

Discurso para la Real Academia de Farmacia de Cataluña

Algunas opiniones sobre la bioequivalencia y la sustitución en la Argentina

Dr. Modesto Carlos Rubio

La Industria Farmacéutica en la Argentina es de gran importancia socioeconómica, con una producción de más de 700 millones de unidades /año.

Desarrolla proyectos biotecnológicos y de bioingeniería vinculados con la salud humana, ocupando personal altamente calificado.

En nuestro país, a diferencia de otros países de la región, los laboratorios farmacéuticos pertenecientes a capitales nacionales detentan el 60% de las unidades vendidas en el mercado y el 51 % de la facturación del sector, este porcentaje (50%) se ha estado manteniendo en los últimos 20 años por lo menos. Los Productores de Medicamentos están representados por dos cámaras fundamentalmente: CILFA (Laboratorios Nacionales) y CAEME (Laboratorios Internacionales).

El sector de fabricación cuenta con más de 110 plantas industriales, de las cuales 93 son empresas de capital nacional.

En los últimos años el mercado de genéricos o similares ha adquirido una gran importancia económica y de política sanitaria. Es más este tipo de medicamentos tiene actualmente una cámara en particular que los une que es la Cámara Argentina de productores de Medicamentos Genéricos y de uso Hospitalario (CAPGEN). Esta Cámara está integrada por 20 laboratorios.

En nuestro país se ha estado implementando en los últimos 20 años un sistema de reglamentación en estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. Esta política es realizada por el ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) que depende del Ministerio de Salud.

Dada la cantidad de productos medicinales similares existentes y la capacidad instalada para desarrollar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia se planeó un cronograma para el desarrollo progresivo de estos estudios.

(Disposición 3185/1999)

Para ello se fijaron criterios de selección de principios activos a los cuales se les exigiría estudios de bioequivalencia. Se establecían estándares “in Vitro” para los principios activos seleccionados, necesariamente previos a la exigencia de estudios de bioequivalencia.

Para desarrollar estos criterios se tomo como base el documento “WHO Expert Comité on Specifications for Pharmaceutical Preparations” 1996

En primer lugar se procedió a encasillar las drogas que Canadá, Alemania y EEUU coinciden en que deben ser sometidas a estudios de bioequivalencia.

Posteriormente se clasificaron las drogas de acuerdo al riesgo sanitarios, tomando para la fijación del mismo, dos aspectos:

- a) Terapéutico: principios activos utilizados en desordenes serios, ya sea porque ponen en peligro la vida(por ejemplo algunos antiarrítmicos) o porque poseen complicaciones graves (por ejemplo algunos antiepilépticos)
- b) Seguridad: principios activos que poseen una estrecha relación entre su concentración máxima efectiva no tóxica y su concentración mínima efectiva (por ejemplo las sales de litio o los preparados de teofilina)

El riesgo sanitario se consideró alto cuando hay probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (OMS) cuando la concentración de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Se considera intermedio si hay 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 cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Finalmente se considera riesgo sanitario bajo cuando hay probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Se asignaron puntajes a estos ítems y se realizó un cronograma dando mayor premura a las de mayor riesgo. Esto incluyó unas 20 drogas donde estaban incluidas algunos anticonvulsivantes, algunos antiarrítmicos, litio, digoxina, teofilina, warfarina, verapamilo. Insulinas, levodopa y ciclosporina.

Debemos mencionar que el cronograma original ha sufrido diversas postergaciones por lo que la finalización planeada para el 2002, se extendió por 5 años más. Posteriormente se agregaron nuevas drogas del grupo de los inmunosupresores y antivirales.

El ANMAT esta en estos momentos analizando la ampliación del listado de drogas para realizar estudios de bioequivalencia. Luego de diversos análisis se ha decidido continuar con el grupo de los citostáticos. Se están analizando los riesgos sanitarios de ellos para realizar un cronograma para el estudio de estos fármacos.

