorización de estudios clínicos.

La responsabilidad de la autorización de estudios clínicos de medicamentos recae en la ARM estando esta actividad reglamentada en Uruguay por el Decreto 158/19 (12/06/2019) “Investigación en seres humanos”.

En este decreto se establecen los requisitos que toda investigación en seres humanos debe satisfacer para garantizar la protección de la salud y dignidad de las personas que participan de la misma asegurando que los resultados de dicha investigación sean fidedignos y confiables en cumplimiento con la Declaración de Helsinki del año 2000, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos y las Buenas Prácticas Clínicas establecidas en la resolución del grupo mercado común del MERCOSUR N° 129/96 (internalizado en Uruguay por el decreto 189/98).

Para proceder a la autorización de un estudio clínico en Uruguay se debe registrar la propuesta de investigación en el MSP, aportando información relativa a tipo de Investigación, instituciones participantes, participantes y rol en el estudio, datos de los investigadores, institución o agencia financiadora, resumen del Proyecto de Estudio Clínico, Comité de Ética de Investigación Institucional donde va a ser presentado. (104) Sin embargo, no se desprende del procedimiento que el mismo tenga que ser registrado en la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)) que posibilita contar con un registro único de ensayos clínicos a nivel mundial, la identificación inequívoca y no ambigua a través de la asignación de un número universal. El registro en esta base de datos permite, entre otras cosas, identificar vacíos en la investigación clínica, impulsar la colaboración entre

⁶³ Es necesario aclarar que las cuestiones de Propiedad Intelectual relativas a este tipo de productos no se encuentra armonizada por la OMS siendo necesario que cada Estado defina su posición. En este sentido, -y teniendo en cuenta que los aspectos de Propiedad Intelectual quedan por fuera del alcance de esta tesis- es importante notar que en países como E.E.U.U los biosimilares pueden ser objeto de patente. Para esto, se considera que las diferencias que otorguen una ventaja del biosimilar respecto a la referencia, que no impacten en el resultado clínico (es decir el efecto terapéutico para ambos debe ser el mismo) y teniendo en cuenta que dicha mejora o ventaja es relevante, se considera que la misma posee altura inventiva y puede ser objeto de patente. Esta particularidad puede ser explotada por los titulares de MBS para aumentar los beneficios económicos al tener exclusividad en el mercado, habiendo realizado, a su vez, el desarrollo del biosimilar a partir de estudios clínicos reducidos. Ejemplos de este enfoque son los biosimilares filgrastim-sndz de Sandoz, folitropina alfa de Finox y estreptoquinasa de Biocon. (105) Esta “concepción” de altura inventiva determina que se pueda generar un impacto negativo en el acceso a medicamentos biosimilares de la población y se genere una nueva dinámica entre los innovadores y la industria de medicamentos biosimilares.

investigadores, evitar la duplicación de trabajo y garantizar que las decisiones en salud se tomen considerando la totalidad de los datos científicos disponibles. (106)

Si bien el registro debe realizarse para todas las investigaciones en seres humanos (tanto para investigación básica, clínica y/o epidemiológica con personas y/o muestras biológicas), la solicitud de autorización debe realizarse únicamente en los casos en los que corresponda e involucra la presentación ante la ARM de los siguientes documentos: Constancia de Registro del Proyecto ante el MSP, nota solicitando la evaluación del Protocolo de Ensayo Clínico, protocolo de investigación, aprobado por el/los Comité/s de Ética Institucional, formulario de Consentimiento Informado, aprobado por el/los Comité/s de Ética Institucional, resolución de aprobación del Comité/s de Ética Institucional del protocolo y del Formulario de Consentimiento Informado, autorización de la Dirección de la Institución/es, Curriculum vitae resumido de todos los investigadores indicando cuando se trate de ensayos clínicos la experiencia y participación en los mismos, declaración jurada firmada por todos los investigadores donde se comprometen expresamente a respetar la Declaración de Helsinki versión del año 2000, Decreto N° 158/19 y las Buenas Prácticas Clínicas (resolución MERCOSUR N°129/96 (Decreto 189/98)). A su vez, cuando se trate de estudios clínicos que incluyan medicamentos es necesario contar con un Químico Farmacéutico responsable del almacenamiento y dispensación de los medicamentos administrados durante el ensayo. (104)

Estándar alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).

Esta sección se centrará en abordar las diferencias que de alguna forma no están resueltas apropiadamente en la normativa uruguaya, o que caen en una brecha regulatoria, y que por lo tanto pueden tener un impacto negativo en asegurar medicamentos seguros y eficaces. Los hallazgos se clasifican de acuerdo con los siguientes apartados;

- 1- Nombre Comercial;
- 2- Procedimiento de registro;
- 3- Farmacovigilancia.

1-Nombre Comercial:

El nombre de los medicamentos forma parte de las garantías de su identificación estableciéndose que el nombre del medicamento no podrá inducir a error sobre las propiedades terapéuticas y farmacológicas, naturaleza, composición del medicamento o puedan inducir a error en la prescripción o dispensación a causa de denominaciones ya existentes en el mercado farmacéutico por confusión fonética u ortográfica. (107) Existe una clara distinción entre los nombres de medicamentos sujetos a prescripción médica de los que no están sujetos a prescripción médica y

por lo tanto se puede hacer publicidad dirigida al público en general, ya que el paciente o usuario asocia las propiedades del medicamento con su denominación.

En términos generales, se debe asegurar que los nombres aprobados no supongan o generen un riesgo para el usuario. Por otro lado, se reconoce además que el nombre puede constituir, en determinadas circunstancias, un elemento informativo positivo. (107)

Existen guías extensas con criterios y requisitos para cada situación (nombre compuesto por DCI seguido del nombre del laboratorio, nombre fantasía) pero se destaca particularmente los requisitos para inclusión de calificativos seguidos de un nombre fantasía, los cuales se encuentran permitidos únicamente en los casos en que aporten información como por ejemplo, duración de la acción, mecanismo de acción, composición, actividad, población destinataria o supongan una diferencia que ayude a identificar o a disminuir un error de dispensación.

Por otra parte estos calificativos deben asegurar que la probabilidad de error debida al uso de un calificativo es menor que la derivada del uso de nombres fantasías sin el uso de calificativos que puedan resultar más largos, difíciles de memorizar y pronunciar. Por ejemplo, dentro de los calificativos de acción terapéutica, se puede emplear descongestivo, antitusivo, expectorante, ejemplos de calificativos de dosis de principios activos se encuentra fuerte, potente, calificativos relativos a la composición, plus, complex, entre otros. Sin embargo la inclusión de estos calificativos debe cumplir requisitos estrictos, por ejemplo los calificativos relativos al tiempo de liberación del activo como fast, rapid, instant deben tener estudios farmacocinéticos que demuestren este extremo y por otro lado, los calificativos relacionados a la dosis de principio activo (ej fuerte), podrán emplearse únicamente para asociaciones registradas de forma posterior a un medicamento ya comercializado con la misma composición cualitativa con mayor dosis en alguno de los principios activos, no siendo autorizado para distintas dosis de medicamentos conteniendo un único principio activo. (107)

2-Procedimiento de registro:

Para las solicitudes de registro el titular deberá declarar cualquier denegación a una solicitud tanto a nivel de países pertenecientes a EMA como en cualquier otro país y los motivos que dieron lugar a esta decisión. A su vez, durante todo el ciclo de vida del medicamento, cualquier modificación a esta información debe ser declarada por el titular, lo que permite y obliga al titular a realizar el monitoreo en el cambio del estatus regulatorio del medicamento. (64)

A su vez, se establecen las siguientes posibilidades ante la solicitud de un registro (64);

- a- Nuevos principios activos: Son solicitados datos completos de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas, de acuerdo a lo ya mencionado anteriormente.
- b- Medicamentos genéricos: Para aquellos medicamentos con la misma composición cualitativa de principios activos, misma forma farmacéutica, es necesario demostrar bioequivalencia con un medicamento de referencia a través de estudios adecuados de biodisponibilidad.
- c- Medicamentos registrados de forma combinada con datos suplementarios (Medicamentos híbridos): En los casos en los cuales no se trate de un medicamento innovador, es decir, conteniendo un principio activo nuevo, pero no se cumplan los requisitos de medicamento genérico, ya sea por ser otra forma farmacéutica, por diferencias en el principio activo que le otorguen propiedades diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia (por ejemplo diferentes ésteres, isómeros, complejos o derivados de un activo). En este caso será necesario contar con ensayos preclínicos y/o clínicos suplementarios con el fin de establecer de forma adecuada la seguridad y eficacia.
- d- Nuevas asociaciones de principio activos ya autorizados. Deberán aportar los resultados de los estudios preclínicos y clínicos relativos a la nueva asociación, sin necesidad de aportar los estudios relativos a cada principio activo por separado.

Los requisitos técnicos para dar cumplimiento a la solicitud de estudios e información científica se encuentran en las guías de ICH relativas tanto a Eficacia como a Seguridad, las mismas se listan en el Anexo 4, siendo reconocidas formalmente en la legislación de cada país miembro.

En este sentido, y como ya se ha establecido en la comparación contra el Estándar OPS/OMS para las Américas no existen exigencias y no se encuentran contemplados tanto las solicitudes combinadas identificadas en el literal c-) para las cuales es necesario estudios suplementarios y para las nuevas asociaciones.

Dentro de las causas de denegación relacionadas a la Seguridad y/o Eficacia de una solicitud de registro, además de una relación beneficio/riesgo desfavorable, se toma como criterio de rechazo de la solicitud la falta de suficiente evidencia que justifique la eficacia terapéutica. (64) Esta característica es importante para establecer un nivel mínimo de eficacia que deberá demostrar el medicamento, cuantificado de forma independiente a la relación beneficio/riesgo, orientado a garantizar un avance terapéutico para todo medicamento que solicite la autorización de comercialización.

A su vez, otro de los motivos que reafirman la implementación de mecanismos de *reliance* formales, y a su vez, un estrecho monitoreo del estatus regulatorio en las agencias confiables, se basa en que es posible que se otorgue una autorización de comercialización con datos preclínicos o clínicos incompletos. (64) Esto podrá suceder cuando; la prevalencia de la enfermedad sea tan baja que esto impida la generación de datos completos, cuando el desarrollo del estado de la ciencia no permita obtener la información, cuando los principios de la deontología médica prohíben recoger esta información o cuando exista una necesidad médica no resuelta, en el que el acceso inmediato del medicamento a esta población de pacientes, supera ampliamente el riesgo de no poseer datos preclínicos o clínicos completos. (64) Esta última situación da lugar a lo que se conoce como las autorizaciones o aprobaciones condicionales, en este sentido la EMA implementó este tipo de autorización en el año 2006 con el objetivo de acelerar el acceso a medicamentos. Desde su inicio han sido otorgadas a 30 medicamentos de los cuales ninguno fue retirado del mercado o suspendido luego de que se generara la información complementaria. En este régimen de autorización, el producto es renovado de forma anual y el titular deberá generar y completar la información faltante de acuerdo a un cronograma establecido por la ARM para confirmar la relación beneficio/riesgo favorable. Una vez que se recaba esta información, la solicitud sigue el procedimiento general para todos los medicamentos en el que la primera autorización (luego de contar con los datos completos) se otorga por cinco años y luego de forma indefinida. Por otro lado, el resto de las situaciones planteadas corresponden a las autorizaciones excepcionales en las que la información complementaria no pueda ser obtenida luego de la autorización y por lo tanto las situaciones abarcadas en esta categoría nunca se transformarán al procedimiento general de autorización y deberán ser revisadas periódicamente. (108)

Tanto el etiquetado como el prospecto y su correspondiente ficha técnica forman parte de la autorización de comercialización y como tal, cualquier cambio debe ser solicitado. Dentro de los requisitos que deberá cumplir el etiquetado se establece que no se admiten motivos gráficos con carácter publicitario (64) ya que además de tener un objetivo publicitario, disminuye la percepción de riesgo del medicamento de los pacientes. En este sentido, Uruguay no tienen establecido este requisito en la legislación, lo que hace que exista una gran variedad de medicamentos con motivos gráficos en el mercado, especialmente los de categoría de venta “Venta libre en condiciones reglamentarias”. Respecto a la información contenida en el etiquetado y prospecto, se cuenta con una lista actualizada de forma periódica de excipientes cuya declaración es obligatoria para garantizar una correcta administración y un uso adecuado tanto por los pacientes como por el profesional de la salud de forma de garantizar la seguridad del medicamento. Ésta lista es extensa debiendo figurar distintas advertencias en función de la concentración umbral del excipiente y en

relación a la vía de administración. (109) En la actualidad Uruguay no cuenta con guías o requisitos vigentes respecto a la información contenida en el etiquetado ya que por un lado los requisitos que contenía el decreto 324/99 fueron derogados (estando además desactualizados) y por otro lado el decreto 18/20 sustitutivo del mismo, no alcanza este nivel de detalle.

A partir de los estudios clínicos realizados, tanto la EMA como sus autoridades nacionales solicitan al titular aportar la justificación de las conclusiones relativas a la seguridad y a la eficacia que soportan la dosis propuesta, las indicaciones y de que forma la ficha técnica propuesta maximiza los beneficios y reduce los riesgos detectados. Además de la solicitud de todos los requisitos listados en el Anexo 4, organizados y analizados de acuerdo al formato CTD, es necesario presentar toda la información pertinente de los ensayos o pruebas farmacotoxicológicas o clínicos incompletos o abandonados y ensayos relacionados al estudio de indicaciones terapéuticas no solicitadas en el registro, con el objetivo de que la ARM tenga el mayor conocimiento posible sobre el medicamento para realizar la evaluación (64)

Por otro lado, con el fin de asegurar la transparencia la EMA, así como las respectivas autoridades nacionales competentes, deberán garantizar el acceso a la población, de forma inmediata a la autorización de un medicamento de:

- a) Informe y resumen público de evaluación: La ARM se encuentra obligada a publicar sus comentarios sobre el expediente de registro, en relación con los resultados de los ensayos farmacéuticos, preclínicos, clínicos, el sistema de gestión de riesgos y el sistema de farmacovigilancia del medicamento. La ARM debe, a su vez, publicar la justificación para cada una de las indicaciones solicitadas de forma individual. El informe de evaluación se actualizará cuando se disponga de nuevos datos que impacten en la *calidad, seguridad y eficacia* del medicamento.
- b) Fichas técnicas y prospectos de los medicamentos autorizados.
- c) Resúmenes de los planes de gestión de riesgos de los medicamentos autorizados.
- d) Lista de los medicamentos autorizados, suspendidos o revocados.
- e) Información sobre los distintos medios para notificar las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

Por último, a nivel europeo se ha autorizado recientemente la posibilidad de utilizar nuevas tecnologías de comunicación como el código quick response (código QR) tanto en el material de

acondicionamiento secundario como en el prospecto para proporcionar información accesible y actualizada a los pacientes y profesionales de la salud.

La información que podrá contener estos códigos se enumera a continuación:

1. Información del medicamento: Ficha Técnica y Prospecto.
2. Información sobre prevención de riesgos dirigida a los pacientes (Materiales informativos sobre seguridad).

