

Conceptos fundamentales de bioequivalencia y biosimilitud en la normativa chilena y controversias sobre intercambiabilidad

Chilean legislation on bioequivalence and biosimilarity and current controversies related to drug interchangeability

Jana Stojanova^a , Mariane Lutz^a , Gabriel Lazcano^b , Marcelo Arancibia^a 

^a Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud (CIESAL), Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile

^b Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile

*Autor de correspondencia marcelo.arancibiam@uv.cl

Citación Stojanova J, Lutz M, Lazcano G, Arancibia M. Main concepts on bioequivalence and biosimilarity in the Chilean legislation, and current controversies on drug interchangeability. *Medwave* 2020;20(2):e7825

Doi 10.5867/medwave.2020.01.7825

Fecha de envío 26/11/2019

Fecha de aceptación 28/1/2020

Fecha de publicación 25/02/2020

Origen No solicitado

Tipo de revisión Con revisión por pares externa, por cuatro árbitros a doble ciego

Palabras clave pharmaceutical preparations, generic drugs, biological products, biosimilar pharmaceuticals, public health

Resumen

Los medicamentos constituyen un bien económico que forma parte del gasto público y privado y de la toma de decisiones en salud. El aseguramiento de su calidad, eficacia y seguridad resulta fundamental. Sin embargo, la variada oferta disponible en el mercado chileno, donde se reconocen productos innovadores y genéricos, constituye un escenario confuso para consumidores y proveedores en salud. En esta revisión pretendemos aclarar los conceptos de fármacos bioequivalentes (aplicable a compuestos de tamaño molecular pequeño) y fármacos biosimilares (para compuestos biológicos de mayor complejidad molecular). En ambos casos, el comportamiento en el organismo del principio activo debe ser demostrado mediante estudios realizados para este fin. Una aplicación directa del concepto de bioequivalencia es la intercambiabilidad, definida como la posibilidad de utilizar un producto de un mismo principio activo, mientras la forma farmacéutica y esquema de dosificación sean iguales. Las normas relativas a esta materia y los organismos públicos encargados, no solo debieran garantizar la seguridad y la eficacia en el intercambio entre productos, sino también aspectos relacionados con el costo, la accesibilidad a los fármacos y la implementación de una guía de homogeneización de conceptos y criterios de intercambiabilidad basados en la evidencia, lo cual impactaría en una mejor educación para los usuarios, reduciendo la asimetría de información entre el usuario y la industria. La importancia de la intercambiabilidad destaca en Chile en el contexto del Plan de Garantías Explícitas en Salud (GES) y la Ley de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo en Salud (Ley Ricarte Soto). Sin embargo, no es posible garantizar que todos los productos alternativos al innovador presentes en el mercado chileno son bioequivalentes. El conocimiento disponible en esta temática puede impactar y contribuir a la toma de decisiones en los prescriptores y usuarios, así como en la elaboración de políticas públicas en torno a los productos farmacéuticos bioequivalentes y biosimilares en nuestro país.

Abstract

Medicines are an economic good and a fundamental component of public and private health spending and decision-making. Assurance of their quality, efficiency, and safety is essential. In Chile, the wide variety of available drugs, including innovator products, and generics—some of which are certified as bioequivalent, while others are not—creates a potentially confusing scenario for both consumers and health providers. In this review, we intend to shed light on the concepts of bioequivalency (the standard permitting interchangeability for small-molecule drugs) and biosimilarity (the standard permitting interchangeability for biological compounds of greater molecular complexity). In both cases, how the active substance interacts with the host organism must be demonstrated by studies designed and carried out for this purpose. Interchangeability is defined as the possibility of using a product of the same active principle, as long as the pharmaceutical form and dosage scheme are the same. Regulations related to bioequivalence and biosimilarity must not only guarantee safety and efficacy when products are interchanged but also facilitate cost savings and access to medicines. Implementation of evidence-based guidelines that standardize concepts of interchangeability could lead to more educated usage and reduced information asymmetry between patients (users) and industry. Drug interchangeability is particularly relevant in two government health initiatives in Chile: the Explicit Guarantees in Health Care (GES) plan, and the Law on Financial Protection for High-Cost Diagnostics and Treatment in Health Care (also known as the “Ricarte Soto Law”). Nonetheless, it is not possible to guarantee that all alternative drug products on the Chilean market are bioequivalents of the reference product. Synthesis of the available knowledge on bioequivalent and biosimilar pharmaceutical products in Chile could facilitate and contribute to stakeholder decision-making and the development of better health policies.