Para los ingredientes farmacéuticos activos (IFA's) de origen sintético, la Bioequivalencia demostró representar una metodología eficaz (capacidad para lograr el objetivo) y efectiva (logro concreto del objetivo propuesto, en este caso durante más de 40 años) para establecer similaridad de eficacia entre un producto multifuente y el producto innovador.

Durante un tiempo prolongado, se interpretó que todo medicamento que hubiese demostrado bioequivalencia, era, por lo tanto sustituible con el innovador.

Desde su inicio en la década de 1970, la introducción de los “medicamentos genéricos” ha sufrido diferentes campañas de desprestigio, sin fundamentos sólidos.

En el año 2009, la Food and Drug Administration llevó a cabo un estudio sobre 2070 estudios de bioequivalencia (en humanos) realizados entre productos genéricos y productos originales entre 1996 y 2007. Estos estudios compararon la absorción en seres humanos. Los resultados indicaron que el promedio de diferencia en la absorción fue del 3,5%, comparable a las diferencias que se pueden encontrar entre dos lotes distintos del medicamento original.

En este estudio, la diferencia entre $C_{\text{máx}}$ y AUC entre genéricos e innovadores fue de 4.35% y 3.56% respectivamente. En 98% de los estudios, la variación entre genéricos e innovadores fue menor del 10%.

En los estudios en que se encontró una variación del 10% o más:

- a) Ninguno fue un inmunosupresor.
- b) Ninguno fue considerado droga de índice terapéutico estrecho.
- c) La mayoría de las drogas poseían una variabilidad intraindividual igual o mayor al 30% en $C_{\text{máx}}$ y AUC.
- d) No se identificaron excipientes que contribuyeran a diferencias en la biodisponibilidad.

LA DECISIÓN REGULATORIA EN BIOEQUIVALENCIA

La preocupación primaria de la Autoridad Regulatoria en el establecimiento de la bioequivalencia de un producto, es limitar el riesgo de una falsa declaración de equivalencia. El análisis estadístico de los estudios de bioequivalencia tiene por objetivo demostrar que es improbable una diferencia clínica significativa.

Para la normativa argentina (Disposición ANMAT 3185/99), se define bioequivalencia de la siguiente manera: Dos 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.

Un estudio de bioequivalencia es un ensayo clínico farmacocinético que compara el rendimiento de dos formulaciones del mismo ingrediente farmacológicamente activo. Esencialmente, se subroga la eficacia y seguridad (ya demostradas con el innovador) por la concentración plasmática, reflejo ésta de la concentración en el sitio de acción (biofase).

El diseño básico de un estudio de bioequivalencia es cruzado, dos períodos (1,2), dos secuencias al azar (TR y RT, siendo T: Producto Test y R: Producto de Referencia), balanceado, en ayunas (excepto situaciones especiales).

En estos estudios, de los datos farmacocinéticos, se derivan básicamente dos indicadores, uno mixto de velocidad y cantidad (Concentración máxima o $C_{\text{máx}}$) y otro de cantidad (Área Bajo la Curva o AUC). Para ambos parámetros se establece el Punto estimado (PE, que es la razón entre las medias geométricas de T y R) y el Intervalo de

Confianza 90% de esta razón. Ambos estimadores estadísticos, Punto estimado e IC 90%, deben encontrarse entre los valores 0,80-1,25.

En Ciencias Biológicas el concepto de “evidencia” es un concepto probabilístico, habida cuenta que las variables en estudio son variables “aleatorias” o “probabilísticas”, es decir que adquieren un determinado valor dentro de un espectro de valores establecidos por el azar. Por ello, el “Sistema de Hipótesis” en Ciencias Biológicas es plantear una Hipótesis Alterna o H1 (los hechos no se deben al azar) y una Hipótesis Nula o H0 (los hechos se deben al azar). Con la experimentación, se trata de obtener evidencia suficiente para descartar (falsar) la Hipótesis Nula (H0) y entonces aceptar la Hipótesis Alterna (H1). Se está de acuerdo en que la Hipótesis Nula se descarta cuando se acepta que existe menos de 5% (0,05) de probabilidad de intervención del azar ($p < 0.05$).