Si bien esta es la información mínima aceptada y acordada por todos los países, los Estados miembros tienen la opción de ampliar la información a la que se accede mediante este código (por ejemplo, a videos explicativos acerca del uso de medicamentos con métodos de administración complejos) por otro lado, en ningún caso se acepta la inclusión de cualquier elemento de naturaleza promocional. (110) (111)

Esto resultaría especialmente útil en Uruguay para alertar sobre cambios en el perfil de seguridad y eficacia del medicamento, y que los profesionales tengan acceso a la información completa del medicamento autorizada y actualizada. Teniendo en cuenta que las autorizaciones de registro se renuevan en Uruguay cada cinco años, y que en la misma son modificados ítems como contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, uso durante el embarazo y lactancia y por sobre todo se realiza una revisión de las indicaciones pudiendo agregarse nuevas o eliminado indicaciones no sustentadas por estudios clínicos, y teniendo en cuenta que un medicamento puede tener hasta cinco años de vida útil, el desfase entre la información contenida en el medicamento puede diferir en gran medida a la autorizada en el momento de la utilización del medicamento.

3-Farmacovigilancia:

Si bien este tema ya fue abordado en detalle, es necesario destacar algunos aspectos que se recogen en la legislación que determinan un sistema de farmacovigilancia eficiente con una trayectoria de más de 30 años. Por un lado, existen guías de buenas prácticas de farmacovigilancia con un eje central en la gestión de la calidad para que el sistema funcione de forma ágil y con cohesión, este sistema de calidad incluye la estructura organizativa, el establecimiento de responsabilidades y procedimientos, la generación y evaluación de procesos y la gestión de recursos siendo sometido a auditorías periódicas. Por otro lado, garantiza que el sistema de FMV en su globalidad se encuentre suficientemente descentralizado para facilitar la detección de

señales, pero integrado y centralizado a nivel normativo en la ARM nacional estando esta última, a su vez, integrada en el sistema europeo de farmacovigilancia de la EMA. (112)

Existen algunos países de Europa como por ejemplo España en los que es de carácter obligatorio para los profesionales de la salud la notificación de sospechas de reacciones adversas, los errores de medicación y los usos por fuera de la autorización de comercialización (*off label*). Se encuentran obligados a su vez, a informarse sobre los datos de seguridad actualizados que figuren en las fichas técnicas autorizadas por la ARM y poner en práctica en su ámbito asistencial todo procedimiento y medida de prevención de riesgos que hayan sido estipuladas por la ARM en la ficha técnica del medicamento, esta obligación es válida para todos aquellos profesionales que prescriban, dispensen o administren medicamentos. (113) Por otro lado los titulares de registro tienen la obligación de contar con un plan maestro de FMV (a disposición de la ARM), notificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas ocurridas dentro del territorio como en otros países, pero por sobre todo, realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, elaborar y presentar ante la ARM los informes periódicos de seguridad de acuerdo a la frecuencia que la ARM disponga, contar con un sistema de gestión de riesgos para cada medicamento, realizar los estudios post-autorización de seguridad y/o eficacia solicitados por la ARM y por último se obligan a la evaluación continua de la relación riesgo/beneficio de todos los medicamentos y proveer toda la información de forma objetiva y sin omitir datos que pueda influir en determinar esta relación. Es obligatorio que se notifique de forma inmediata cualquier restricción, suspensión o prohibición impuesta al producto por las ARM competentes de cualquier país. (113)

Las obligaciones impuestas sobre los profesionales de la salud y los titulares de autorizaciones de registro resultan en un enfoque proactivo en el monitoreo continuo de la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos a los cuales tiene acceso la población y se orientan a la detección temprana de señales.

Clasificación de los hallazgos

De acuerdo a la metodología planteada, se realizará un análisis de riesgo para ponderar y clasificar los hallazgos encontrados en el sistema regulatorio uruguayo en Críticos, Necesarios e Informativos, teniendo en cuenta el número de prioridad del riesgo obtenido (RPN). Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Clasificación de Hallazgos	
Críticos (RPN 27-18)	<p>Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas</p> <p>La falta de requisitos técnicos en la legislación para situaciones específicas (como nuevas asociaciones, nuevos excipientes o para principios activos ya conocidos con modificaciones que impacten en la seguridad y/o eficacia), puede originar o haber originado la autorización de medicamentos sin los estudios pre-clínicos o clínicos pertinentes y que los mismos se encuentren comercializados en la actualidad. Este hallazgo es clasificado como crítico debido a que:</p> <p>a-) La probabilidad de ocurrencia del evento (en este caso un medicamento en comercialización autorizado sin los estudios preclínicos y clínicos pertinentes) es media (2), ya que los medicamentos registrados en la actualidad deberían autorizarse de acuerdo a los lineamientos de la OMS (aunque los mismos no estén reconocidos en la normativa).</p> <p>b-) La detectabilidad (falta de un sistema de FMV maduro o estudios que permitan la detección y reporte de problemas de seguridad y eficacia) es baja (3)</p> <p>c-) La severidad (impacto negativo en la salud del paciente) es alta (3)</p> <p>Esto determina un valor de RPN de 18 (2,3,3) clasificándose el hallazgo como crítico.</p>
	<p>Farmacovigilancia: 1-Legislación, alcance y modalidades.</p> <p>Considerando que;</p> <p>a-) Un SNF maduro y eficiente constituye un requisito básico para asegurar medicamentos seguros.</p> <p>b-) La falta de estudios de bioequivalencia conlleva que puedan surgir problemas de ineficacia o toxicidad mayores en comparación con otros países en los que dicho requisito es mandatorio para todos o para un número mucho mayor de activos.</p> <p>c-) El alcance, y modalidades de FMV no están en la actualidad orientados a resolver esta problemática. (subnotificación, alcance limitado y estático de los activos de sujetos a FMV activa y siendo la FMV adicional de incorporación muy reciente.)</p> <p>Esto determina que la probabilidad y severidad sean altas y la detectabilidad baja (3,3,3) obteniendo un RPN de 27.</p>
	<p>Farmacovigilancia: 2-Uso off label y Asociaciones</p> <p>La prescripción <i>off label</i> ocurre en muchas situaciones, siendo la misma no reportada o notificada. Teniendo en cuenta además que las indicaciones aprobadas por la ARM no se encuentran accesibles al público, por lo que la prescripción off label puede no ser percibida como tal, y no contando con guías de prescripción off label, determina que la severidad puede ser alta (3), la</p>

	<p>detectabilidad muy baja (3) y la probabilidad alta (3) lo que arroja un valor de RPN de 27.</p> <p>A su vez, la detección de asociaciones irracionales o que no han efectuado los estudios clínicos correspondientes a la asociación, corresponde al mismo análisis de riesgo que el mencionado en la sección Estándar OPS/OMS para las Américas</p>
<p>Necesario (RPN 17-8)</p>	<p><i>Farmacovigilancia en el contexto de los medicamentos biotecnológicos</i> Considerando que;</p> <p>a-) La FMV tiene un rol protagónico tanto para posibilitar la continuidad en el mercado de los medicamentos ya comercializados como para garantizar la seguridad y eficacia de los biosimilares (siendo más crítico en el contexto local debido a la flexibilidad en la solicitud de estudios clínicos).</p> <p>b-) El <i>reliance</i> adoptado tiene un alcance amplio no siendo suficientemente restrictivo.</p> <p>c-) La normativa se encuentra desactualizada e incompleta en relación con los requisitos técnicos.</p> <p>d-) Los biosimilares son importados, lo que determina una evaluación por parte de otra ARM.</p> <p>Esto determina que la detectabilidad y la probabilidad de un problema de seguridad y eficacia es media (2), y a su vez, la severidad (impacto en la salud de los pacientes) es alta (3), obteniéndose un RPN de 12 (2, 2, 3).</p> <p>Es de destacar que, en el caso de existir desarrollo local de medicamentos biosimilares, la detectabilidad sería baja (3), ya que únicamente la ARM de Uruguay participaría en la evaluación del mismo, obteniéndose un valor de RPN de 18 (2,3,3) transformándose el hallazgo en crítico.</p>
<p>Informativo (RPN 7-1)</p>	<p><i>Estándar de alta vigilancia sanitaria (EMA)</i> Uruguay no cuenta dentro de su normativa con requisitos generales para la demostración de seguridad y eficacia (Anexo 4), no cuenta con requisitos para el registro de medicamentos híbridos y no existen guías con requisitos o lineamientos para la aprobación de nombres, rotulado, prospecto y ficha técnica. Sin embargo, esto no quiere decir que ninguno de estos requisitos se tome en cuenta ya que EMA se encuentra reconocida como autoridad de referencia, por lo que tanto la probabilidad de tener un problema de seguridad y eficacia luego de aprobado un medicamento como la detectabilidad y la severidad son medias (2,2,2) obteniéndose un RPN de 6.</p>

Tabla 10. Clasificación de hallazgos por análisis de riesgo.

Como resultado del estudio realizado se detectaron varios hallazgos críticos, uno necesario y uno informativo. Los hallazgos relacionados a la falta de requisitos de registro en la normativa para garantizar seguridad y eficacia en situaciones específicas como nuevas asociaciones, nuevos excipientes o para principios activos ya conocidos con modificaciones (Estándar OPS/OMS para las Américas), que el alcance, y modalidades de farmacovigilancia presenta debilidades y la existencia en el mercado de asociaciones irracionales o que no han efectuado los estudios clínicos correspondientes a la asociación, son los problemas que se deberían abordar en el corto plazo con el fin primordial de proteger la salud de la población ya que pueden afectar la seguridad y eficacia de los medicamentos de forma crítica.

Conclusiones generales de Seguridad y Eficacia

El proceso de registro y evaluación de medicamentos abarca muchas actividades orientadas a garantizar que sólo los medicamentos seguros y eficaces alcancen el mercado. En esta tesis se han estudiado las exigencias para la puesta en el mercado de un medicamento a través de un enfoque escalonado, las principales conclusiones del capítulo son las siguientes.

“Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas” y “Estándar de alta vigilancia sanitaria (EMA)”

Con el objetivo de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos que circulan en el mercado, es necesario impulsar la armonización de los requisitos exigidos en Uruguay con las exigencias establecidas por las autoridades confiables, ya que en ausencia de un reconocimiento expreso de dichos requisitos en la normativa, se podría autorizar un medicamento sin la evidencia científica suficiente, pero en cumplimiento con la legislación. A su vez, los resultados mostraron que es necesario modificar la normativa para contemplar situaciones específicas, pero muy comunes, como nuevas asociaciones, nuevos excipientes y requisitos técnicos para el registro de medicamentos híbridos. Por otro lado, para asegurar medicamentos seguros y eficaces, en un contexto farmacéutico como el de Uruguay, la adecuada utilización de los mecanismos de *reliance* resulta crítica ya que se estará subrogando de forma completa la evaluación de los estudios preclínicos y clínicos que sustentan la seguridad y eficacia en una autoridad confiable, la cual, debido al impacto de la decisión regulatoria basada en otra jurisdicción, debe ser suficientemente restrictiva y debería basarse en un estudio completo del proceso de registro y requisitos técnicos exigidos por la autoridad confiable, además de obtener acceso a los datos completos de la evaluación mediante un acuerdo formal entre las ARM.

Sin embargo, la utilización de mecanismos de *reliance* no debe impedir el desarrollo de capacidades endógenas en la ARM para evaluar un medicamento “first in the world” ya que esto será clave para permitir el diseño de medicamentos híbridos con un mejor perfil de seguridad y eficacia o nuevas moléculas que respondan a las necesidades sanitarias locales.

Teniendo en cuenta que Uruguay será receptor de evaluaciones de estudios preclínicos y clínicos provenientes de otras agencias, las modificaciones en la relación beneficio/riesgo que ocurren luego de que un medicamento es puesto en el mercado y teniendo en cuenta además que en la actualidad se toma el estatus regulatorio en agencias confiables para la toma de decisiones regulatorias, la farmacovigilancia en este contexto resulta fundamental y fue considerado como un hallazgo de forma individual, las conclusiones generales por apartado son las siguientes;

1-Legislación farmacéutica, alcance y modalidades de FMV en Uruguay

Resulta conveniente generar distintas estrategias de monitoreo de medicamentos en relación al tiempo de inicio de la comercialización (tanto localmente como internacionalmente), en este sentido, para los medicamentos nuevos, cuyos riesgo de modificaciones en la relación beneficio/riesgo es mayor, las revisiones deberían ser anuales para permitir la extensión de la vigencia del registro.

Por otro lado, es necesario actualizar la información científica de los medicamentos en comercialización permitiendo la reevaluación y adoptando decisiones regulatorias de forma dinámica como; modificar la información terapéutica del medicamento, modificar la condición de venta, solicitud de estudios complementarios o cancelar el registro sanitario, entre otros. Esto se podría lograr a través de la solicitud para todos los medicamentos de un IPS cada seis meses si el registro internacional tiene menos de dos años, de forma anual durante los primeros cinco años de comercializado en Uruguay y luego cada cinco años ajustándose al procedimiento de registro. Esto permitirá detectar decisiones regulatorias basadas en evidencia tomadas por agencias confiables y evitando poner en riesgo la salud de la población cuando desaparece el sustento científico que motivó la autorización inicial.

A su vez, teniendo en cuenta el contexto regulatorio estudiando en el que existe un porcentaje de subnotificación muy elevado y en el que la amplia mayoría de los medicamentos no han demostrado ser bioequivalentes, resulta necesario incentivar la investigación en farmacovigilancia a través de métodos epidemiológicos como estudios de cohortes, estudios de casos-control, serie de casos y estudios clínicos. Es importante que queden comprendidos medicamentos que no siendo candidatos a FMV adicional ni incluidos en la lista de activos sujetos

a FMV activa, no posean estudios clínicos (tanto de fase IV como anteriores) que den soporte a la autorización de comercialización y que, por otro lado, sea de interés sanitario conservar en el mercado.

Con el objetivo de aumentar la seguridad de los medicamentos que se utilizan en Uruguay, las distintas modalidades de FMV deberían funcionar de forma cohesiva y complementaria. En este sentido, el sistema de FMV pasiva debería impulsarse incentivando la notificación, la FMV adicional por otro lado, debería aplicarse para todos los casos en el que las autoridades confiables consideren que la seguridad de un medicamento no ha sido establecida de forma completa o que se hayan detectado problemas de seguridad que requieran mayor estudio. A su vez, la ARM debería hacer público los prospectos, fichas técnicas o al menos las indicaciones actualizadas que han sido aprobadas e incorporar las inspecciones de FMV dentro de sus actividades.

2- Uso *off label* y Asociaciones.

El uso *off label* es un problema de todas las ARM a nivel global, habiendo en la actualidad distintos enfoques para aumentar el alcance de las autorizaciones de comercialización como la inclusión de evidencia científica complementaria a los ECA solicitados, reducción de aranceles y concesión de derechos de exclusividad y protección de datos.

En Uruguay, la prescripción *off label* se da en muchas situaciones, siendo la misma no reportada o notificada, ya que por un lado, las indicaciones aprobadas por la ARM no se encuentran accesibles al público por lo que la prescripción *off label* puede no ser percibida como tal y por otro lado, no se cuenta con guías de prescripción *off label*.