Ideas clave

- La bioequivalencia y la biosimilitud son conceptos fundamentales para entender la intercambiabilidad farmacológica de medicamentos de síntesis química y biofármacos.
- Actualmente, se discute en Chile la legislación que regula el acceso a fármacos y su intercambiabilidad.
- Es esencial que la legislación farmacéutica contemple criterios basados en la evidencia científica para garantizar la intercambiabilidad, mientras que la entidad reguladora debe tener un rol activo en la educación hacia los usuarios.

Introducción

Los medicamentos no solo constituyen un bien económico, sino también un “bien de confianza”, concepto basado en la dificultad que tienen las personas no expertas en evaluar su valor antes, durante y después de su consumo, delegando la toma de decisiones en manos de médicos y/o farmacéuticos, como asimismo en los dependientes de las farmacias¹. La tendencia creciente del gasto en medicamentos a nivel global se explica fundamentalmente por el incremento en su demanda, asociado al envejecimiento poblacional y la creciente prevalencia de enfermedades no transmisibles.

En Chile existe un elevado gasto de bolsillo asociado al uso de fármacos². Desde el poder ejecutivo han surgido algunas medidas para mejorar la accesibilidad a los medicamentos, como la Ley de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo en Salud (conocida como Ley Ricarte Soto), en tanto que otras han tenido un origen descentralizado, como el caso de las “Farmacias Populares”, y algunas han surgido desde el poder legislativo, como la Ley de Fármacos I y II, esta última en discusión³.

En Chile actualmente existe una variada oferta de productos farmacéuticos en el mercado, donde se reconocen básicamente dos categorías: el producto innovador y los productos alternativos que contienen el mismo principio activo. Muchos fármacos tradicionales de tamaño molecular pequeño declaran presentar bioequivalencia, mientras que en el caso de los biológicos el concepto correspondiente es el de biosimilitud. Esto genera un escenario confuso, tanto para los usuarios como para los proveedores de salud.

El objetivo de esta revisión es describir conceptos fundamentales asociados con la bioequivalencia y la biosimilitud y aspectos normativos relacionados. También se busca analizar algunas temáticas controversiales actualmente en debate en Chile.

Accesibilidad a los medicamentos en Chile

En su informe sobre Latinoamérica, el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) destaca que en Chile existe una garantía de acceso a las prestaciones de salud relativamente equitativa con respecto a los ingresos de las personas⁴. Sin embargo, esto no se observa en el caso del gasto en medicamentos⁵. El 90% del gasto en fármacos es privado y solo el 10% es público, a diferencia del promedio en los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), en que 43% del gasto es privado y 57% es público⁶. Este gasto, como proporción del total en salud, muestra en Chile diferencias según quintil socioeconómico, alcanzando el 68% en el de menores ingresos y 47% en el de mayores

ingresos⁷, lo que pone en evidencia una desprotección en las personas de menores recursos, brecha que se incrementa con el elevado precio de los medicamentos. La octava Encuesta de Presupuestos Familiares mostró un incremento del gasto en salud como proporción del gasto total del hogar de 5,2% en 2012 a 6,2% en 2016, siendo mayor en los hogares de menores recursos y mayor edad promedio^{8,9}.