La Autoridad Regulatoria debe minimizar el Riesgo para el Consumidor (Error Alfa o Error de Tipo I), es decir no debe declarar como bioequivalente un medicamento cuando el mismo no ha demostrado serlo. Esto se traduce en que cuando la Autoridad Regulatoria declara a un producto bioequivalente acepta una probabilidad mayor del 95% que el producto test se comporte como el producto de referencia.

La metodología desarrollada en los últimos 30 años, así como los resultados obtenidos, permiten establecer que tales procedimientos (adoptados por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos), aseguran una reducción adecuada del Riesgo para el Consumidor. En este caso el riesgo del consumidor es de solo el 5%.

A tales efectos, la metodología estadística utilizada es la siguiente:

Determinación del Intervalo de Confianza 90% del Punto estimado (Media de T / Media de R), que debe estar comprendido entre 0,80 y 1,25 (80-125%). Este intervalo de confianza se interpreta de la siguiente manera: si se encuentra entre 80-125%, habla que en la población que reciba el medicamento similar (que ha demostrado bioequivalencia con el producto de referencia), en el 90% de los casos es de esperar que las concentraciones del similar no sean menores del 80% de las producidas por el producto de referencia ni mayor del 125% de las mismas (en término no logarítmicos concentraciones del producto similar dentro de $\pm 20\%$ de las producidas por el producto de referencia). Esta es la interpretación poblacional de la bioequivalencia.

Con relación al error de tipo II o beta, que es el falso negativo, el riesgo del productor es del 20%. Como vemos la metodología privilegia al consumidor.

Estos estándares de bioequivalencia son los mismos exigidos a los productores originales cuando realizan cambios en la farmacotécnica y/o formulación de sus productos.

Estas aseveraciones se encuentran científicamente avaladas, ya que se han realizado diversos estudios comparando productos de marca y similares o genéricos que habían demostrado bioequivalencia.

Desde un punto de vista doctrinario, cuando un producto es declarado bioequivalente frente a un producto de referencia, debería ser sustituible con el mismo y que en el curso de esa sustitución no se presenten inconvenientes de eficacia ni de seguridad.

La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos de América (FDA) establece que un medicamento es terapéuticamente equivalente (y entonces sustituible) si cumple con los siguientes criterios:

- a) Es farmacéuticamente equivalente.
 - a.1. Contiene la misma cantidad de principio activo y la misma forma farmacéutica.
 - a.2. Cumple con los estándares farmacopeicos de pureza, potencia identidad y calidad.
- b) Es bioequivalente.
- c) Posee un prospecto adecuado.
- d) Se encuentra fabricado de acuerdo a las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación y control.

¿Qué sucede con las drogas de estrecho margen terapéutico?

El término droga de estrecho margen terapéutico cambia su significado y aplicabilidad de acuerdo a los profesionales o Instituciones consultadas.

Desde la visión de muchos médicos y farmacéuticos pueden considerarse de estrecho margen terapéutico a aquellas que requieren mayor precisión en la dosis, o aquellas en las que cambios de 20 % o menos en la dosis producen cambios farmacodinámicos y/o clínicos significativos,

Por su parte la FDA aunque actualmente no cuenta con una designación formal para las drogas de estrecho margen terapéutico; en la regulación 21 CFR 320.33(c) establece que las drogas con estrecho rango terapéutico son aquellas que cumplen con los siguientes criterios:

- a) La relación entre dosis letal 50 y dosis efectiva 50 es menor a 2.
- b) la relación entre la concentración toxica mínima y la concentración efectiva mínima en sangre es menor a 2.
- c) el uso eficaz y seguro de las especialidades que contienen la droga en cuestión, requiere cuidadosa dosificación y monitoreo del paciente.

Benet y Goyan definen las drogas de estrecho margen terapéutico, como aquellas para las cuales pequeños cambios en la concentración sistémica conllevan cambios en la respuesta farmacodinámica.