Desde una perspectiva regulatoria, Uruguay podría otorgar incentivos a los titulares para el registro de medicamentos pediátricos, con el objetivo de asegurar que exista una cantidad adecuada de medicamentos autorizados cuya seguridad y eficacia ha sido demostrada en esta población. Por otro lado, sería recomendable mantener las fichas técnicas actualizadas y accesibles, con el alcance real de las autorizaciones de comercialización y contar con guías elaboradas por la ARM para determinar las situaciones y los requisitos de evidencia necesario para un uso *off label* adecuado. Por último, el uso *off label* debería ser monitoreado a través del SNFV motivando las decisiones regulatorias pertinentes.

Para los medicamentos conteniendo asociaciones de principios activos en comercialización se debería evaluar la pertinencia del registro y su consecuente permanencia en el mercado, cuando exista un interés sanitario para la permanencia en el mercado, la FMV puede emplearse para tener

mayor garantía de la seguridad y eficacia de los productos. Por otro lado, ante la solicitud de registro de nuevas asociaciones los requisitos deberían estar alineados a las guías internacionales y solicitarse estableciendo los mecanismos adecuados de *reliance*, los estudios clínicos pertinentes.

3- La FMV en el contexto de los medicamentos Biotecnológicos

Con relación a los Biotecnológicos el aspecto más relevante y prioritario es la renovación de los medicamentos registrados antes de la entrada en vigencia de la normativa específica para biotecnológicos. Para esto es necesario definir los requisitos, objetivos y responsables de la farmacovigilancia activa necesaria para renovar el registro ya que las otras alternativas planteadas en la legislación no son adecuadas y de esta forma evitar que se origine un vacío terapéutico.

A su vez, es necesario brindar más detalles técnicos a través de la adopción y definición de guías de autoridades u organismos confiables como ICH, OMS, u autoridades sanitarias confiables para el registro de un medicamento biosimilar, en relación tanto a requisitos técnicos generales como al rotulado, requisitos y criterios para la extrapolación de indicaciones y establecer una posición respecto a la intercambiabilidad médica y no médica y los estudios necesarios para la misma.

Capítulo 4. Nueva Legislación Farmacéutica

Durante la etapa final de redacción de la presente tesis, se dictó el Decreto 18/20 *“Reglamento para el registro, producción, exportación, importación y comercialización de medicamentos de uso humano”*, publicado el 22/01/2020 y cuyos requisitos y modificaciones entraron en vigor de forma completa a partir del 22/04/2020.

Este decreto deroga al Decreto 324/99 del 12 de octubre de 1999, el cual establecía el marco general para el registro de medicamentos pues, como se expresa en los considerandos del nuevo decreto: *“transcurridos veinte años desde la última actualización normativa, se entiende conveniente proceder a dictar una nueva reglamentación, que tome en consideración los avances regulatorios, las prácticas de la industria y las nuevas exigencias internacionales, con la finalidad de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos que se registran ante el Ministerio de Salud Pública”*.

Sin embargo, es de destacar que nada de lo que se ha planteado en los capítulos anteriores y durante el desarrollo de la tesis pierde vigencia, ya que la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que se encuentran en comercialización fueron registrados, evaluados y aprobados en el marco de la normativa anterior, lo que determina la *calidad, seguridad y eficacia* del arsenal terapéutico disponible en el mercado en la actualidad.

Por lo tanto, el objetivo de este capítulo es analizar en qué medida la nueva normativa impacta en la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos que se pondrán en el mercado y analizar de qué forma este cambio en la normativa responde a los problemas identificados en capítulo anteriores. El análisis se dividirá de acuerdo con los capítulos y secciones siguientes:

1- Capítulo 1-Instrumentos Regulatorios:

- I) Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM)
- II) Utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones (*“Reliance”*)
- III) Legislación farmacéutica

2- Capítulo 2- Calidad:

- I) Calidad según el Estándar OPS/OMS para las Américas
- II) Hallazgos individuales:
 - a- Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura;
 - b- Análisis de calidad de medicamentos durante el ciclo de vida del producto;
 - c- Calidad Biofarmacéutica.

III) Calidad según el Estándar de alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).

3- Capítulo 3-Seguridad y Eficacia:

I) Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas

II) Hallazgos individuales:

a- Farmacovigilancia.

III) Seguridad y Eficacia según el Estándar de alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).

4- Otras modificaciones

5- Conclusiones

1-Instrumentos Regulatorios:

I) Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM)

Como se comentó en el Capítulo 1, Instrumentos Regulatorios, la ARM fue definida como la Dirección General de Salud, teniendo un alcance extremadamente amplio, ya que abarcaba actividades y productos por fuera del área de medicamentos. En el decreto 18/20, se define a la ARM como el actual Departamento de Medicamentos de la División Evaluación Sanitaria. Sin embargo, esta nueva designación es demasiado restrictiva, ya que quedan fuera del alcance funciones críticas de cualquier ARM, como la habilitación e inspección de establecimientos de medicamentos y la autorización de estudios clínicos.

En la actualidad, la habilitación e inspección de establecimientos farmacéuticos es llevada a cabo por la División Fiscalización, y la autorización de estudios clínicos es llevada a cabo por la División Evaluación Sanitaria, pero no por el Departamento de Medicamentos. El cual, entre otras cosas no cuenta con inspectores.

Por otro lado, el diseño estructural permanece incambiado ya que continúa formando parte del Ministerio de Salud Pública. Teniendo en cuenta que el Departamento de Medicamentos se encuentra por debajo en la línea jerárquica, tanto de la División Evaluación Sanitaria como de la Dirección General de Salud, esto no modifica el hecho de que se podrían generar conflictos de interés, ya que convergen decisiones de acceso con la autorización de medicamentos.

A su vez, es preciso notar que, a nivel jerárquico, la ARM se encuentra en el último escalafón lo que puede comprometer su independencia técnica. Esto ocurre porque, en términos de la estructura de las organizaciones, el último escalafón suele ser el centro operativo mientras que el

flujo de decisiones y control emanan de la línea jerárquica por encima llegando a la cúpula estratégica. (114)

Por último, cabe mencionar la aprobación de la Ley de urgente consideración (Ley N° 19889) promulgada el 09/07/2020 y publicada el 14/07/2020, la cual se encuentra encaminada a resolver la creación de una agencia, que sustituiría a la actual ARM.

El artículo 407 de la misma establece que se formará una *“Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, constituida como persona jurídica de derecho público no estatal, que tendrá a su cargo la evaluación, la regulación y el control, acorde a la política que establezca el Poder Ejecutivo, de medicamentos, dispositivos terapéuticos, procedimientos diagnósticos y tratamientos médicos y quirúrgicos utilizados en la atención de la salud humana.”* En consecuencia, quedan comprendidas en dicha agencia las actividades y funciones de la ARM discutidas durante el desarrollo de esta tesis. En relación a la organización, actividad y recursos de la agencia, el artículo 408 establece que será definido en la primera instancia presupuestal, con la finalidad de su inmediata puesta en funcionamiento. Dicha instancia, no ha tenido lugar hasta el momento de presentación de este trabajo.

II) Utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones (“Reliance”)

Como ya se ha comentado, conforme la normativa anterior, Uruguay realizaba un reconocimiento de las inspecciones de BPF de todos los países de origen. Es decir, otorgadas por todas las autoridades sanitarias, sin tomar en consideración su nivel de competencia, desempeño y exigencia de requisitos. Para esto se había propuesto como estrategia para aumentar la calidad de los medicamentos importados, subrogar las Buenas Prácticas (BPF, BPL, BPC), a través de las autoridades de media y alta vigilancia (nivel IV OPS, PIC/S e ICH). Con la nueva reglamentación, la Administración parece reconocer la problemática detectada y señalada durante el desarrollo de la presente tesis y se establece un *reliance* más restrictivo considerando únicamente los certificados de BPF expedidos por miembros de ICH o nivel IV de OPS/OMS. Sin embargo, el *reliance* es llevado a cabo únicamente exigiendo la presentación del certificado, sin acceder a los informes de inspección.

Por otro lado, el artículo 13 del decreto 18/20 que se titula *“Reconocimiento del registro por otras Autoridades Sanitarias”*, expresa: *“Se podrán reconocer las indicaciones terapéuticas que han sido aprobadas, mediante la evaluación de estudios clínicos, por autoridades de países miembros de ICH o Nivel IV de OPS/OMS.”* Es claro que el título del artículo no se condice con lo que se expresa

a continuación ya que Uruguay no efectúa el reconocimiento del registro⁶⁴ sino que únicamente reconoce las indicaciones, teniendo ambas situaciones un alcance e implicancias muy distintas.

En este sentido, el *reliance* se vuelve menos restrictivo ya que anteriormente se tomaba en cuenta únicamente a FDA o a EMA (con sus respectivas autoridades nacionales) y en la nueva normativa, se extiende a las autoridades nivel IV de OPS/OMS. Como se ha expresado, para subrogar la evaluación y demostración de seguridad y eficacia sería recomendable recurrir únicamente a agencias de alta vigilancia sanitaria que cuentan con el respaldo de iniciativas de armonización internacionales (ICH) y PIC/S) ya que el riesgo y la necesidad de competencia son mucho mayores. El nivel restrictivo del *reliance* empleado debe tomar en consideración el alcance y el impacto que este puede tener. Cuando se reconocen indicaciones, sin la correspondiente evaluación de los estudios clínicos que le dieron lugar, se condicionan todos los medicamentos similares que se encuentren en el mercado, sin embargo, el *reliance* efectuado para reconocer una inspección de buenas prácticas alcanzará únicamente el producto en cuestión estando, por otro lado, acotado a los medicamentos importados, por lo que el alcance y consecuencias de este *reliance* es mucho menor.

Es de destacar que el *reliance* continúa siendo informal y que para disminuir el riesgo de tomar una decisión equivocada, es necesario realizar acuerdos de reconocimiento unilateral formales con estas autoridades. Estos acuerdos permiten la comunicación y el acceso a toda la información que dio lugar a la decisión de la autoridad confiable, y no únicamente la que se encuentra en el dominio público.

Por último, no se establece cómo se procederá cuando las agencias confiables adopten distintas decisiones respecto a las indicaciones o la cancelación o suspensión del registro de un medicamento y cómo impacta en las decisiones y estatus regulatorio de los medicamentos en Uruguay.

Sin embargo, las posibilidades del uso de mecanismos de *reliance* para fortalecer los sistemas regulatorios, aumentar la eficiencia y mejorar el desempeño de sus funciones, quedan aún sin explotar, ya que existen muchos otros productos de evaluación (Análisis de medicamentos

⁶⁴ La OMS define el reconocimiento como la aceptación sistemática por la ARN de una jurisdicción de las decisiones regulatorias de otra ARN confiable. Implica que los requisitos regulatorios del país A es suficiente para cumplir los requisitos regulatorios del país B. El reconocimiento puede ser unilateral o multilateral o de reconocimiento mutuo. Es el nivel máximo de *reliance* alcanzable.

importados, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas Clínicas, Informes y reportes de evaluación (*calidad, seguridad y eficacia*) que se pueden utilizar y no son tenidos en cuenta.

III) Legislación farmacéutica

En la nueva normativa se establece que *“la documentación técnica deberá cumplir con la normativa nacional e internacional vigente de referencia en la materia”*, empero, no se detalla cuál (¿OMS, ICH, autoridades confiables?) y a su vez, los requisitos no cambiaron con la entrada en vigencia del decreto. (42) (51)

Asimismo, la reglamentación no aporta suficiente detalle técnico en relación con los requisitos y tampoco establece reconocimiento formal de las guías o requisitos internacionales.

Es decir, la Administración evita la adopción formal de requisitos internacionales (seguramente como medida de protección de la industria local), pero si eventualmente decide exigir alguno de estos requisitos a los laboratorios nacionales, no cuenta con un respaldo normativo que fundamente sus decisiones y por ende genera incertidumbre frente a los operadores. Esto, en definitiva, no hace otra cosa que exponer a la Administración -al Estado uruguayo- a múltiples reclamos y procesos judiciales por parte de dichas empresas.

Por otro lado, se incorporan plazos al procedimiento de registro en concordancia con las legislaciones de referencia tanto de la región (ANMAT, ANVISA) como a nivel internacional (EMA). Se otorga 30 días para que los titulares de registro contesten las observaciones realizadas por la ARM respecto al trámite de solicitud, y por su parte, la ARM cuenta con 120 días para estudiar los descargos del fabricante (pudiendo extenderse en caso de biotecnológicos, intercambiables o consulta externa), este proceso puede repetirse hasta tres veces, limitado el número de vistas con las que puede aprobarse el registro de un medicamento.

Es probable que esto tenga como consecuencia una mayor eficiencia y menor carga regulatoria para la ARM y a su vez, otorga garantías ya que se establece un máximo de observaciones, lo que deberá ser tomado en cuenta por el titular del registro cuando emprenda el desarrollo de un nuevo medicamento. Además, la información presentada en la solicitud de registro debe ser completa de acuerdo a la legislación vigente no permitiéndose el agregado de documentación.

Sin embargo, la normativa define plazos únicamente para los trámites de solicitud de registro quedando por fuera del alcance y careciendo de plazos los trámites de renovación. De igual forma, no se definen plazos desde la presentación de una solicitud de registro conforme a la normativa vigente, y la evaluación de la misma por la ARM.

Formato y Organización del dossier de registro.

El decreto 18/20 en el artículo 6 establece que *“El protocolo de solicitud de registro deberá presentarse en formato CTD (Documento Técnico Común), de acuerdo a lo definido por la guía M4 de la ICH. “ La guía M4 es la que establece para cada parámetro de calidad, seguridad y eficacia qué requisitos se deben incluir y cómo deben estar organizados. No obstante, el formulario y requisitos de ingreso de la solicitud no han cambiado.*

Si bien este requisito se encuentra orientado a resolver uno de los hallazgos detectados durante este trabajo, no queda claro cómo se implementará este requisito teniendo en cuenta que no existe armonización entre la legislación de Uruguay y los requisitos establecidos por ICH, y que no se establece un período de transición que permita incorporar una gran cantidad de requisitos técnicos que no son solicitados en la actualidad.

2- Calidad:

I) Calidad según el Estándar OPS/OMS para las Américas

El decreto 18/20 establece que se solicitará para medicamentos importados un certificado de libre venta (CLV) o certificado de producto farmacéutico (CPP) en donde se acredite que el medicamento está autorizado para ser comercializado en el país de origen, donde figure la fórmula cuali-cuantitativa y el nombre del laboratorio responsable de la elaboración del producto terminado. Como se comentara en la sección “Estándar OPS/OMS para las Américas” en el caso de que el CPP no sea formato OMS, (por ejemplo, porque el país de origen no se encuentre adscrito al sistema de certificación de la OMS) se debería pedir dos documentos adicionales:

1-Documento que compruebe el registro sanitario en el país de origen con el número y fecha de inscripción y que compruebe que el medicamento se comercializa en el país de origen.

2-Documento que acredite cumplimiento de GMP especificando el Informe OMS (o ICH o PIC’S) con el cual se acreditó el cumplimiento.

Respecto al punto 1, Uruguay solicita que el medicamento esté “autorizado para ser comercializado en el país exportador”, lo cual quiere decir que fue evaluado para ser puesto en el mercado de dicho país. Pero respecto a la segunda pregunta del formato OMS, ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador? no es requisito que aquel se encuentre efectivamente en comercialización. Cuando se detecte que el medicamento no se encuentra comercializado en el país exportador (a través del formato OMS de CPP, ya que otros formatos no

incluyen esta información) se debería solicitar información respecto a en qué mercados está en comercialización y cuál es el motivo de la no comercialización en el país de origen. Esto garantiza que se tengan más datos del medicamento antes de su ingreso a Uruguay, pudiendo evitar riesgos innecesarios cuando el medicamento importado en cuestión no cuente con el sustento de *calidad, seguridad y eficacia* que otorga la comercialización en el país de origen.