Dos iniciativas gubernamentales chilenas orientadas a mejorar el acceso a prestaciones y tratamientos son, por una parte, el Plan de Garantías Explícitas en Salud (GES), Ley 19.966, que apunta a patologías altamente prevalentes en la población; y en segundo lugar, la Ley de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo en Salud – Ricarte Soto, Ley 20.850, que crea un sistema de protección financiera para lo que indica. Ambas leyes consideran aspectos terapéuticos en los cuales es de alta relevancia el componente farmacológico, incluyendo moléculas de pequeño tamaño y fármacos biológicos. La selección de los productos que cubren se realiza de acuerdo con la exigencia de la garantía de una “calidad demostrada”. Su sostenibilidad económica, relacionada con un acceso a salud equitativo para los chilenos, depende también del acceso a productos con costos competitivos, como los medicamentos biosimilares y bioequivalentes, conceptos descritos a continuación.

Intercambiabilidad, bioequivalencia y biosimilitud

Los productos farmacéuticos comercializados en Chile se clasifican en innovadores (con patente de invención) y genéricos, que se comercializan una vez que la licencia otorgada al producto innovador termina. Estos últimos deben mantener teóricamente la calidad del producto original o innovador, y constituyen una alternativa de menor costo para el consumidor¹⁰. En este sentido, un fármaco “intercambiable” corresponde a un equivalente farmacéutico al producto de comparación, por lo cual en la práctica clínica ambos pueden sustituirse en el acto de dispensación, considerando que el efecto terapéutico variará en función de las características del paciente.

La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), considera que un fármaco es bioequivalente si el área bajo la curva de niveles plasmáticos del principio activo versus tiempo en un intervalo de dosificación no es inferior al 80% ni superior al 125% de aquellos alcanzados con el fármaco innovador¹¹; aunque para fármacos con estrecho margen terapéutico, como los antiepilépticos, se ha propuesto un rango menor, entre 90 y 111%¹². Criterios similares se aplican en la normativa australiana¹³, europea¹⁴ y son acogidos por

la Organización Mundial de la Salud, constituyendo un marco general a nivel poblacional sin considerar las posibles variaciones asociadas a las particularidades de cada persona, que generan diferencias en la bioequivalencia entre sujetos.

Es relevante conocer la bioequivalencia de los fármacos, dada por una certificación que garantiza que los productos alternativos tengan la misma calidad, eficacia y seguridad en su comportamiento clínico respecto al original, aun cuando posean un origen de fabricación distinto, asegurando que la cantidad absorbida y la velocidad de absorción del principio activo son comparables y su biodisponibilidad es semejante a la del producto innovador¹⁵.

En el contexto de las formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, cápsulas o grageas) administradas por vía oral, la bioequivalencia se demuestra principalmente mediante estudios *in vivo*, que permiten evaluar el comportamiento del fármaco a través de la medición de sus niveles plasmáticos en el tiempo. Se exceptúan de estos estudios las soluciones acuosas, gases o polvos, en los que se pueden realizar estudios abreviados¹⁶. Sin embargo, para el registro de numerosos fármacos catalogados como bioequivalentes en Chile se emplea el principio de bioexención, el cual se aplica a genéricos que evidencien solubilidad y permeabilidad gastrointestinal adecuada en estudios simples *in vitro*, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica¹⁷. Esta práctica ha permitido que el listado de fármacos que se registran como bioequivalentes sea cada vez mayor, sin que sea necesario contar en todos los casos con estudios que demuestren bioequivalencia *in vivo*.

Todos los fármacos bioequivalentes deben identificarse claramente en Chile por la rotulación de franja amarilla y sello de certificación de bioequivalencia. Pueden reconocerse como “bioequivalentes genéricos”, comercializados con el nombre de su principio activo, y como “bioequivalentes de marca”, comercializados con su nombre comercial. A nivel internacional, el término “genérico” es utilizado para referirse a todos los productos bioequivalentes, a diferencia del uso en Chile, en que hace referencia solo a aquellos que se comercializan bajo el nombre del principio activo, independientemente de si han probado o no su bioequivalencia. A esto se suma la existencia de “genéricos de marca”, los cuales pueden o no ser bioequivalentes, dándose la situación de que algunos laboratorios farmacéuticos comercializan el mismo producto de las dos formas señaladas, con precios muy diferentes entre sí, generando confusión a nivel de los consumidores y, muchas veces, de los profesionales de la salud.