Levy por otro lado, plantea la presencia de una farmacocinética no lineal (Farmacocinética tipo Michaelis-Menten) como razón a tener en cuenta en la definición de droga de estrecho margen terapéutico por sobre la concentración de la droga.

Un aspecto relacionado con la farmacocinética no lineal es la indicación terapéutica, ya que una droga podría no ser considerada de estrecho margen para una indicación terapéutica y si para otra que requiera una dosis mayor que implique un cambio en la cinética. Un ejemplo de ello es la aspirina que, siendo considerada de amplio margen terapéutico, cuando es usada en altas dosis para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, su cinética de eliminación cambia a no lineal lo cual la convierte en una droga de estrecho margen terapéutico.

El concepto de droga de estrecho margen terapéutico (o estrecha ventana terapéutica o rango terapéutico estrecho) no ha logrado aún un consenso internacional suficiente que permita encarar completamente la problemática particular de este grupo de drogas.

El resultado de esta falta de un concepto único en relación a las drogas de estrecho margen terapéutico dificulta, entre otras cosas, contar con una lista completa de estas drogas que permitiría establecer criterios de bioequivalencia e intercambiabilidad que se ajusten a la exacta problemática de su manejo.

A fines de 1980 el Center for Drug Evaluation and Research elaboró una lista de drogas de estrecho margen terapéutico para asistir a la FDA en su programa; a causa de los problemas con la industria de los genéricos. En 1995 la FDA publicó otra lista como apéndice en la guía para la industria que evalúa el impacto de los cambios en la fabricación en una etapa posterior a la aprobación del producto.

La ausencia de una lista definitiva generó la aparición de innumerables listas formadas por drogas muchas veces más relacionadas con su problemática terapéutica que con alguna de las definiciones de drogas de estrecho margen terapéutico, con criterios arbitrarios y pobremente documentados.

La discusión y dudas respecto a la intercambiabilidad de drogas de estrecho margen terapéutico se puede resaltar en el artículo publicado por la Asociación Americana de Tiroides, la Sociedad de Endocrinología y la Sociedad Americana de Clínicos Endocrinólogos en la revista Thyroids que con respecto a la aprobación de genéricos de levotiroxina por parte de la FDA recomiendan:

- Alertar a los pacientes de la posibilidad de que el farmacéutico intercambie los preparados de levotiroxina.
- Alentar a los pacientes a mantenerse en una misma marca de levotiroxina
- Alertar a los pacientes que si cambian de marca de levotiroxina deben evaluar nuevamente sus niveles de TSH para asegurar una dosis de principio activo adecuada.

ALGUNOS PROBLEMAS EN NUESTRO PAÍS

La reglamentación de Bioequivalencia aplicada a los medicamentos genéricos o similares han llevado en el área de los inmunosupresores a una discusión que actualmente se está desarrollando en nuestro país. Donde ha habido presentaciones de la Sociedad Argentina de Transplantes poniendo en duda la eficacia de algunos medicamentos genéricos.

La pregunta se basa en la ecuación que aplicamos sobre medicamentos bioequivalentes = equivalentes terapéuticos = medicamentos intercambiables.

Trataré en los minutos siguientes de analizar este algoritmo y discutir que el mismo es muchas veces frágil y que en el mismo intervienen factores no tenidos en cuenta o menospreciados muchas veces.

La comparación que se realiza en el juicio de equivalencia es aplicada sobre un estándar fijado por la autoridad sanitaria y el medicamento bajo estudio. Estamos hablando entonces de dos formas farmacéuticas que contiene el mismo fármaco y se utiliza por la misma vía de administración, en la misma dosis (equivalentes farmacéuticos)

Se los considera bioequivalentes por estar comprendidas la relación de áreas bajo la curva (ABC) y de las Concentraciones plasmáticas máximas (Cpmax) en un intervalo de confianza entre 0.8 y 1.25 cuando se expresan logaritmicamente y entonces pueden ser intercambiados.