Si bien es recomendable contar con esta información para autorizar el registro y la comercialización de un medicamento importado, se considera que este nivel de detalle no debería estar contenido en una norma con jerarquía de Decreto ya que deben ser actualizadas y revisadas periódicamente y de forma dinámica de acuerdo a la evolución de los requisitos y de los cambios en el contexto regulatorio. En ese sentido, se podría haber establecido en el decreto 18/20 el requisito de contar con CPP para los medicamentos importados, estableciéndose los requisitos del mismo en una norma jurídica con una jerarquía menor, como una Ordenanza que permita una rápida modificación y actualización.

II) Hallazgos individuales:

a- Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura;

El único cambio introducido por la nueva reglamentación corresponde al ya comentado en la sección II) Utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones ("*reliance*"). Esta modificación a un *reliance* más restrictivo impacta únicamente en la calidad de los medicamentos importados, por lo que no se solucionan los problemas detectados en los medicamentos fabricados localmente, destacándose en particular la situación de "doble habilitación" con distintos estándares de calidad.

b- Análisis de calidad de medicamentos durante el ciclo de vida del producto;

No se introducen cambios que impacten de alguna forma en la información analizada.

c- Calidad Biofarmacéutica.

La normativa específica sobre medicamentos intercambiables no es modificada en la nueva normativa por lo que no hay ninguna modificación o impacto en el análisis realizado.

III) Calidad según el Estándar de alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).

Modificaciones a datos de registro

Respecto a las modificaciones a datos de registro, la normativa no modifica ningún aspecto, pero establece que se redactará una Ordenanza que incluya la “*forma y requisitos*” que deben cumplir las modificaciones a datos de registro. Esto genera la oportunidad para que los hallazgos encontrados como falta de requisitos para sustentar cada modificación, y la falta de una clasificación de modificaciones orientadas a disminuir y/o reorganizar la carga regulatoria, basada en el riesgo para el paciente, pueda ser implementada.

Lanzamiento anticipado

Habiéndose identificado el lanzamiento anticipado como un hallazgo crítico en la legislación, el mismo es derogado por la nueva normativa, lo que determina que, a partir de la entrada en vigencia de este, no podrán ser introducidos en el mercado medicamentos cuya *calidad, seguridad y eficacia* sea desconocida, salvaguardando la salud de la población.

3-Seguridad y Eficacia:

I) Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas

No se incorporan requisitos o exigencias que contemplen situaciones específicas como nuevas asociaciones, nuevos excipientes o para principios activos ya conocidos con modificaciones (pero que no constituyan una alternativa farmacéutica), por lo que no existe ningún impacto en los hallazgos encontrados en esta sección. A su vez, tampoco son reconocidos los requisitos técnicos establecidos por OMS en estas situaciones ni por otros organismos internacionales.

Por último, la eliminación de la Sub Comisión de Especialidades Farmacéuticas, determina que la ARM tendrá bajo su responsabilidad la evaluación de la totalidad de las solicitudes de registro incluidas aquellas que no tengan un similar en agencias confiables, por lo que resulta primordial - para asegurar la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados- que la ARM (actual Depto. de Medicamentos) tenga capacidad técnica para evaluar un medicamento “first in the world” que sea de interés para el contexto sanitario local.

II) Hallazgos individuales:

a- Farmacovigilancia.

La normativa específica sobre farmacovigilancia no se ve modificada, por lo que no hay ninguna modificación o impacto en el análisis realizado.

III) Seguridad y Eficacia según el Estándar de alta vigilancia sanitaria European Medicines Agency (EMA).

Mientras que la normativa anterior establecía que el nombre del medicamento no podía estar vinculado a propiedades terapéuticas ni a las afecciones a las que se destina (excepción de sueros y vacunas), el nuevo decreto no contiene esta exigencia, y a su vez, no incluye ningún requisito para la autorización o aprobación de los nombres de los medicamentos. En este sentido, se debería aprobar normativa complementaria que incluya requisitos para asegurar que los nombres aprobados no supongan o generen un riesgo para el usuario. En la nueva normativa se establece que el MSP establecerá los requisitos para el rotulado y prospecto de los medicamentos mediante ordenanza, lo que supone una oportunidad para incluir dichos aspectos.

4- Otras modificaciones

En el decreto 18/20 se incorpora dentro de la vigencia y renovación del registro: *“la evaluación de la renovación del registro implica una revisión de todos los aspectos del producto y se tendrá en cuenta el estado de la ciencia, por lo que puede ser observado u objetado cualquier aspecto relacionado con el producto registrado”*. Esto si bien podría parecer obvio no lo es, ya que es muy común que el estado de la ciencia determine que ciertos medicamentos deban ser desarrollados nuevamente (a modo de ejemplo, por contener excipientes que sobrepasan las concentraciones permitidas para uso en niños por ejemplo ácido bórico, propilenglicol, etanol, etc) o deban ser suspendidos ya que existen nuevos datos de seguridad y eficacia o porque se determina que la misma no ha sido establecida de forma adecuada (por ejemplo se detecta que la autorización de comercialización no se encuentra sustentada por estudios clínicos). Se considera apropiado que se establezca de forma expresa en la normativa ya que esto protegerá a la ARM de posibles reclamos judiciales que puedan emprender los laboratorios titulares de los registros no renovados. A su vez, se establece que el registro puede ser suspendido o cancelado en cualquier momento cuando se detecten problemas vinculados al uso, un apartamiento de calidad a través de la CCCM o debido a alertas emitidas por autoridades regulatorias extranjeras o por organismos internacionales. Es de destacar que se incluyen todas las autoridades regulatorias extranjeras y no sólo las agencias confiables, lo que garantiza que cualquier alerta emitida a nivel global podría ser tomada en consideración para tomar una decisión regulatoria.

Se crea un nuevo tipo de registro a los existentes (registro y autorización de comercialización para plaza “registro sanitario” o registro para exportación) denominado “registro para condiciones especiales”. La particularidad de este registro es que el MSP, a través de la ARM (Depto Medicamentos), registra de oficio un medicamento. Esto permite el ingreso al país, es decir el MSP importa de forma directa, medicamentos adquiridos a través de organismos internacionales

de los que Uruguay forma parte, previa aprobación del Poder Ejecutivo, para ser destinados a planes o programas de Salud aprobados por el MSP.

A su vez, es de destacar que para esta categoría de registro, el procedimiento es únicamente administrativo, por lo que no existe una evaluación del medicamento. A partir de esto, es posible concluir que de forma implícita se están empleando mecanismos de *reliance* para reconocer la evaluación realizada por estos organismos internacionales que sí evaluaron la *calidad, seguridad y eficacia*. De los posibles candidatos a este tipo de registro se encuentran los medicamentos que ingresan a través del fondo rotatorio de la OPS/OMS. Por otro lado, se establece en la normativa que previo a su distribución a la población, los medicamentos deben ser analizados por la CCCM.

Por último, se modifica el artículo 104 del decreto N° 454/76 de fecha 4 de julio de 1976, derogándose la prohibición de la difusión popular de las indicaciones a través del prospecto para los medicamentos controlados, adecuándose al derecho que tiene el paciente de informarse de forma completa acerca del medicamento que se le está prescribiendo.

5- Conclusiones

Si bien las modificaciones incorporadas a la normativa -que determina el marco general para el registro de medicamentos- solucionaron algunos aspectos identificados como problemas durante el desarrollo de la presente tesis, y representan un avance para asegurar medicamentos de *calidad, seguridad y eficacia*, la mayoría de las debilidades encontradas durante la tesis quedan sin resolver. El impacto de las mejoras en la normativa es muy acotado, siendo mayor para los medicamentos importados y prácticamente inexistentes sobre los medicamentos de fabricación local. Por otro lado, no hubo ningún cambio en la normativa específica de bioequivalencia, biotecnológicos o farmacovigilancia, aspectos identificados en esta tesis como decisivos para garantizar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

Conclusiones Finales

Como se planteó en la hipótesis de trabajo, los criterios modernos de control sanitario para la puesta en el mercado y comercialización de un medicamento implican la aplicación de requisitos técnicos internacionales que garantizan medicamentos de *calidad, seguros y eficaces*. La política de medicamentos de Uruguay no contempla en su totalidad estos requisitos, por lo que en este trabajo se realizó un estudio comparado, donde se verificó la situación planteada y se propusieron estrategias de ajuste. Las principales conclusiones de este estudio son:

Desde el punto de vista institucional, se requiere:

1- Contar con una base jurídica sólida y actualizada en relación a los criterios técnicos internacionales que permita desempeñar y coordinar las funciones mínimas de regulación. Para ello, es recomendable impulsar la armonización o convergencia de los requisitos exigidos en Uruguay con las exigencias establecidas por las autoridades confiables a nivel internacional.

2- Contar con una agencia reguladora de medicamentos (ARM), con responsabilidad y control centralizado de todas las funciones, en cumplimiento con los lineamientos de la OMS, con una misión y visión clara que, junto a un plan estratégico, permita un desempeño eficaz; evitando la fragmentación entre sus funciones, la delegación no coordinada y abogando por la transparencia y la independencia. En este sentido, recientemente se creó la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias a través de la Ley de Urgente Consideración (N° 19889). Dicha ley sólo establece la instalación de la agencia como una persona jurídica de derecho público no estatal y advierte que respecto a la organización, actividad y recursos de la agencia, éstos serán definidos en la primera instancia presupuestal.

3- Disponer de un laboratorio oficial de las características de la CCCM es una gran fortaleza con la que cuenta Uruguay. No obstante, el estudio realizado indica que debería dotarse a este laboratorio de recursos humanos y financieros suficientes para aumentar su capacidad, permitiendo no solamente monitorear la calidad de los medicamentos durante su lanzamiento, sino durante todo el ciclo de vida de éstos.

4- Recurrir a mecanismos de *reliance* formales como forma de facilitar el registro y control de la legislación sanitaria de forma eficiente, al utilizar distintos productos de evaluación elaborados por agencias confiables, fomentando la comunicación y colaboración con las mismas. Por otra parte, el empleo de mecanismos formales de *reliance*, permitiría a Uruguay destinar más recursos en base a un análisis de riesgo, que posibilitará una evaluación del registro más exhaustiva para

productos desarrollados y fabricados localmente, que no cuentan con el aval y evaluación de autoridades confiables. De este modo, se elevaría el nivel de calidad, seguridad y eficacia, tanto de los medicamentos que son evaluados para su ingreso al mercado, como los que se encuentran en comercialización. Asimismo, el *reliance* es un instrumento útil para incorporar los requisitos técnicos exigidos internacionalmente por el estándar OPS/OMS para garantizar la calidad, seguridad y eficacia.

Por último, independientemente de las posibilidades de establecer mecanismos de *reliance* exitosos, es recomendable que la ARM tenga la capacidad técnica de realizar una evaluación “first in the world”. Es decir, la evaluación completa de un medicamento innovador, tanto para medicamentos híbridos con un mejor perfil de seguridad y eficacia o mejor relación riesgo/beneficio, o para nuevas moléculas que respondan a las necesidades sanitarias locales, para los cuales no se cuenta con evaluaciones previas realizadas por otras autoridades sanitarias.

Desde el punto de vista de los requisitos técnicos exigidos a nivel internacional, del estudio realizado se concluye:

5- Existe una brecha entre la normativa nacional e internacional respecto a los requisitos exigidos al principio activo y al producto terminado, que puede impactar de forma crítica sobre la calidad de los medicamentos comercializados. Se destaca particularmente la variabilidad en la calidad de la materia prima que puede producirse al no solicitar, entre otras cosas, certificado de cumplimiento de BPF, validación de procesos o validación de la metodología analítica. Por otro lado, con respecto al producto terminado, se destaca la no exigencia de presentar datos relativos al desarrollo del medicamento, ni la validación de procesos, poniendo poco énfasis en conocer el producto y las variables que lo modifican. Para este hallazgo se recomienda eliminar las brechas técnicas y solicitar dicha información durante el proceso de registro, ya que son esenciales para asegurar la calidad de forma consistente, favoreciendo la convergencia y armonización de criterios entre ARM’s a nivel internacional. **Asimismo, la reglamentación debería ser modificada, de modo de reflejar que la calidad de los medicamentos no puede ser analizada, sino que se debe construir en el producto.** En este sentido, debería permitirse un enfoque utilizando el abordaje de “Calidad por Diseño” dando lugar a un sin fin de posibilidades y ventajas en la búsqueda de mejorar la calidad de los medicamentos, a la vez de disminuir la carga regulatoria sobre la ARM.

6- El criterio de Calidad debería cobrar una importancia mayor con relación a los criterios de Seguridad y Eficacia. De acuerdo a los datos relevados, la industria farmacéutica de Uruguay es

una industria dedicada principalmente a la fabricación de medicamentos similares, por lo que la Seguridad y Eficacia para la mayoría de los medicamentos se encuentra evaluada por autoridades confiables, sin embargo, la Calidad, tanto farmacéutica como biofarmacéutica, debe ser evaluada localmente de forma rigurosa, ya que será la única evaluación con la que cuenta el medicamento genérico (tanto el de fabricación local como aquel que no provenga de autoridades confiables) antes de salir al mercado nacional.

6- Co-existe una “doble habilitación” sanitaria en la normativa uruguaya, obteniendo como resultado, que casi la mitad de los laboratorios que fabrican en Uruguay lo hacen sin contar con certificado de BPF. La exigencia de cumplir con las BPF debería priorizarse, ya que su cumplimiento es básico y condición necesaria para implementar otros requisitos de calidad, como los estudios de bioequivalencia. Para resolver esta problemática se sugiere establecer un plazo de adecuación a los requisitos de las BPF, transcurrido el cual, no se podrá comercializar medicamentos que no hayan sido fabricados siguiendo dichas exigencias. Se recomienda, además, el uso del análisis de riesgo para determinar tanto la frecuencia de las inspecciones como su alcance. A su vez, debería incluirse en la normativa, la solicitud de cumplimiento de BPF para los proveedores de materia prima activa, extendiendo este requisito a excipientes en el largo plazo. Tanto para el cumplimiento de BPF de medicamentos importados, como para el cumplimiento de BPF de proveedores de materia prima activa, se sugiere utilizar de forma eficiente los mecanismos de *reliance* formales de forma de obtener el mayor nivel de garantías de calidad.

7- Ausencia de control de calidad planificado durante el ciclo de vida de los medicamentos que se encuentran en el mercado. Lo que determina que, actualmente, se asegura la calidad inicial del medicamento, pero no durante el ciclo de vida de éste. Este aspecto cobra mayor relevancia para los medicamentos con numerosos cambios post-autorización (fabricante, formulación, proveedores, rotulado, proceso de fabricación, metodología analítica, entre otros). Al no existir un límite de modificaciones permitidas, el medicamento resultante es un medicamento diferente, para el cuál no se ha controlado su calidad a través de un análisis llevado a cabo por el laboratorio oficial (CCCM).