A diferencia de los productos farmacéuticos bioequivalentes de tamaño molecular pequeño y síntesis química reproducible, los fármacos biológicos se obtienen o extraen a partir de sistemas biológicos tales como líneas celulares, tejidos, microorganismos, entre otros. Además, presentan una mayor complejidad, lo que los hace difíciles de analizar y caracterizar mediante métodos fisicoquímicos y bioensayos^{18,19}.

Algunos ejemplos de biofármacos son los anticuerpos monoclonales, las citoquinas y las hormonas, muchos de ellos originados como metabolitos de organismos vivos. Son muy sensibles a experimentar cambios asociados a los numerosos pasos que involucra el proceso de fabricación, que son difícilmente reproducibles, lo que imposibilita la obtención de moléculas estructuralmente idénticas y hace surgir la duda razonable acerca de una eficacia comparable¹⁹. Estos productos son de gran relevancia en el arsenal terapéutico de patologías inflamatorias crónicas, como el lupus, la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa, además de ser eficaces en el tratamiento de múltiples neoplasias. Por todo ello, han mostrado el mayor crecimiento dentro

de la industria farmacéutica, alcanzando el 20% del mercado en 2017 a nivel global²⁰.

En los fármacos biológicos se emplea el concepto de biosimilar para denominar las versiones genéricas. También se les conoce como agentes biológicos “*follow-on*” o de entrada posterior¹⁹ para hacer referencia a una copia del producto innovador, puesto que desde 2001 comenzaron a expirar las patentes de los primeros.

Los biosimilares comparten con el producto innovador la posología y la vía de administración, aunque pueden presentar diferencias menores (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos similar, pero con diferencias en su glicosilación o desaminación) debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción¹⁹. No obstante, deben cumplir algunas características: existencia de estudios analíticos que demuestren ser comparables al referente, estudios realizados en modelos animales (principalmente evaluando su toxicidad farmacológica), estudios farmacocinéticos, analizando además la inmunogenicidad y eventualmente la farmacodinamia del compuesto de prueba. En algunos casos se solicitan adicionalmente ensayos clínicos comparativos. En consecuencia, la biosimilitud debiera ser aprobada solo cuando se demuestra que son comparables en propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, perfil de seguridad y eficacia clínica.

Basándose en la extrapolación de datos, los biosimilares pueden autorizarse asimismo para otras indicaciones que tienen aprobación en la molécula de referencia^{21,22}. No obstante, debe tenerse presente que los biofármacos corresponden a moléculas heterogéneas, con una relación poco clara entre su farmacodinamia y su efecto clínico¹⁸.

Un aspecto crítico en el análisis de los biofármacos es su inmunogenicidad, ya que la activación de la respuesta inmune es el evento adverso más severo que se asocia a su utilización, lo que puede implicar desde respuestas alérgicas hasta la emergencia de trastornos autoinmunes. No obstante, el efecto es difícil de estudiar y no se puede predecir, pues constituye una reacción multivariada y dependiente de factores asociados a la molécula (el patrón de glicosilación, la composición de sus impurezas y su mecanismo de acción); y del paciente, principalmente por su perfil genético, de manera que las reacciones son idiosincráticas y poco predecibles. Por esta razón, la farmacovigilancia es clave en la terapia con fármacos biológicos²³.

La intercambiabilidad permite reemplazar un medicamento por otro alternativo, en el contexto de productos bioequivalentes o biosimilares, conservando la misma forma farmacéutica y dosificación, garantizando así la calidad, eficacia y seguridad de la terapia. Sin embargo, debido a las dificultades expuestas, en el caso de los productos biológicos no se permite la sustitución automática, ya que la evidencia que la apoya es escasa y solo se ha relacionado con algunos productos específicos, como es el caso de los inhibidores de factor de necrosis tumoral y la hormona del crecimiento^{24,25}.