Como todos los efectos que un fármaco produce no suelen ser medidos con la adecuada precisión e incluso algunos efectos son desconocidos aun, se recurre a medir la concentración plasmática y además los estudios de bioequivalencia son más económicos para la industria que un estudio real de equivalencia terapéutica. Por eso la equivalencia terapéutica no es usualmente demostrada sino inferida de un estudio donde se comparan concentraciones plasmáticas que originan las dos formulaciones.

Normalmente estos estudios se realizan en sangre tomándose muestras seriadas. Se tendría entonces una muestra de biodisponibilidad sistémica y dada la conexión de este fluido con el resto del organismo, incluyendo los tejidos donde se alojan los sitios de acción, una disponibilidad terapéutica.

Podríamos decir entonces que “igual biodisponibilidad, igual respuesta farmacocinética (bioequivalencia), igual respuesta farmacodinámica (equivalencia terapéutica)”

Sin embargo este algoritmo se cumple siempre que se mantenga el termino igual, desde el inicio de la secuencia, de lo contrario se puede convertir en algo frágil.

Todos sabemos que el concepto de igualdad no es absoluto, es más bien relativo y se transforma en algo como “parecido”

Entonces podemos preguntarnos. ¿Que es el igual en bioequivalencia?

La comparación de los perfiles plasmáticos ¿tienen que ver solo con la biodisponibilidad?

¿Que sabemos de esa dosis en la curva de dosis respuesta, donde está ubicada?

¿La droga se usa terapéuticamente sola o en un cóctel de combinación de drogas?

La definición de bioequivalencia de una formulación surge de comparar dos productos (test y referencia). Esto se prueba en N individuos y se infiere la respuesta farmacocinética poblacional, como he dicho y explicado anteriormente.

Tenemos diferencias en las propias unidades posológicas, tanto en la cantidad de fármaco, como de excipientes, en la capacidad de disolución, etc.

También es variable el individuo día a día o momento a momento. El volumen de distribución y el clearance son características cinéticas propias del individuo, que también intervienen en el perfil farmacocinético

Es decir que para cada individuo-formulación tenemos variaciones intra producto e intraindividuo.

Con estos antecedentes pretender que cada individuo exprese la misma respuesta farmacocinética, cuando le son dado test o referencia es utópico, por lo que cuando decimos igual perfil farmacocinético, decimos “parecido” con una razonable similitud.

Aquí aparece el intervalo de aceptación 80%-120%- Este 20% esta inferido que no produce riesgos clínicos. En realidad es un valor que podría ser menor pero que haría difícil de concluir la bioequivalencia por la variabilidad.

Aun podrían verse diferencias de este orden cuando se compara el producto consigo mismo.

Esta cuestión adquiere mayor importancia cuando hablamos de múltiples sustituciones, donde podrían verse diferencias entonces de hasta un 40% en promedio, para la comparación de dos genéricos.

Los estudios clínicos evalúan la equivalencia promedio es decir se evalúan los valores medios muestrables para cada formulación y se infiere en consecuencia los valores medios de la respuesta farmacocinética de la población.

Esto dista bastante de la equivalencia individual donde se evalúa la farmacocinética de cada individuo de la muestra para definir al individuo en la población (equivalencia individual)

La equivalencia media no asegura la individual.

La pregunta con respecto a la biodisponibilidad y la curva de dosis- respuesta es ¿donde estamos ubicados en la curva para una determinada dosis? Generalmente los estudios de bioequivalencia se realizan con la dosis mayor, sin embargo si esta dosis se acerca a la dosis máxima una diferencia en la biodisponibilidad no se traducirá en cambios en la respuesta clínica.

Por esta razón algunos estudios clínicos de equivalencia terapéutica dieron positivos, cuando los estudios cinéticos dieron bioinequivalencia.

Por otra parte si consideramos cuando la droga se administra en un cóctel de drogas como sucede muchas veces con anticonvulsivantes, inmunosupresores o antivirales, en estos casos también es posible que una disminución en la biodisponibilidad de alguno de los fármacos no afecte la respuesta terapéutica dado que en algunos casos existen sinergismos de potenciación y no de suma.