8-Con respecto a la Calidad Biofarmacéutica, los resultados indican:

El nivel de exigencia de Uruguay se asemeja a los países de baja vigilancia sanitaria. Si bien la legislación de Uruguay posee convergencia en relación a los requisitos técnicos exigidos a nivel regional e internacional, se encontró que la terminología debería revisarse, la normativa se ha implementado muy poco y tiene un alcance demasiado restringido, encontrándose un porcentaje muy bajo de productos que han demostrado ser bioequivalentes. Esto tiene como resultado que

las consecuencias de exigir bioequivalencia (como criterio de calidad para depurar el mercado de medicamentos de una calidad inferior) no es conseguida, teniendo impacto directo en la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Los productos multifuente se encuentran sub-evaluados en tanto no existe la exigencia en la normativa que permita conocer su calidad biofarmacéutica. En tal sentido, se propone establecer un cronograma público de incorporación de activos, basado en un análisis de riesgo, teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo de cada medicamento en Uruguay, con metas a corto y mediano plazo. Este cronograma debería incorporar al menos todos los medicamentos de estrecho margen terapéutico, antibióticos y medicamentos de riesgo sanitario “intermedio” (riesgo sanitario nivel 2).

Para los medicamentos que se encuentran en comercialización se plantea como estrategia las predicciones *in silico*, con el fin de realizar un *screening* para determinar cuáles podrían aceptarse como bioequivalentes y cuáles deberían retirarse del mercado. Por otro lado, cuando el medicamento no se encuentre en comercialización y se solicite el registro, las estrategias dependerán del riesgo sanitario. Así, tanto para los medicamentos cuyo riesgo sanitario sea alto o intermedio, los solicitantes deberán llevar adelante los estudios de bioequivalencia formales, mientras que para los de riesgo sanitario bajo, se plantean distintas estrategias a largo, mediano y corto plazo.

Las estrategias propuestas permitirían a Uruguay orientarse hacia la demostración universal de bioequivalencia, objetivo que todos los Estados deberían perseguir.

Para asegurar medicamentos seguros y eficaces, en un contexto farmacéutico como el de Uruguay, es necesario:

Modificar la normativa para contemplar situaciones específicas, pero muy comunes, como nuevas asociaciones, nuevos excipientes y requisitos técnicos para el registro de medicamentos híbridos. **Utilizar los mecanismos de *reliance* de forma restrictiva** ya que se estará subrogando de forma completa la evaluación de los estudios preclínicos y clínicos, que sustentan la seguridad y eficacia en una autoridad confiable.

Implementar distintas estrategias en farmacovigilancia para el monitoreo de medicamentos en relación al tiempo de inicio de la comercialización (tanto localmente como internacionalmente). En este sentido, para los medicamentos nuevos, cuyo riesgo de modificaciones en la relación

beneficio/riesgo es mayor, las revisiones deberían ser anuales para permitir la extensión de la vigencia del registro.

Actualizar la información científica de los medicamentos en comercialización permitiendo la reevaluación y adoptando decisiones regulatorias de forma dinámica como: modificar la información terapéutica del medicamento, modificar la condición de venta, solicitud de estudios complementarios o cancelar el registro sanitario, permitiendo detectar decisiones regulatorias basadas en evidencia tomadas por agencias confiables, y evitando poner en riesgo la salud de la población cuando desaparece el sustento científico que motivó la autorización inicial.

Incentivar la investigación en farmacovigilancia con el objetivo de mitigar la subnotificación y los efectos de la ausencia de medicamentos con bioequivalencia demostrada, y la falta de armonización de los requisitos técnicos para demostrar seguridad y eficacia, procurando que las distintas modalidades de FMV funcionen de forma eficiente, cohesiva y complementaria.

Considerando los resultados obtenidos durante el desarrollo de la presente tesis respecto a la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados en Uruguay, en nuestra opinión resulta primordial implementar algunas de las estrategias planteadas; las que contribuirán a mitigar los riesgos y debilidades identificadas, así como aumentar la convergencia entre las exigencias nacionales y las internacionalmente aceptadas.

Estando garantizado el acceso a los medicamentos, el objetivo que se debería perseguir para proteger la salud pública y hacer efectivo el derecho a la salud, es asegurar medicamentos con un estándar elevado y único de *Calidad, Seguridad y Eficacia*.

Listado de Figuras

Figura 1. Resultados del relevamiento sobre problemas esenciales reconocidos en el contexto local, para garantizar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.	16
Figura 2. Principales debilidades de la autoridad reguladora (ARM).	33
Figura 3. Niveles de cooperación.	39
Figura 4. Características del <i>reliance</i> como instrumento regulatorio.	39
Figura 5. Elementos mínimos de la reglamentación farmacéutica.	49
Figura 6. Legislación farmacéutica.	51
Figura 7. Ciclo de vida regulatorio del medicamento.	55
Figura 8. Estructura del expediente CTD, Common Technical Document.	57
Figura 9. Gestión de la Calidad del Sistema Farmacéutico.	63
Figura 10. Aspectos centrales de la calidad.	64
Figura 11. Dificultades y ventajas para implementar el enfoque “Calidad por diseño” en el contexto de Uruguay.	75
Figura 12. Variables esenciales para asegurar medicamentos de calidad, seguros y eficaces.	76
Figura 13. Actividad CCCM sector Química.	82
Figura 14. Actividad CCCM sector Microbiología.	83
Figura 15. Muestras analizadas por la CCCM en función del tiempo.	83
Figura 16. Calidad Biofarmacéutica en Uruguay.	96
Figura 17. Calidad Biofarmacéutica: Panorama regional e interanacional.	97
Figura 18. Modelos PBPK.	105
Figura 19. Estrategias orientadas a mejorar la calidad biofarmacéutica en Uruguay.	108
Figura 20. Pirámide de la evidencia científica.	131
Figura 21. Organización del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNF).	141
Figura 22. Debilidades reportadas en el contexto de Uruguay para un sistema de FMV eficiente.	148

Listado de Tablas

Tabla 1. Calidad según el Estándar OPS/OMS para las Américas.....	72
Tabla 2. Reglamentación en Calidad Biofarmacéutica.....	90
Tabla 3. Definiciones para medicamento genérico.....	92
Tabla 4. Definiciones asociadas para medicamento genérico y otros.....	93
Tabla 5. Activos de riesgo sanitario intermedio.....	103
Tabla 6. Clasificación de hallazgos por análisis de riesgo.....	115
Tabla 7. Seguridad y Eficacia según el Estándar OPS/OMS para las Américas.....	127
Tabla 8. Medidas administrativas de reducción del riesgo.....	136
Tabla 9. Listado de activos con FMV adicional.....	144
Tabla 10. Clasificación de hallazgos por análisis de riesgo.....	173

Anexo 1. Certificado de Libre Venta (CLV) en formato OMS.

Certificado de un producto farmacéutico (CPP o CLV) en formato OMS.

Este certificado está de acuerdo con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud.

No. de este certificado

País exportador (certificador):

País importador (solicitante):

1. Nombre y forma farmacéutica del producto:

1.1. Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis³:

Para la composición completa inclusive excipientes, ver anexo⁴:

1.2. ¿Está este producto autorizado para ser puesto en el mercado en el país exportador?⁵ (sí/no/se desconoce)

1.3 ¿Está este producto realmente en el mercado del país exportador?

Si la respuesta a 1.2. es sí, continuar con la sección 2A y omitir la sección 2B.

Si la respuesta a 1.2. es No omitir la sección 2A y continuar con la sección 2B⁶:

2.A.1. Número de la autorización⁷ del producto y fecha de emisión:

2.A.2. Titular de la autorización del producto (nombre y dirección):

2.A.3. Condición del titular de la autorización del producto⁸:

2.A.3.1. Para las categorías b y c, el nombre y la dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es⁹:

2.A.4. ¿Se adjunta "summary basis for approval"?¹⁰ (sí/no)

2.A.5. La información de las condiciones de aprobación del producto que se adjunta, ¿es completa y conforme con la autorización?¹¹ (sí/no/no se proporcionan)

2.A.6. Solicitante del certificado, si es diferente del titular de la autorización (nombre y dirección)¹²:

2.B.1. Solicitante del certificado (nombre y dirección):

2.B.2. Condición del solicitante:

2.B.2.1. Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es:⁹

2.B.3. ¿Por qué no se dispone de la autorización de comercialización? (no necesaria/no solicitada/en evaluación/denegada)

2.B.4. Comentarios¹³:

3. La Autoridad certificadora, ¿efectúa inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se produce la forma farmacéutica? (sí/no/no procede)¹⁴

Si no procede, continuar con la pregunta 4.

3.1. Periodicidad de las inspecciones rutinarias (años):

3.2. ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? (sí/no)

3.3 ¿Las instalaciones y procesos cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura como recomienda la Organización Mundial de la Salud?¹⁵ (sí/no/no procede)¹⁴

4. ¿La información presentada por el solicitante satisface a la Autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto? ¹⁶: (yes/no)

Si la respuesta es No, explicar:

Dirección de la autoridad certificadora:

Teléfono:

Fax:

Nombre de la persona autorizada:

Firma

Sello y fecha

Notas explicativas

1. Este certificado, cuyo formato cumple con las recomendaciones de la OMS, describe la situación en el país exportador de un producto y de quien solicita el certificado. Cada certificado se refiere a una única presentación porque la fabricación y la situación regulatoria puede ser diferente para diferentes formas y concentraciones.
2. Use, cuando posible, la Denominación Común Internacional (DCI) u otra denominación no protegida.
3. La composición completa de la forma farmacéutica debe aparecer en el certificado o ser anexada.
4. Es preferible proporcionar la fórmula cuali-cuantitativa completa si el titular de la autorización de comercialización (registro) lo permite.
5. Cuando corresponda, proporcionar información sobre restricciones de venta, distribución, o uso del producto que se aplican en el país exportador.
6. Las secciones 2A y 2B se excluyen recíprocamente.
7. Indicar, cuando corresponda, si la autorización de comercialización es provisoria o el producto aun no está aprobado.
8. Especificar si la persona responsable de la comercialización:
 - a. fabrica la forma farmacéutica final;
 - b. empaqueta y/o etiqueta una forma fabricada por otra empresa; ó
 - c. no realiza ninguna de las operaciones arriba mencionadas.
9. Esta información puede ser proporcionada solamente cuando el titular de la autorización de comercialización o, en el caso de productos sin autorización, el solicitante del certificado lo permita. La ausencia de esta información indica que la persona correspondiente no ha permitido su inclusión. Cabe subrayar que la información sobre el lugar de fabricación es parte de la autorización de comercialización. Si ese lugar cambia, la autorización debe ser actualizada o dejará de ser válida.
10. Esto se refiere al documento, que algunas autoridades acostumbran preparar, que constituye la base técnica sobre la cual se ha emitido la autorización de comercialización.
11. Esto se refiere a la información sobre el producto (indicaciones, contraindicaciones, etc.) aprobada por la autoridad competente.

12. En este caso, es necesario que el titular de la autorización de comercialización permita que se otorgue el certificado. El solicitante debe obtener este permiso.
13. Indicar por cual razón el solicitante no ha pedido autorización de comercialización:
 - a. el producto ha sido desarrollado exclusivamente para tratar enfermedades - sobre todo tropicales - que no son endémicas en el país exportador;
 - b. el producto ha sido reformulado para mejorar su estabilidad en clima tropical;
 - c. el producto ha sido reformulado para excluir excipientes que no son aceptados en el país importador;
 - d. el producto ha sido reformulado para respetar límites máximos diferentes para un ingrediente activo;
 - e. otra razón, por favor explicar.
14. No se aplica significa que la fabricación tiene lugar en un país diferente del que emite el certificado y la inspección es responsabilidad de la autoridad del país de fabricación.
15. Los requisitos para buenas prácticas en la fabricación y el control de calidad de medicamentos mencionados en el certificado son los incluidos en trigésimo-segundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 823, 1992, Anexo 1). Recomendaciones específicas para productos biológicos han sido preparadas por el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 822, 1992, Anexo 1).
16. Esta parte se completa cuando el titular de la autorización o el solicitante del certificado pertenecen a los casos (b) y (c) de la nota 7 indicada arriba. Es particularmente importante cuando empresas extranjeras intervienen en la fabricación. En estos casos, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora toda información que permita identificar los fabricantes responsables por cada etapa de la producción de la forma final, y el grado y tipo de control que el solicitante eventualmente tenga sobre éstos.

Anexo 2. Cuestionario de entrevistas.

ENTREVISTAS

1-Preguntas de validación comunes para todos los entrevistados. De tipo Cerradas.

2-Preguntas específicas de acuerdo al área de cada entrevistado. De tipo Cerradas y Abiertas.

1-PREGUNTAS DE VALIDACIÓN.

1-De acuerdo a la OMS una reglamentación farmacéutica bien desarrollada y operativa es aquella capaz de asegurar medicamentos seguros, de calidad y eficaces. La OMS a su vez define que un medicamento es de Calidad cuando cumple con las especificaciones y estándares de calidad establecidos, es Seguro y Eficaz cuando optimiza los resultados en materia de salud.

¿Usted considera que la reglamentación farmacéutica de Uruguay se encuentra bien desarrollada y es operativa para garantiza medicamentos seguros, de calidad y eficaces? (NO/SÍ/NO SABE)

2-Cuál de los siguientes requisitos usted considera que una autoridad sanitaria debería exigir para la puesta en el mercado de productos seguros, de calidad y eficaces.

- a- Cumplimiento de GMP
- b- Demostración de Bioequivalencia
- c- Farmacovigilancia de los medicamentos.
- d- Otros, desarrolle.

3-La OMS establece que lo más prudente para autoridades de recursos y capacidades limitadas es esperar que la información relacionada a eficacia haya sido generada y evaluada por otros países con autoridades de gran envergadura antes de autorizar el registro del nuevo producto. Se definen autoridades de gran envergadura o líderes mundiales aquellas capaces de llevar a cabo los estudios clínicos como FDA o autoridades de EMA. ¿Usted considera que debe ser de esta manera?

(NO/SÍ/NO SABE)

4 ¿Usted conoce el actual organigrama del MPS? (SI/NO/NO SABE)

5-¿Considera Usted que este organigrama debería tener alguna modificación o ajuste?

Si la respuesta es Sí indique cuáles. Cualitativas o cuantitativas.

6-De acuerdo a lo definido por la OPS/OMS la Región de las Américas cuenta con algunas autoridades reguladoras con un buen nivel de desarrollo de las funciones propias de un organismo de regulación y fiscalización, mientras otras presentan debilidades importantes en su estructura, base legal y procesos para ejercer adecuadamente dichas funciones.

Indique cuál o cuáles les parece a Usted que son las debilidades de la agencia reguladora uruguaya para ejercer sus funciones.

- a- Disponibilidad de recursos humanos capacitados.
- b- Recursos financieros.
- c- Infraestructura.
- d- Nivel de desarrollo del sector farmacéutico.
- e- Reglamentación farmacéutica.
- f- Otros, desarrolle.

PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE BIOEQUIVALENCIA.

1-El decreto 12/07 define “Medicamento innovador” “Medicamento intercambiable” y “Medicamento similar”. ¿En qué repercute que Uruguay no tenga una definición clara de Medicamento genérico en su legislación?