Aspectos regulatorios

Todos los productos farmacéuticos alternativos al innovador deberían probar su bioequivalencia antes de entrar al mercado, o seguir una ruta abreviada de certificación que considere su aprobación por una agencia extranjera reconocida por el país. Así ocurre en algunos países de la Unión Europea, Canadá, Estados Unidos y Australia, donde se aplican diversas regulaciones sobre el mercado de los productos farmacéuticos, para asegurar su calidad y precios accesibles, lo que posibilita su intercambiabilidad²⁶. En el caso de Latinoamé-

rica, la certificación de bioequivalencia de un producto es heterogénea, ya que en algunos países las pruebas *in vitro* son una alternativa factible para demostrarla²⁷. De este modo, existen diversas vías para reglamentar la bioequivalencia, las que incluyen estudios caso a caso (por ejemplo, evaluar la necesidad de estudios de bioequivalencia según el riesgo clínico del fármaco), criterios establecidos por comisiones técnicas asesoras y la aplicación de guías elaboradas por cada país²⁷.

Por otra parte, diversas normativas contemplan en su marco legal regulatorio de fármacos, medidas como la restricción de la cantidad de farmacias por área geográfica, la prohibición de la publicidad de fármacos que requieran receta médica y de los incentivos de cualquier tipo desde los laboratorios farmacéuticos hacia los profesionales de salud y dependientes de los establecimientos de farmacia, además de una estricta regulación sobre el margen de utilidades percibidas por las farmacias. Estas medidas difieren de la situación actual observada en Chile, donde los incentivos a los vendedores y a los prescriptores son frecuentes, lo que contribuye a una mayor confusión con respecto a aspectos conceptuales, induciendo prácticas no basadas en la evidencia.

En Chile, la política de bioequivalencia entró en vigencia a través de la Ley de Fármacos de 2014, en que fueron registrados 329 productos bioequivalentes, ascendiendo a 1216 en 2017²⁸. A octubre de 2019 se encuentran 1555 registros vigentes (<http://www.ispch.cl>) y se espera llegar a 3000 a fines de 2020.

Una de las observaciones del reciente informe de la Fiscalía Nacional Económica, denominado Estudio de Mercado sobre Medicamentos EM03 (2019), es que el Instituto de Salud Pública de Chile no informa adecuadamente a los usuarios sobre la situación de cada medicamento en el mercado, en aspectos tales como la disponibilidad de productos, los estudios científicos que avalen nuevos usos, los problemas de farmacovigilancia de cada producto, entre otros¹. Si bien la disponibilidad de medicamentos rotulados como bioequivalentes ha aumentado significativamente en el mercado farmacéutico, sería necesario garantizar que todos los productos alternativos al innovador en venta realmente cumplen con esta denominación²⁹. En este contexto, sería deseable que el organismo encargado tuviera un rol educativo más activo que permita al usuario comprender las bases que justifican la intercambiabilidad y depositar su confianza en el acto de la dispensación.

A la fecha se encuentra en tramitación en el Congreso Nacional el proyecto de Ley de Fármacos II que, originalmente, consistía en un artículo único con el objetivo de regular los medicamentos bioequivalentes genéricos, fomentando una mayor presencia y accesibilidad, evitando la integración vertical de laboratorios y farmacias³⁰. Este proyecto estipula cambios en el Artículo 101 del Código Sanitario, proponiendo que los medicamentos deban ser prescritos incluyendo su denominación común internacional. Ello permitiría al consumidor utilizar su derecho a intercambiar medicamentos, comparándolos con otros de igual principio activo y pudiendo elegir aquellos de menor costo. En este sentido, el proyecto define la intercambiabilidad como la acción de cambiar un fármaco por otro que posea la misma denominación común internacional con bioequivalencia certificada. Además, se propone un petitorio mínimo de medicamentos genéricos bioequivalentes para cada establecimiento. De esta manera, se abre la posibilidad de una “intercambiabilidad indiscriminada” puesto que, como se mencionó, esta medida no asegura que los fármacos sean realmente intercambiables, ya que el proyecto de ley no contempla estudios que permitan certificar la bioequivalencia.