Si consideramos la respuesta clínica también podríamos pensar en respuestas bifásicas en U invertida como ocurre en los antipsicóticos o antidepresivos. En estos casos una mayor biodisponibilidad podría generar menores resultados terapéuticos, lo cual genera en el médico la disyuntiva de aumentar o disminuir la dosificación.

Como vemos no solo el parecido en el algoritmo de igualdad de biodisponibilidad, igualdad de farmacocinética, igualdad de farmacodinamia es un problema, sino que habiendo diferencias estas pueden generar respuestas clínicas engañosas.

Entonces si por diversas razones vemos que las igualdades son difíciles de demostrar y que no siempre existen correlaciones lineales entre la biodisponibilidad y la respuesta clínica, insistir en la intercambiabilidad a partir de la bioequivalencia promedio, parece más un tema farmacoeconómico.

Desde luego que el tema de la sustitución ha generado y genera opiniones encontradas. Por ello la manera más adecuada de enfrentar el tema es con el peso de la evidencia, particularmente respecto al “carácter transitivo” de la misma.

Los estudios requeridos para demostrar bioequivalencia de ingredientes farmacológicamente activo (IFA's) inmunosupresores, no difieren de las de otro tipo de productos en nuestro país.

Que conocemos de la farmacocinética de los inmunosupresores en relación con sus riesgos sanitarios

1.- Ciclosporina:

1.1. Existe una significativa correlación del nivel plasmático a las 2 horas post dosis (C2), menor de 1500 ng/ml y la frecuencia del rechazo agudo a los 7 días post-trasplante.

1.2. Hay una asociación entre elevados niveles en C2 y el empeoramiento de la función renal y mayor frecuencia y mayor severidad de hipertensión.

1.3. Los niveles en C2 son preferidos a C0 en pacientes de novo en trasplantes de riñón y en trasplantes de hígado.

1.4. El monitoreo de C2 es beneficioso en el mantenimiento del trasplante de riñón e hígado.

2.- Tacrolimus:

Hay una significativa correlación entre bajos niveles de Tacrolimus en C0, y la toxicidad y el rechazo.

3.- Sirolimus:

3.1. Hay una significativa correlación entre la concentración en C0 de Sirolimus (< 5 ng/ml) y la frecuencia/severidad de rechazo agudo.

3.2. Se encontró una significativa correlación entre elevadas concentraciones de Sirolimus (>15 ng/ml) y la ocurrencia de toxicidad (trombocitopenia, leucopenia e hipertrigliceridemia).

4.- Micofenolato:

La utilidad terapéutica del monitoreo de ácido micofenólico se encuentra ampliamente debatida en la actualidad.

La evidencia actual que disponemos es insuficiente para la realización de estudios de bioequivalencia en pacientes trasplantados para mostrar resultados clínicamente relevantes dado que:

- a) Los pacientes trasplantados representan una población heterogénea, dada por subpoblación de absorbedores pobres y alto grado de variabilidad farmacocinética.
- b) Para alcanzar un deseable poder estadístico en estudios de bioequivalencia llevados a cabo con pacientes trasplantados, se requiere un mayor número de personas que en los estudios realizados con voluntarios sanos.

De utilizarse pacientes trasplantados, necesariamente, por razones éticas y asistenciales el estudio de bioequivalencia debería ser de dosis múltiples. Sin embargo, este tipo de estudios (dosis múltiples), poseen menor sensibilidad para detectar diferencias entre formulaciones que los estudios de dosis única.

La realidad clínica, como se acaba de expresar, indica que existen algunas drogas, entre las que se encuentran los inmunosupresores que para evaluar su eficacia y seguridad deben dosarse las concentraciones de dicho principio activo en la circulación general, lo que se conoce como Monitoreo Terapéutico de Drogas. Esto se realiza debido a que dichas drogas poseen características farmacocinéticas / farmacodinámicas particulares que si no son tenidas en cuenta pueden acarrear serias dificultades en la eficacia y/o en la seguridad.