2-¿En qué grado piensa Usted se depuró el mercado Uruguayo de medicamentos similares con la entrada en vigencia del decreto de bioequivalencia (12/07)?

3-¿Existe información documentada respecto a la implementación de políticas de genéricos en relación a precio, calidad y acceso en Uruguay?

4-¿Considera importante desarrollar, tanto en el pregrado como en el posgrado, programas de educación para formar recursos humanos en salud con conocimientos sobre las políticas farmacéuticas y la importancia de las estrategias de medicamentos genéricos, así como sobre los aspectos centrales de la calidad de los medicamentos?.

5-En relación al medicamento como un bien económico se encuentra permitido que un laboratorio sea titular de varios registros del mismo producto con distintos nombres comerciales, a los cuáles les asignan distintos segmentos del mercado en función del precio. ¿Pero en relación a la salud pública esto debería permitirse?

6-En Uruguay no hay regulaciones orientadas a regular la cantidad de oferentes de un medicamento. Por un lado no existen incentivos para el registro de genéricos cuando se encuentra registrado únicamente el original y por el otro no existe un monitoreo y regulación en relación a la cantidad de registros para un mismo medicamento. ¿Cómo cree que esto impacta en la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos comercializados en Uruguay?

7¿Usted considera que existe una correlación entre el uso “off label” definido como las situaciones en las que se utiliza un medicamento que no está de acuerdo con las definidas en la autorización de comercialización y el número de marcas comerciales que existen? ¿Considera que un monitoreo de las mismas puede ayudar a detectar éste tipo de situaciones de forma de poder revertirlas?.

8-¿Cuál es la capacidad que tiene el CEBIOBE para realizar estudios de bioequivalencia?

9-La OMS establece que se recomienda una aplicación gradual de las exigencias de bioequivalencia cuando los países no pueden aplicar totalmente dichas normas ¿Existen metas formales a corto y largo plazo en la demostración de bioequivalencia de los productos multifuente?

10-¿Qué grupos terapéuticos considera que debería haberse incluido dentro del anexo III y sus actualizaciones?

11- Teniendo en cuenta la recomendación de la OMS los países deberían tender a la demostración de bioequivalencia de todos los productos multifuente. ¿Existen estrategias o herramientas que permitan a Uruguay acercarse dentro de sus posibilidades a esta recomendación y de alguna forma mitigar el riesgo de tener productos con bioequivalencia desconocida?

12-¿Cuáles son las consecuencias de no exigir demostración de bioequivalencia de ningún tipo a los activos de bajo riesgo sanitario independientemente de la clasificación biofarmacéutica?

13- De acuerdo a la OMS “Tratar a los pacientes con medicamentos de mala calidad determina una baja biodisponibilidad y una infradosificación del fármaco, lo que favorece la aparición de resistencias, una de las principales amenazas para la salud pública.” ¿Usted considera prioritario la inclusión de los antibióticos en el listado de principios activos a los que se deberá exigir bioequivalencia en el contexto de Uruguay?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE CALIDAD

1-En Uruguay no es requisito para la solicitud de registro de un medicamento que el proveedor tanto de materia prima activa como de excipientes cumpla GMP. ¿Cómo impacta esto en asegurar la calidad final del producto?

2-En Uruguay no es requisito para los fabricantes locales de medicamentos el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. ¿Cómo impacta esto en cumplir consistentemente los requisitos de *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos?

3-¿Usted considera que el análisis de medicamentos por parte de la CCCM luego del lanzamiento y durante el ciclo de vida del producto es suficiente para garantizar la calidad de los productos independientemente del cumplimiento de GMP?

4-¿Cuál es el principal obstáculo que enfrentan los laboratorios para obtener el certificado de GMP?

5-Teniendo en cuenta la Guías Q8 de ICH en dónde se establece el marco para el desarrollo utilizando el abordaje “Calidad por Diseño” (Quality by design QbD) en la cual la Calidad no se evalúa al final si no que se construye en el producto.

¿Qué tan implementado se encuentra en Uruguay?

6-¿Cuáles de las siguientes opciones piensa Usted son las principales dificultades para su implementación en Uruguay?

- a- Falta de entrenamiento de profesionales de la industria para este abordaje.
- b- Falta de entrenamiento de profesionales de la autoridad reguladora para este enfoque.
- c- Únicamente se encuentra amparado en la legislación el abordaje tradicional (modificaciones y atributos de calidad del producto son rígidos).

- d- Algunas de las herramientas que se utilizan como Diseño formal de experimentos, tecnología analítica de procesos (PAT), análisis y gestión de riesgos de la Calidad no se encuentran difundidos dentro de las prácticas de la industria.
- e- No los consideran un abordaje costo efectivo en el diseño y fabricación de medicamentos.
- f- Otros.

7-Cuáles piensa usted que pueden ser las principales ventajas para implementar el desarrollo de los productos utilizando Calidad por diseño:

- a- Las variaciones dentro del espacio de diseño no requieren la autorización de la autoridad reguladora ya que no son consideradas modificaciones post-autorización lo que lleva a una flexibilidad regulatoria mayor que en el abordaje tradicional.
- b- Mejorar el conocimiento del producto y su proceso, facilitando la toma de decisiones.
- c- Mejorar el desempeño del producto en los pacientes teniendo en cuenta la posibilidad de diseñar un espacio biofarmacéutico. (Diseñar especificaciones biorelevantes a partir de correlaciones in vivo in vitro).
- d- Control de calidad en tiempo real que permite reducir el análisis del producto terminado para su liberación.

PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE BIOTECNOLÓGICOS.

1-De acuerdo a la Guía de FDA “Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product” y al borrador “Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants” la FDA recomienda a los laboratorios que deseen desarrollar medicamentos biosimilares a reunirse formalmente con la agencia y presentar su plan de desarrollo del producto de forma de facilitar el intercambio científico entre ambas partes y facilitar el desarrollo y posterior registro de biosimilares.

¿Usted cree que éste puede ser un enfoque que puede adoptar Uruguay como forma de impulsar y agilizar el registro de medicamentos biosimilares?

2-En las legislaciones de países de referencia (FDA , EMA, OMS, Canadá) es requisito para la demostración de biosimilaridad algún tipo de estudio clínico (por ejemplo estudios de comparabilidad PK y PD y un estudio de inmunogenicidad) , en el caso de Uruguay la legislación establece en el decreto N°38/2015 que la autoridad sanitaria definirá la necesidad o no de realizar estudios clínicos,

¿Usted considera que la flexibilidad de este enfoque es el apropiado? ¿Por qué?

3-Teniendo en cuenta las tres guías principales de FDA, EMA y OMS, ¿Usted considera que el decreto N°38/2015 contiene la información suficiente para el registro tanto de un medicamento biotecnológico de referencia cómo de un biosimilar? En

4-Tanto la EMA, FDA y OMS concuerdan que el desarrollo de biosimilares debe estar soportado por tecnologías analíticas vanguardistas que permitan caracterizar tanto el producto referencia cómo el biosimilar. ¿Usted considera que Uruguay tiene las tecnologías analíticas necesarias para llevar adelante este desarrollo?

5-En el año 2004 la EMA revisa su reglamentación original para el registro de biosimilares (Directive 2001/83/EC) y agrega una cláusula en la que permite el desarrollo total de un biosimilar antes de que expire la patente. ¿Considera que el Ministerio de Salud Pública en tanto que es su competencia el acceso de medicamentos a la población debería hacer esto posible por un tiempo mayor a lo permitido por la excepción bolar?

6-La FDA tiene como requisito estudios de intercambiabilidad (multiple switching) para obtener el registro de un biosimilar es decir que el resultado clínico de intercambiar el biosimilar con la referencia cuando el medicamento se administra en varias dosis sea el mismo que administrar el medicamento referencia reiteradas veces. La EMA no exige esta demostración para otorgar el registro de un biosimilar y deja en manos de cada estado la decisión de intercambiabilidad o sustitución.

Uruguay tiene reglamentado que la prescripción de medicamentos deberá ser realizada por nombre del principio activo y por lo tanto esto habilitaría el intercambio o la sustitución automática. ¿Qué enfoque cree usted que sería más apropiado para el Uruguay para abordar este problema?

7-La OMS a través de su guía (“Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products”) publicada en 2009 destaca que cada autoridad sanitaria debería definir o decidir sobre los problemas de propiedad intelectual, intercambiabilidad, rotulado e información para prescriptores relacionados al uso de biosimilares, no pretendiendo armonizar dichas cuestiones. ¿Usted considera que Uruguay ha establecido su postura?.

PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE FARMACOVIGILANCIA

1- De acuerdo a lo establecido por la OMS la farmacovigilancia no debería ocuparse únicamente de las reacciones adversas, eventos adversos y errores de medicación. Si no también de los medicamentos falsificados, falta de eficacia de medicamentos, interacciones medicamentosas y al uso o mal-uso de los medicamentos. ¿Usted considera que Uruguay aborda de forma integral estas problemáticas?

2-¿Usted conoce y utiliza VigiBase la base de datos del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, centro colaborador de la OMS en Upsala?

3-Dentro de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia publicadas en 2016 por la Agencia Española de Medicamentos se menciona la importancia de promover estrategias para difundir y estimular la notificación de sospechas de reacciones adversas por los profesionales sanitarios y ciudadanos.

-¿Cómo evalúa Usted a Uruguay en este aspecto en los últimos cinco años?

-¿Cómo evalúa Usted a Uruguay en este aspecto históricamente?

4-Tanto FDA como OMS consideran que para evitar errores en la prescripción y para asegurar la trazabilidad que permita realizar farmacovigilancia es necesario que los medicamentos biotecnológicos (tanto referencias como biosimilares) sean nombrados por el INN (International Nonproprietary Name) seguido de un sufijo de cuatro letras que identifiquen inequívocamente el medicamento. El tema resulta aún más complejo cuando tenemos en cuenta los requisitos disímiles en cuanto a estudios de intercambiabilidad que adoptan las distintas agencias de

referencia (FDA solicita vs EMA no) que hacen aún más complejas las decisiones de sustitución tanto médica cómo no médica y que por lo tanto pueden afectar la seguridad del paciente.

¿Usted considera que es importante que Uruguay modifique su legislación para hacer posible esta designación?

5- ¿Usted considera importante que los informes de farmacovigilancia que son solicitados anualmente por el Ministerio de Salud Pública de acuerdo al decreto N°38/15 a los laboratorios que comercializan medicamentos biotecnológicos sean publicados o al menos los resultados disponibles para los profesionales de la salud?

6-¿Usted considera que la inclusión de los activos Talidomida, Lenalidomida, Clozapina e Isotretinoína dentro de la categoría Farmacovigilancia activa es suficiente?

7- ¿Usted cree que se pueden obtener datos completos de un medicamento mediante la Farmacovigilancia pasiva o de notificación espontánea?

8-Teniendo en cuenta datos publicados para países de Latinoamérica incluido Uruguay existe un 90 a 95% de subnotificación espontánea de reacciones adversas. ¿Qué métodos o herramientas podrían ser implementados para aumentar los reportes entre profesionales de la salud? ¿Y entre los pacientes?

9-Teniendo en cuenta que Uruguay no realiza una vigilancia activa y continua de los productos registrados en otros países lo que hace que los retiros post-autorización por modificaciones en la relación riesgo/beneficio sean detectados cuando se solicita por primera vez la autorización del registro o en la instancia de renovación. Sabiendo además que los retiros se realizan principalmente en los primeros años de comercialización. ¿Usted cree importante que Uruguay aborde esta problemática? ¿De qué manera?

10-La mayoría de la información post-autorización referente a la *calidad, seguridad y eficacia* de los medicamentos las realizan los países industrializados que fueron los innovadores en el desarrollo y puesta en el mercado del medicamento. De acuerdo a un artículo publicado en el International Journal of Clinical Pharmacy las diferencias culturales, fisiológicas, genéticas, conductuales, medio ambientales entre las poblaciones determina que éstas puedan responder de forma distinta al mismo medicamento por lo que resulta esencial que cada país lleve adelante el monitoreo independiente para asegurar *calidad, seguridad y eficacia* en su población. ¿Usted está de acuerdo con esto?

11-Diversos autores han identificado las distintas barreras a las que se enfrentan los países en vías de desarrollo a la hora de implementar un sistema de farmacovigilancia exitoso.

¿Cuál de ellos le parece que constituye la principal barrera de Uruguay?

- a- Subnotificación
- b- Recursos económicos, humanos e infraestructura limitada.
- c- Capacidad reguladora y autoridad reguladora débil. (Legislación débil, relacionados a la industria farmacéutica (mala calidad de productos, irresponsabilidad, control inadecuado de la cadena del medicamento que origina medicamentos falsificados) falta de vigilancia en el mercado, falta de sanciones, conflictos de interés, etc)

12- De acuerdo a la Agencia Europea de Medicamentos el uso off-label se define como la prescripción de un medicamento para cualquier indicación, grupo específico de pacientes, vía de administración y posología distinta de la establecida en la autorización de comercialización del producto.

¿En qué proporción y para qué tipo de situaciones se utiliza la prescripción off-label en Uruguay?

Anexo 3. Listado de entrevistados.

Sector	Nombre
Académico/Experto	Pietro Fagiolino
	Marta Vázquez
	Daniela Mariño
	Luciana Prini
	Marianne Barquet
	Gustavo Tamosiunas
Industria Farmacéutica	Fabiana Wilson
	Silvia Villa
	Lorena Larrosa
	Anónimo
	Gisselle Figueroa
	Virginia Valle
AQFU	Virginia Olmos
ALN	Ricardo Ortiz
CEFA	Laura Zerbi
Farmacia Hospitalaria	Dinorah Oteiza
SIMA	Representantes de la Comisión.

Anexo 4. Guías ICH de requisitos técnicos: Calidad, Seguridad y Eficacia.

Guías ICH (International Council for Harmonisation) conteniendo requisitos técnicos armonizados para demostrar Calidad, Seguridad y Eficacia de medicamentos.