Por otra parte, el marco regulatorio de los productos biosimilares es relativamente reciente, reflejándose en los cambios llevados a cabo por distintas agencias reguladoras. En el caso de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), su primera normativa fue publicada en 2005³¹ y actualizada en 2014³². Esta agencia confiere a cada Estado el rol regulador de la intercambiabilidad²¹. Por su parte, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos inició la aprobación de biosimilares en 2010³³.

El Instituto de Salud Pública de Chile solo acepta los resultados de los estudios de bioequivalencia que sean realizados en centros de investigación previamente acreditados o certificados en el país por ellos mismos, o por una agencia extranjera de alta vigilancia sanitaria, como las ya mencionadas.

El proyecto de Ley de Fármacos II contempla que el registro de productos farmacéuticos sea mantenido por este instituto. Entre las medidas tendientes a mejorar la accesibilidad de la población a los fármacos, el gobierno de Chile ha dispuesto recientemente (7 de octubre de 2019), entre otras, una simplificación de los plazos para el registro de medicamentos a un máximo de tres meses y la homologación de la bioequivalencia de los medicamentos que cuenten con certificación de una agencia de primer nivel, como la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos. Asimismo, delega en ANAMED (Agencia Nacional de Medicamentos, dependiente del Instituto de Salud Pública de Chile), la visita y certificación de las plantas productivas en el extranjero para garantizar que se cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura, una tarea difícil de lograr, dado que requiere de un alto presupuesto que permita suplir los recursos humanos y materiales que lo permitan.

En Chile, la ley que está siendo tramitada debiera considerar la evidencia científica para la elaboración de una guía única que homogeneice los conceptos relacionados con la intercambiabilidad y los criterios que la definen, estipulando en qué situaciones es pertinente la aplicación de criterios obtenidos a partir de investigaciones conducidas y/o reconocidas por agencias extranjeras.

Conclusiones

Las políticas que regulan la intercambiabilidad farmacológica difieren entre los países, aceptándose distintos requisitos para aceptarla. En Chile se está generando un gran cambio en las políticas sanitarias relacionadas con el acceso y la prescripción farmacológica, a razón de promover un mayor acceso a fármacos efectivos y de menor costo para la población, tales como los bioequivalentes y los biosimilares.

El conocimiento disponible en esta temática puede impactar y contribuir a la toma de decisiones en los prescriptores y usuarios, así como en la elaboración de políticas públicas en torno a los productos farmacéuticos bioequivalentes y biosimilares en nuestro país.

Notas

Roles y contribuciones de los autores

Todos los autores contribuyeron a la conceptualización, metodología, investigación, escritura del manuscrito original, revisión y edición del manuscrito final.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes externas de financiamiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Aspectos éticos

Este estudio no requirió la evaluación por parte de un comité de ética-científica, debido a que trabajó sobre fuentes secundarias.