También es correcto el concepto que ante drogas de uso crítico, como son los inmunosupresores se debe evitar la sustitución múltiple.

A los efectos de esclarecer y cuantificar esta situación, surge la necesidad de encarar una estrecha vigilancia de la sustitución mediante un Programa de Vigilancia en Salud (Alerta con capacidad de respuesta para evitar o limitar el efecto no deseado).

EL MONITOREO DE EVENTOS ASOCIADOS A LA PRESCRIPCIÓN (Monitoreo de Eventos de Prescripción o MEP's).

Desde su introducción como metodología, la Farmacovigilancia ha atravesado por diferentes acercamientos que permiten, en la actualidad, manejar con alta probabilidad de seguridad a los medicamentos.

Actualmente se considera que existen tres técnicas básicas de Farmacovigilancia:

- a) Comunicación espontánea (la más extendida).
- b) Monitoreo de Eventos Asociados a la Prescripción (el menos generalizado).
- c) Farmacovigilancia intensiva (puesta en práctica cuando un IFA presenta alta eficacia terapéutica, pero la misma se asocia a muy serios efectos adversos que hacen peligrar la vida).

El objetivo del monitoreo de eventos asociados a la Prescripción es registrar las posibles reacciones adversas (con determinadas características), luego que el medicamento ha sido dispensado. Se trata de un método de “No intervención” que no interfiere con el acto médico.

La metodología que se aplicaría en el caso de los inmunosupresores es la siguiente:

- a) Construcción de Indicadores:

El Indicador a construir es la Tasa de Eventos Determinados (como numerador) y el Total de Prescripciones (Denominador).

- b) Definición de Evento Asociado a la Prescripción:

En este contexto, se considera al mismo como la situación clínica no deseada, vinculada a la prescripción, por ejemplo: concentraciones plasmáticas inadecuadas o agravamiento de la enfermedad.

- c) Metodología:

Es un estudio observacional de cohorte, se tratará de estudios prospectivos de cohorte (Cohorte 1: Expuestos a producto Multifuente; Cohorte 2: Expuestos a producto original). Será prospectivo, longitudinal, analítico y de no intervención.

- d) Recolección de la información: en Formularios de seguimiento.

Con especificación clara y precisa de los puntos finales (“eventos”) buscados (por ej. : concentración plasmática, falta de eficacia, agravamiento de la dolencia). Como apoyo se recibirán las comunicaciones espontáneas

Se registrarán:

Datos del prescriptor.

Datos del medicamento, con su nombre comercial,

Denominación Común Internacional (DCI o INN), dosis, fecha de prescripción, cantidad dispensada, etc.

Dadas las características que definen a los medicamentos de alto riesgo sanitario, los “Eventos” o Puntos Finales a monitorear serán:

- a) Evento Farmacocinético: Concentración plasmática (en los tiempos que la terapéutica establecida lo requiera).
- b) Evento Clínico: Falta de eficacia: definiendo a la misma como aquella situación en la cual el médico prescriptor observa un empeoramiento en la situación clínica del paciente, esto incluye resultados de laboratorio.

METODOLOGÍA OPERATIVA

Dado que se tratará de estudios prospectivos de cohorte (Cohorte 1: Expuestos a producto Multifuente; Cohorte 2: Expuestos a producto original), se utilizará el siguiente Modelo: Determinación de Riesgo Relativo con IC95%.

En primer lugar se calculará el estadístico Chi cuadrado para testear la Hipótesis Nula de No asociación entre Exposición a Producto Multifuente y Evento. Se acepta un valor de error alfa ($p < 0.05$) para nivel de rechazo de Hipótesis nula. No habiendo suficiente evidencia para rechazar la Hipótesis Nula, no se continúa con el análisis.

a) Definición de Riesgo Absoluto “en expuestos al medicamento multifuente”:

(Nº de pacientes con “evento” recibiendo producto multifuente / Nº total de tratados con producto multifuente).

b) Definición de Riesgo Absoluto “en expuestos al medicamento original”:

(Nº de pacientes con “evento” recibiendo producto original / Nº total de tratado con producto original).