Parte I: Calidad⁶⁵

Parte II: Seguridad⁶⁶

Parte III: Eficacia⁶⁷

Parte I Calidad:

1. Q10 Pharmaceutical Quality System
2. Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)
3. Q11 Q&As Questions & Answers: Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of Drug Substances
4. Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management
5. Q12 IWG Training on Regulatory and Technical Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management
6. Q13 EWG Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products
7. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products
8. Q1B Stability Testing : Photostability Testing of New Drug Substances and Products
9. Q1C Stability Testing for New Dosage Forms
10. Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products
11. Q1E Evaluation of Stability Data
12. Q1F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV
13. Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
14. Q2(R2)/Q14 EWG Analytical Procedure Development and Revision of Q2 (R1) Analytical Validation
15. Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances
16. Q3B(R2) Impurities in New Drug Products
17. Q3C(R6) Maintenance of the Guideline for Residual Solvents
18. Q3C(R7) Maintenance of the Guideline for Residual Solvents
19. Q3C(R8) Maintenance EWG Maintenance of the Guideline for Residual Solvents
20. Q3D Guideline for Elemental Impurities
21. Q3D training Implementation of Guideline for Elemental Impurities
22. Q3D(R1) Guideline for Elemental Impurities
23. Q3D(R2) Maintenance EWG Revision of Q3D(R1) for cutaneous and transdermal products
24. Q3E informal WG Impurity: Assessment and Control of Extractables and Leachables for Pharmaceuticals and Biologics

⁶⁵ <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

⁶⁶ <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>

⁶⁷ <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

25. Q4A Pharmacopoeial Harmonisation
26. Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions
27. Q4B Annex 1(R1) Residue on Ignition/Sulphated Ash General Chapter
28. Q4B Annex 10(R1) Polyacrylamide Gel Electrophoresis General Chapter
29. Q4B Annex 11 Capillary Electrophoresis General Chapter
30. Q4B Annex 12 Analytical Sieving General Chapter
31. Q4B Annex 13 Bulk Density and Tapped Density of Powders General Chapter
32. Q4B Annex 14 Bacterial Endotoxins Test General Chapter
33. Q4B Annex 2(R1) Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations General Chapter
34. Q4B Annex 3(R1) Test for Particulate Contamination: Sub-Visible Particles General Chapter
35. Q4B Annex 4A(R1) Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests General Chapter
36. Q4B Annex 4B(R1) Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Tests for Specified Micro-Organisms General Chapter
37. Q4B Annex 4C(R1) Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use General Chapter
38. Q4B Annex 5(R1) Disintegration Test General Chapter
39. Q4B Annex 6 Uniformity of Dosage Units General Chapter
40. Q4B Annex 7(R2) Dissolution Test General Chapter
41. Q4B Annex 8(R1) Sterility Test General Chapter
42. Q4B Annex 9(R1) Tablet Friability General Chapter
43. Q4B FAQs Frequently Asked Question
44. Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
45. Q5A(R2) EWG Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
46. Q5B Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products
47. Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
48. Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
49. Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process
50. Q6A Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances
51. Q6B Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
52. Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
53. Q7 Q&As Questions and Answers: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients
54. Q8(R2) Pharmaceutical Development
55. Q8/9/10 Q&As (R4) Q8/Q9/Q10 - Implementation
56. Q9 Quality Risk Management
57. Q9(R1) Informal WG Quality Risk Management

Parte II: Seguridad

1. S1(R1) EWG Rodent Carcinogenicity Studies for Human Pharmaceuticals
2. S10 Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals
3. S11 EWG Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Medicines
4. S12 EWG Non-clinical Biodistribution Studies for Gene Therapy Products
5. S1A Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals
6. S1B Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals
7. S1C(R2) Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals
8. S2(R1) Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use
9. S3A Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies
10. S3A Q&As Questions and Answers: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure - Focus on Microsampling
11. S3B Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies
12. S4 Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)
13. S5(R2) Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility
14. S5(R3) EWG Revision of S5 Guideline on Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals
15. S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
16. S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals
17. S7B The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals
18. S8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals
19. S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals
20. S9 Q&As Questions and Answers: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

Parte III: Eficacia

1. E1 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions
2. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials
3. E11(R1) Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population
4. E11A EWG Paediatric Extrapolation
5. E12 Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs
6. E14 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs
7. E14 Q&As (R3) Questions & Answers: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs
8. E14/S7B IWG Questions & Answers: Clinical and non-Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential
9. E15 Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories
10. E16 Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions

11. E17 General principles for planning and design of Multi-Regional Clinical Trials
12. E18 Genomic Sampling and Management of Genomic Data
13. E19 EWG Optimisation of Safety Data Collection
14. E20 EWG Adaptive Clinical Trials
15. E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
16. E2B(R3) Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)
17. E2B(R3) EWG/IWG Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)
18. E2B(R3) Q&As Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports
19. E2C(R2) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
20. E2C(R2) Q&As Questions & Answers: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
21. E2D Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
22. E2D(R1) EWG Post Approval Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting
23. E2E Pharmacovigilance Planning
24. E2F Development Safety Update Report
25. E3 Structure and Content of Clinical Study Reports
26. E3 Q&As (R1) Questions & Answers: Structure and Content of Clinical Study Reports
27. E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration
28. E5 Q&As (R1) Questions & Answers: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data
29. E5(R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data
30. E6(R2) Good Clinical Practice (GCP)
31. E6(R3) EWG Good Clinical Practice (GCP)
32. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics
33. E7 Q&As Questions & Answers: Studies in Support of Special Populations : Geriatrics
34. E8 General Considerations for Clinical Trials
35. E8(R1) EWG Revision on General Considerations for Clinical Studies
36. E9 Statistical Principles for Clinical Trials
37. E9(R1) EWG Addendum: Statistical Principles for Clinical Trials

Abreviaciones

ARM- Autoridades Reguladoras de Medicamentos.

AUC- Área bajo la curva.

BPC- Buenas Prácticas Clínicas.

BPF- Buenas Prácticas de Fabricación.

BPL- Buenas Prácticas de Laboratorio.

CCCM- Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos.

C_{máx}- Concentración máxima.

CTD- Common Technical Document.

ECA- Ensayo Clínico Aleatorizado.

EMA- European Medicines Agency.

FDA- U.S. Food and Drug Administration.

FMV- Farmacovigilancia.

ICH- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

IPS- Informe Periódico de Seguridad.

MSP- Ministerio de Salud Pública.

OMS- Organización Mundial de la Salud.

OPS- Organización Panamericana de la Salud.

PBPK- Physiologically-based pharmacokinetic models.

PIC/S- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.

RedPARF- Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

RPN- Risk Priority Number.

Glosario

Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM)

Toda organización, estructura o dependencia de carácter nacional, cuyo cometido sea cumplir funciones de regulación sanitaria de medicamentos.

Armonización

Desarrollo y adopción del mismo estándar o requisito.

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

Conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme y controlada de medicamentos, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

Bioequivalencia

Dos productos son bioequivalentes, si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, y su biodisponibilidad, en término de la curva concentración máxima y tiempo (C_{max} y T_{max}) y la exposición total (área bajo la curva AUC), después de su administración en la misma dosis molar bajo las mismas condiciones, son similares a tal grado que puede esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Calidad

Grado en el que un conjunto de características inherentes de un objeto (producto o servicio) cumple con los requisitos.

Convergencia

Proceso voluntario por medio del cual los requisitos se vuelven más parecidos o 'alineados' con el transcurso del tiempo, como resultado de la adopción gradual de documentos de orientación técnica, estándares y principios científicos internacionalmente recomendados (armonización) y prácticas y procedimientos comunes o similares.

Eficacia

Grado en que el tratamiento con el medicamento produce un resultado beneficioso medido en el contexto del ensayo clínico controlado.

Excipiente

Sustancia o mezcla de sustancias que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA) del medicamento.

Farmacovigilancia

Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Ficha Técnica

Documento normalizado en el que se recoge la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el titular de la autorización de comercialización. Debe ser aprobada por las autoridades sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización.

Forma farmacéutica

Forma o estado físico en el cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA, materia prima activa)

Sustancia o mezcla de sustancias utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano.

Medicamento genérico

Medicamento que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrado por estudios adecuados de biodisponibilidad.

Medicamento innovador (original)

Primer medicamento autorizado para comercialización con base en documentación completa de calidad, seguridad y eficacia.

Medicamento multifuente

Productos que son equivalentes o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes. Los productos farmacéuticos multifuente que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables.

Reconocimiento

Aceptación sistemática por la autoridad receptora de las decisiones y resultados regulatorios de otra autoridad confiable. El reconocimiento indica que una vez verificado el cumplimiento de los requisitos regulatorios del país A, es suficiente para cumplir los requisitos regulatorios del país B.

Reliance (Utilización de decisiones regulatorias de otras Jurisdicciones)

Acto mediante el cual la autoridad reguladora de una jurisdicción (autoridad receptora) toma en consideración y le otorga un gran peso a las evaluaciones realizadas por otra autoridad reguladora confiable (autoridad confiable) para tomar su propia decisión.

Registro Sanitario (Autorización de comercialización)

Procedimiento sanitario mediante el cual la Autoridad Reguladora de Medicamentos otorga el permiso correspondiente a un medicamento, para su comercialización y distribución en el país, basados en una evaluación de la evidencia que sustenta calidad, seguridad y eficacia. Corresponde a la autorización de comercialización.

Seguridad

Medida inversa al riesgo, depende del perfil de efectos adversos del medicamento evaluado en estudios de casos y controles, de cohorte, ECC, programas de farmacovigilancia, notificación de casos y notificación de series de casos.

Validación

Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumplen con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

Agradecimientos

A los Dres. María H. Torre, Marta Vázquez y Gustavo Tamosiunas por aceptar formar parte del tribunal de esta tesis.

A Andrea Barrios y Eduardo Dellacassa por creer en este proyecto desde el inicio y su apoyo incondicional durante mi formación, por la confianza que me han depositado y la dedicación que me han brindado.

A Paty y a Guille por compartir y aportar la nota de humor durante los momentos difíciles de este proceso.

A mis profesores, todo ellos, pero especialmente al profesor Pietro Fagiolino por brindarme generosamente sus conocimientos y experiencia.

A los entrevistados quienes no dudaron en dedicarme su valioso tiempo y contribuyeron sin lugar a dudas a la realización de este trabajo.

Al Ministerio de Salud Pública, y en particular a mis colegas del Departamento de Medicamentos, Mica, Flor, Marianne y Lore, quienes escucharon (y sufrieron) mis padecimientos en los almuerzos de los últimos dos años.

A la ANII y a la Facultad de Química UdelaR, por el apoyo económico.

A Matías porque nunca ha dudado en apoyarme en todo lo que he emprendido y además por desarrollar sus habilidades tecnológicas y gastronómicas en pos de este trabajo.

A Sofis (y las melli Marti y Clari en camino), a mamá y a papá por su amor incondicional y por señalarme el camino del desarrollo profesional y personal. A Andrés (el papá de las melli) y el resto de la familia (abuelos, tíos, Luli, Pili, suegros, cuñados), gracias por acompañarme.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Documentos básicos: cuadragésima novena edición (con las modificaciones adoptadas hasta el 31 de mayo de 2019). OMS, Ginebra, 2020. Acceso a documento: https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf?ua=1
2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Conceptos, estrategias y herramientas para una política farmacéutica nacional en las Américas. OPS, Washington, DC, 2016. Acceso a documento: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28211/9789275318874_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1
3. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. La situación farmacéutica en las Américas: compendio de datos estadísticos sobre los indicadores del primer nivel. OPS, Washington, D.C, 2010. Acceso a documento: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/AMRO_factbook_esp.pdf
4. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas. OPC, Washington DC, 2013. Acceso a documento: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Red-PARF-10-2013.pdf>
5. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Documento de trabajo adaptado conforme a requerimientos del Proyecto de “Autoridades Regulatoras Nacionales de Referencia de OPS”. Documento base: Practical Guidance for Conducting a Review (based on the WHO Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems). Guía de orientación práctica para conducir una revisión de sistemas reguladores de medicamentos. OPS, 2009. Acceso a documento: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/regulacion-medicamentos-Guia-de-Orientacion-de-Evaluacion.pdf>
6. L. Rågo, B. Santoso. Drug regulation: history, present and future. In: C.J. van Boxtel, B. Santoso, I.R. Edwards (Eds.). Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology, 2nd ed. IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008, 65-77.
7. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. OPS, Washington, DC, 2010. Acceso a documento: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
8. N. Marín Jaramillo, J. Peña. Políticas Públicas, una mirada de la situación farmacéutica mundial. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 2012. Acceso a documento: https://www.paho.org/chi/images/PDFs/politicas%20farmaceuticas-ops_oms.pdf
9. Organización Mundial de la Salud. Good regulatory practices: guidelines for national regulatory authorities for medical products. Working document QAS, 16.686. OMS, Ginebra, 2016. Acceso a documento: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodRegulatory_PracticesPublicConsult.pdf?ua=1

10. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe. OPS, Washington DC, 2011. Acceso a documento: <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-implementacion-estrategias-medicamentos-genericos-paises-america-latina-caribe>
11. M. Fernández Galeano, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Informe Nivel II Acceso, uso racional y dispensación de medicamentos en Uruguay, Montevideo, 2013. Acceso a documento: https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publications&alias=411-informe-situacion-farmaceutica-oms-nivel-ii-1&Itemid=307
12. Organización Mundial de la Salud. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. OMS, Ginebra, 2003. Acceso a documento: <http://archives.who.int/tbs/global/s4961s.pdf>
13. R. Bolaños, K. Bond, R. Child, J. Coto, R. Cummings, N. Dellepiane, J. Fitzgerald, C. Parker, P. Pereira, J. Sánchez y Tépoz, A. Stergachis. Mejora de la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos en las Américas. Revista Panamericana de Salud Pública 2016, 39, 314-315.
14. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Contextualización de la situación farmacéutica en la región de las Américas. Capítulo 2. Conceptos, Estrategias y Herramientas para una Política Farmacéutica Nacional en las Américas. OPS, Washington DC, 2016. Acceso a documento: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28211/9789275318874_spa.pdf
15. I. Vasilachis De Gialdino. Estrategias de Investigación Cualitativa. Gedisa Ed., Barcelona, 2006.
16. I. Moral-Arce. Tipos de técnicas de evaluación de impacto. En: Elección del Método de Evaluación Cuantitativa de una Política Pública. Buenas prácticas en América Latina y la Unión Europea. Programa EUROsocial, Madrid (España), 2014, 23-45.
17. D.J. Todd. Mixing qualitative and quantitative methods: triangulation in action. Administrative Science Quarterly 1979, 24, 602-611.
18. M.B. Matthew, A.M. Huberman, J. Saldaña. Qualitative data analysis, 3rd Ed., Sage Publishing, Thousand Oaks, 2013.
19. N.K. Denzin, Y.S. Lincoln. Introduction: entering the field of qualitative research. In: The landscape of qualitative research: theories and issues. Sage Publishing, Thousand Oaks, 1998.20.
20. J. Goetz, M. Le Compte. Etnografía y diseño cualitativo en Investigación educativa. Ediciones Morata S. A., Madrid, 1988.
21. M. Valles. Técnicas cualitativas de investigación social. Editorial Síntesis S.A., Madrid, 1997.
22. A. Pettigrew. Longitudinal field research on change: theory and practice. Organization Science 1990, 1, 267-292.
23. Facultad de Medicina. Curso Métodos Estadísticos Aplicados a la Investigación Clínica y Epidemiológica, 2018.
24. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality Risk Management (Q9), 2005. Acceso a documento: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>

25. K.D. Sharma, S. Sirvastava. Failure mode and effect analysis (FMEA) implementation: a literature review. *Journal of Advance Research in Aeronautics and Space Science* 2018, 5, 1-17.
26. Organización Mundial de la Salud. Cómo desarrollar y aplicar una política Farmacéutica Nacional. OMS, Ginebra, 2002, 53-63. Acceso a documento: http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/planesNacionales/docs/Como%20desarrollar%20y%20aplicar%20una%20politica%20farmaceutica%20nacional.pdf
27. M.M. da Silva Sandri, M. Horsth De Seta; V.L. Luiza. Autoridades reguladoras de medicamentos sul-americanas: una análise a partir de regras organizacionais. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2013, 169-175.
28. Evaluación de autoridades reguladoras nacionales de medicamentos. OPS. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos. [Consultado el: 13 de 01 de 2020.]
29. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Proceso de evaluación de las autoridades de regulación nacional de medicamentos OPS, 2010. Acceso a documento: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/POS-EvaluacioRES1.pdf>
30. R. Ramilo. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Ministerio de Salud Pública. Perfil farmacéutico de la República Oriental del Uruguay. Montevideo, 2012. Acceso a documento: https://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp_uruguay_sp.pdf?ua=1
31. Ministerio de Salud Pública. División evaluación sanitaria. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/node/1264> [Consultado el: 13 de enero de 2020]
32. L.O. Gostin, A.J. Wood, P.A. Cuff. Regulating medicines in a globalized world with increased recognition and reliance among regulators: a national academies report. *Journal of the American Medical Association* 2020, 324, 145-146.
33. Organización Mundial de la Salud. Regulatory collaboration: Collaboration, not competition: developing new reliance models WHO Drug Information 2016, 30, 558-566. Acceso a documento: https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO-DI_30-4_RegCollaboration.pdf?ua=1
34. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Regulatory reliance principles: concept note and recommendations. Ninth Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH). San Salvador, 2018. Acceso a documento: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51549/PAHOHSS19003_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
35. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. <https://www.ich.org/page/members-observers>. [Consultado el: 11 de enero de 2020.]
36. Red PARF - Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, OPS, OMS. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=8594&Itemid=41777&lang=es. [Consultado el: 18 de abril de 2020.]