Referencias

1. Fiscalía Nacional Económica. Estudio sobre el mercado de medicamentos (EM03-2018). Santiago; 2018. [On line]. | [Link](#) |
2. Benítez A, Hernando A, Velasco C. Gasto de bolsillo en salud: una mirada al gasto en medicamentos. *Puntos Ref.* 2019;(502):1–23. [On line]. | [Link](#) |
3. Silva-Illanes N, Cuadrado C, Mendoza C, Guerrero C. Resumen de evidencia para política de regulación de precios de medicamentos para apoyar la toma de decisiones en Políticas de Salud. Santiago; 2017. [On line]. | [Link](#) |
4. Infante A, Paraje G. La Reforma de Salud en Chile. Santiago; 2010. [On line]. | [Link](#) |
5. Palacios Escobar Á. El Informe de Desarrollo Humano 2013: análisis internacional de los indicadores del progreso humano. *Econ Inf.* 2013;382:36–54. | [CrossRef](#) |
6. Diario Constitucional. Publican “Proyecto de Ley Fármacos II: introduciendo más competencia en el mercado”. 2018. [On line]. | [Link](#) |
7. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. 2010. [On line]. | [Link](#) |
8. Instituto Nacional de Estadísticas. VIII Encuesta de Presupuestos Familiares. Santiago; 2018. [On line]. | [Link](#) |
9. Benítez A, Hernando A, Velasco C. Radiografía del gasto de bolsillo en salud en Chile: análisis del cambio en el gasto entre 2012 y 2016. *Puntos Ref.* 2018;(491):1–22. [On line]. | [Link](#) |
10. Cameron A, Mantel-Teeuwisse A, Leufkens H, Laing R. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012;15(5):664–73. | [CrossRef](#) |
11. Raines, KW. A Primer on Generic Drugs and Bioequivalence: an overview of the generic drug approval process. [On line]. | [Link](#) |
12. Yu LX, Jiang W, Zhang X, Lionberger R, Makhlof F, Schuirman DJ, et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Mar;97(3):286-91. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Mastan S, Bhavya Latha T, Ajay S. The basic regulatory considerations and prospects for conducting bioavailability/bioequivalence (BA/BE) studies – an overview. *Comp Eff Res.* 2011;1:1–25. | [CrossRef](#) |
14. Hema Nagadurga D. Bioavailability and Bioequivalence Studies. *Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices.* IntechOpen; 2019. | [CrossRef](#) |
15. Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2014;6(4):304–12. | [CrossRef](#) |
16. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Decreto 122 Exento. Modifica decreto No27 Exento, de 2012, que aprobó la “Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.” Santiago; 2014. [On line]. | [Link](#) |
17. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995 Mar;12(3):413-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Saavedra I, Quiñones L. Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile. *Rev Méd Chile.* 2006;134:1583–8. | [CrossRef](#) |
19. Martos-Rosa A, Martínez-de la Plata J, Morales-Molina J, Fayet-Pérez A, Acosta-Robles P. Biosimilares, el camino ha comenzado. *Farm Hosp.* 2015;39(2):114–7. | [CrossRef](#) |
20. Rickwood S, Kleinrock M, Núñez-Gaviria M. The Global Use of Medicines: Outlook through 2017. New Jersey; 2013. [On line]. | [Link](#) |
21. Rodríguez D, Asensio C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. *Aten Prim.* 2018;50(6):323–4. | [CrossRef](#) |
22. de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):949–56. | [CrossRef](#) |
23. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar medicinal products containing monoclonal antibodies, non-clinical and clinical issues. 2010. [On line]. | [Link](#) |
24. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(11):1473–85. | [CrossRef](#) |
25. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014;124(22):3191–6. | [CrossRef](#) |
26. Galgatte UC, Jamdade VR, Aute PP, Chaudhari PD. Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada. *Saudi Pharm J.* 2014 Nov;22(5):391-402. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Vacca-González C, Fitzgerald J, Bermúdez J. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;20(5):314–23. | [CrossRef](#) |
28. Departamento de Estudio e Inteligencia. Disponibilidad de medicamentos bioequivalentes en el mercado farmacéutico metropolitano y sus ventajas económicas para los consumidores. Santiago; 2017. [On line]. | [Link](#) |
29. Holman A. Is Bioequivalence a Sufficient Measure of Equivalence? *J Leg Med.* 2019 Jul-Sep;39(3):247-261. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Senado de la República. Modifica el Código Sanitario para regular los medicamentos bioequivalentes genéricos y evitar la integración vertical de laboratorios y farmacias (Boletín 9914-11). Valparaíso; 2015. [On line]. | [Link](#) |
31. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products. London; 2005. [On line]. | [Link](#) |
32. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London; 2014. [On line]. | [Link](#) |
33. Zhai MZ, Sarpatwari A, Kesselheim AS. Why Are Biosimilars Not Living up to Their Promise in the US? *AMA J Ethics.* 2019 Aug 1;21(8):E668-678. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a
Oficina 1107, Edificio R2
Angamos 655
Reñaca
Viña del Mar
Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.