37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. Madrid, 2014. Acceso a documento: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf?x18703
38. Organización Mundial de la Salud. Concept note: a framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authorities. WHO Drug Information 2019, 33, 139-158. Acceso a documento: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/qas19_808_WHO_listed_authorities.pdf?ua=1
39. E. Montpart, M. P. Martín. Características del Common Technical Document. Seguridad y Eficacia en el expediente de registro de un medicamento. Offarm 2004, 23, 96-100.
40. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Common Technical Document. <https://www.ich.org/page/ctd>. [Consultado el: 27 de noviembre de 2019.]
41. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/222604/20191203>. [Consultado el: 09 de enero de 2020.]
42. Ministerio de Salud Pública. FO-13221-024- Lista de Verificación para Solicitud de Registro de Especialidad Farmacéutica con principios activos de síntesis. FO-13221-002- Formulario para Ingreso de Solicitud de Registro de Especialidad Farmacéutica. <https://www.gub.uy/tramites/ingreso-solicitudrenovacion-registro-especialidad-farmaceutica> [Consultado el: 4 de noviembre de 2019.]
43. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Principios relativos a la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones: nota conceptual y recomendaciones. IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), San Salvador, 2018. Acceso a documento: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51550/OPSHSS1903_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
44. Instituto Uruguayo de Normas Técnicas. UNIT ISO 9000: 2015 (Términos y definiciones).
45. J. Lilja, S. Salek, A. Alvarez, D. Hamilton. Pharmaceutical systems global perspectives. John Wiley & Sons, Chichester 2008, 1-38
46. Organización Mundial de la Salud. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. Reports 32 (1992), 37 (2003), 45 (2011) y 48 (2014). Acceso a documentos: <https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>
47. Organización Mundial de la Salud. Cómo desarrollar y aplicar una política Farmacéutica Nacional. OMS, Ginebra, 2002, 25-83. Acceso a documento: <https://www.paho.org/es/file/58385/download?token=kXRH7lii>
48. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Red PARF - Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento Técnico N°8. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. OMS, Washington, DC, 2011. Acceso a documento: <https://www.paho.org/es/documentos/red-parf-documento-tecnico-no-8-marco-para-ejecucion-requisitos-equivalencia-para-2>

49. Organización Mundial de la Salud. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. OMS. Report 53, 2019. Acceso a documento: <https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>
50. Organización Mundial de la Salud. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/model_certificate/es/. [Consultado el: 4 de noviembre de 2019.]
51. Ministerio de Salud Pública. Lista de Verificación para Ingreso de Renovación de Registro de Especialidad Farmacéutica. FO-13221-031- Formulario para Ingreso de Renovación de Registro de Especialidad Farmacéutica. <https://www.gub.uy/tramites/ingreso-solicitudrenovacion-registro-especialidad-farmacautica>. [Consultado el: 4 de noviembre de 2019.]
52. Organización Mundial de la Salud. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. Report 49, Anex 7. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. OMS, 2015. Acceso a documento: <https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/>
53. U.S Food and Drug Administration, European Medicines Agency. Report from the EMA-FDA QbD pilot program. EMA/213746/2017., 2017. Acceso a documento: <https://www.fda.gov/media/104371/download>
54. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Pharmaceutical development Q8 (R2). 2009. Acceso a documento: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
55. European Medicines Agency. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. EudraLex, Vol 4. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en [Consultado el: 14 de enero de 2020.]
56. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Congreso Nacional de Ciencia Reguladora. Buenos Aires, 2019.
57. Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines on quality risk management. Reporte 47: Anexo 2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. OMS, Ginebra, 2013. Acceso a documento: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2TRS-981.pdf?ua=1
58. Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos. <http://www.cccm.org.uy>. <http://www.cccm.org.uy/contenidos/contenidos.php?path=0.857&secc=contenidos> [Consultado el: 10 de enero de 2020.]
59. P. Fagiolino. Biodisponibilidad y bioequivalencia. En: Farmacocinética & Biofarmacia, Parte I: Principios fundamentales Fundación para el Progreso de la Química, 2017, 197-216.
60. R. Díaz de León-Ortega, R. Eiraldi, P. Fagiolino, C. Fernandez Lastra, N. Fotaki, B. González, M. Ibarra, A. Lazarowski, C. Maldonado, E. Mariño, P. Modamio, D. Perez-Perez, L. Rocha, M.E. Ruiz, A. Talevi, M. Vázquez. Aspectos Clínicos y Tecnológicos. En Farmacocinética & Biofarmacia Parte II. Gráfica Mosca, Montevideo, 2018, 31-58.

61. R Cristofolletti, M Rowland, L. J. Lesko, H Blume, A Rostami-Hodjegan, J B. Dressman. Past, present, and future of bioequivalence: improving assessment and extrapolation of therapeutic equivalence for oral drug products. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018, 107, 2519-2530.
62. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-no-sustituibles/>. [Consultado el: 16 de enero de 2020.]
63. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normativa medicamentos no sustituibles. BOE-A-2007-17420 texto consolidado. Medicamentos no sustituibles por el farmacéutico. <https://www.boe.es/eli/es/o/2007/09/28/sco2874/con>. [Consultado el: 16 de enero de 2020.]
64. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Real Decreto 1345/2007 BOE-A-2007-19249. Legislación Farmacéutica España texto consolidado a 2013, 2013. Acceso a documento: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-19249-consolidado.pdf>
65. Instituto de Salud Pública (ISP, Chile). Bioequivalencia. <http://www.ispch.cl/bioequivalencia>. [Consultado el: 22 de enero de 2020.]
66. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Especialidades medicinales. Riesgo sanitario significativo-recomendaciones. Disposición 3185/99 Boletín Nacional del 2 de julio de 1999. Argentina. Acceso a documento: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_3185-1999.pdf
67. Gabinete Ministerial de Transformación Productiva y Competitividad. Plan Sectorial Farmacéutico Uruguay, 2012. Acceso a documento: https://www.miem.gub.uy/sites/default/files/plan_sectorial_farmaceutico.pdf
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Red de Autoridades de Medicamentos de Iberoamérica. Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID). Capacitación Técnica en los Procedimientos Regulatorios de los Medicamentos Biosimilares España, 2019.
69. M. Ibarra. Modelado y simulación: una alternativa para estudiar la intercambiabilidad de medicamentos similares en Uruguay. En: P. Fagiolino (Ed.) *Medicamentos Bioequivalentes y Medicamentos Innovadores: Claves del Desarrollo Productivo Farmacéutico*. Gráfica Mosca, Montevideo, 2019, 43-57.
70. European Medicines Agency. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. EMA/CHMP/458101/2016, 2016. Acceso a documento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpbk-modelling-simulation_en.pdf
71. Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos - CEBIOBE. <http://www.fq.edu.uy/?q=es/node/474>. [Consultado el: 4 de mayo de 2020.]
72. Ministerio de Salud Pública. Lista de verificación para modificación a datos de registro de una especialidad farmacéutica. FO-13221-027. <https://www.gub.uy/tramites/modificacion-datos-registro-especialidades-farmaceuticas-vegetales> [Consultado el: 28 de enero de 2020.]

73. European Commission. EudraLex-Volume 4-Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en. [Consultado el: 20 de febrero de 2020.]
74. M. Meadows. Promoting safe and effective drugs for 100 years. FDA Consumer magazine, 2006. Acceso a documento: <https://www.fda.gov/media/110482/download>
75. J.R. Laporte, G. Tognoni. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Principios de epidemiología del medicamento, 2º edición. Salvat Editores S.A., Barcelona, 2007.
76. R. Herrera Comoglio, L. Alesso, Uppsala Monitoring Centre. Farmavovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos, 2012, 229-287.
77. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital. Curso: selección y evaluación de medicamentos, 2019.
78. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de posicionamiento terapéutico. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>. [Consultado el: 31 de enero de 2020.]
79. F. Puigventós Latorre, B. Calderón Hernanz, Q. Gorgas Torner. Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Monografía de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Ediciones Mayo S.A., Barcelona, 2009. Acceso a documento: <https://www.yumpu.com/es/document/read/23148079/posicionamiento-de-los-medicamentos-en-guaa-as-combino-pharm>.
80. Ministerio de Salud Pública
<https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>. [Consultado el: 4 de noviembre de 2019.]
81. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring. EMA/169546/2012, 2013. Acceso a documento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-x-additional-monitoring_en.pdf
82. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Plan de gestión del riesgo para las Américas. Red PARF - Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento Técnico. OPS, Whashington, DC, 2013. Acceso a documento: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-planes-de-gestion-de-riesgo.pdf>
83. Ministerio de Salud Pública. Instructivo para notificación en formulario online Uruguay-Uppsala. IN- 13221-010 Versión 02., Montevideo, 2014.
https://docs.msp.gub.uy/IN_13221_010_Instructivo_Formulario_Notificacion_Uruguay_Uppsala.pdf [Consultado el: 14 de abril de 2020.]
84. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. OMS, Ginebra, 2004. Acceso a documento: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf?sequence=1

85. Organización Mundial de la Salud. WHO pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. World Health Organization, 2015. Acceso a documento: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186642>.
86. Ministerio de Salud Pública. Principios activos con farmacovigilancia activa y adicional. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/principios-activos-farmacovigilancia>. [Consultado el: 31 de marzo de 2020.]
87. Ministerio de Salud Pública. Unidad de farmacovigilancia del MSP, Boletín N° 001 22/11/2018. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/unidad-farmaco-vigilancia>. [Consultado el: 03 de abril de 2020.]
88. M.E. Olivera, S. Naeko, C. Romañuk, M. Caffaratti, P. Carvalho, F. Rossi, M. Vazquez, P. Fagiolino, C. Maldonado, E. Vega, Z. Vera, M. Maidanag, P. Acostag, R. Rivero, C. Barros, D. Fontana. Regulatory issues on pharmacovigilance in Latin American countries. *Pharmaceuticals Policy and Law* 2014, 16, 289-312.
89. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. <https://cima.aemps.es/> [Consultado el: 9 de abril de 2020.]
90. European Medicines Agency. Additional Monitoring List. https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf. [Consultado el: 9 de abril de 2020.]
91. JK. Aronson. Post-marketing drug withdrawals: Pharmacovigilance success, regulatory problems. *Therapie* 2017, 72, 555-561.
92. European Medicines Agency. Restricciones de uso de los medicamentos que contienen domperidona. EMA/465179/2014 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/domperidone-containing-medicines>. [Consultado el: 7 de abril de 2020.]
93. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas, medicamentos de uso humano. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/Ni-MUH_24-2011.pdf?x33378. [Consultado el: 7 de abril de 2020.]
94. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas, medicamentos de uso humano. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_04-2014-domperidona/. [Consultado el: 7 de abril de 2020.]
95. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas, medicamentos de uso humano. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/domperidona-supresion-de-la-indicacion-en-pediatria-y-recordatorio-de-las-contraindicaciones-en-adultos-y-adolescentes/>. MUH (FV), 3/2020. [Consultado el: 7 de abril de 2020.]
96. U.S Food and Drug Administration. Approved drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. [Consultado el: 7 de abril de 2020.]

97. U.S Food and Drug Administration. Domperidone IND Packet For Patients with Gastrointestinal Disorders. <https://www.fda.gov/media/96272/download>. [Consultado el: 7 de abril de 2020.]
98. S. Elshafie, I. Zaghloul, A. Marie Roberti. Pharmacovigilance in developing countries (part I): importance and challenges. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2018, 40, 758-763.
99. EMA Glossary. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use>. [Consultado el: 22 de mayo de 2020.]
100. M. Weda, J. Hoebert, M. Vervloet, C. Moltó Puigmarti, N. Damen, S. Marchange, J. Langedijk, J. Lisman, L. van Dijk. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Publications Office of the European Union, Luxemburgo, 2019.
101. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Red PARF - Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento Técnico N°7, Recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares, 2011. Acceso a documento: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=46215-serie-red-parf-7&category_slug=pandrh-pan-american-network-for-drug-regulatory-ha-1743&Itemid=270&lang=es
102. A.V. Klein, J. Wang, B.G. Feagan, M. Omoto. Biosimilars: state of clinical and regulatory science. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2017, 20, 332-348.
103. S.Ribeiro. European Medicines Agency. Data exclusivity, market protection, orphan and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises, 2018. Acceso a documento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-paediatric-rewards-s-ribeiro_en.pdf
104. Ministerio de Salud Pública. Autorización y Registro de Proyectos de Investigación en Seres Humanos. <https://www.gub.uy/tramites/registro-autorizacion-proyectos-investigacion-seres-humanos>. [Consultado el: 20 de junio de 2020.]
105. D. Rolfe, J. Parker, M. Morgan. Are biosimilars patentable? *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2016, 26, 871-875.
106. Organización Mundial de la Salud. Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos. Organización Mundial de la Salud. https://www.who.int/ictrp/trial_reg/es/. [Consultado el: 20 de junio de 2020.]
107. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía para la aceptación de nombres de medicamentos. Directrices de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios para la elección del nombre de los medicamentos de uso humano. 2011. Acceso a documento: <https://www.aemps.gob.es/industria/regMedicamentos/docs/guia-Nomb-MUH.pdf?x27361>
108. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation: Report on ten years of experience at the European Medicines Agency, 2016. Acceso a documento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf
109. European Medicines Agency. Annex to the European Commission Guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668).

EMA/CHMP/302620/2017/ES Rev. 1, 2019. Acceso a documento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

110. European Medicines Agency. Mobile scanning and other technologies in the labelling and package leaflet of centrally authorised medicinal products. EMA/493897/2015 Rev. 1, 2018. Acceso a documento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/mobile-scanning-other-technologies-labelling-package-leaflet-centrally-authorised-medicinal-products_en.pdf

111. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de códigos quick response (QR) para proporcionar información sobre los medicamentos, 2015. Acceso a documento: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/industria/2015/docs/NI-MUH_27-2015-codigos-quick-response.pdf?x18703

112. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buenas Prácticas del Sistema Español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, 2016. Acceso a documento: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>

113. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013 de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. BOE 2013, 179, 55066-55092. Acceso a documento: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>

114. J. Comas. La anatomía de las organizaciones. En: Las organizaciones, características y fenómenos principales. Tercera edición. Entrepreneur XXI, 2008.