Se parte del supuesto siguiente:

Variable Independiente, Variable Predictora o Variable Explicativa: Administración del medicamento (Multifuente u Original).

Variable dependiente, Variable de desenlace: Aparición de “evento”.

c) Riesgo Relativo de hallar más “eventos” en quienes reciben producto multifuente que en quienes reciben producto original, con su Intervalo de Confianza 95% a los efectos de establecer la proyección poblacional.

Entonces frente a la necesidad de la población de acceso a medicamentos inmunosupresores, el grupo de trabajo creado para analizar esta problemática en el ámbito del ANMAT expresó que la sustitución es factible de realizarse, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones (Sustitución condicionada):

- 1.- Sustitución única (no multisustitución).
- 2.- Producto elaborado siguiendo la regulación aplicable en Buenas Prácticas de Fabricación y Control.
- 3.- Haber demostrado bioequivalencia de acuerdo a los estándares regulatorios vigentes en el país (Disposiciones ANMAT Nº 3185/99, 5040/06 y 1746/07).

4.- Control de la calidad farmacéutica en el momento de la entrega del lote para dispensar.

5.- Realizar un Monitoreo de Eventos Asociados a la Prescripción cuando se produce la sustitución, durante por lo menos un año.

6.- Reafirmar que los estándares de cumplimiento de bioequivalencia establecidos en la normativa nacional, son los adecuados.

Esto se diferencia de las normativas de Canadá, donde a las drogas críticas se les aplica un rango más restringido en el ABC de 90%-112%

Los próximos años plantearán más problemas en esta realidad con la aparición de los biogénicos, donde el propio control de calidad ya se vuelve más complicado.

Concluyo, por último que debemos estar atentos cuando discutimos sobre intercambiabilidad ¿Que estamos privilegiando, el punto de vista fármaco económico o los derechos del consumidor? Creo que cada caso y no me refiero a los grupos de drogas, sino a cada droga en particular debería analizarse caso por caso.

Bibliografía

- 1.- American Pharmaceutical Association. Substitution of critical dose drugs: issues, analysis and decision making. USA, 2000.
- 2.- Anderson y Hauck, 1996: "The transitivity of bioequivalence testing: potential for drift" *Int. J. Clin. Pharmacol. & Ther.* 34 (9): 369-374.
- 3- Benet LZ, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. *Pharmacotherapy* 1995;15:433-40
- 4.- Bolaños,R. El paradigma de la evidencia. *Vertex.* 2008;19(80)224-227
- 5.- Christians, U; First, MR; Benet, LZ. Recommendations for bioequivalence testing of cyclosporine generics revisited. *Ther. Drug Monit.* 2000;22(3):330-45.
- 6.- Coulter,D.
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/pem.pdf
(Acceso 16.11.2010)
- 7.- Crowther,B; Muñoz,M. The skinny on narrow therapeutic index drugs used in transplantation: A brand vs generic debate. January 29th, 2010.
www.utexas.edu/pharmay/divisio/farmacology/rounds/01.29.10.pdf. (Acceso 1.12.2010).
- 8.- Davit,B. et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1583-97.
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm>. (Acceso 1.12.2010).
- 9.- el-Tahtawy,AA; Jackson, AJ; Ludden,TM. Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using bioequivalence data and Monte Carlo simulations. *Pharm. Res.* 1994;11(9):1330-6
- 10- FagiolinoP.,Eiraldi R., Vazquez M. Interchange of drug Therapeutic bioequivalence and equivalence *Acta Farmacéutica Bonaerense* 24:179-189,2005
- 11.- FDA. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence Studies for orally administered drug products-General considerations. March 2003.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index/htm>. Acceso 10.2.2010.
- 12.- Giarcovich, SS. Genéricos, similares y el problema de la intercambiabilidad. *Revista SAFYBI (Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial)* 2001;40(101):3-30.
- 13-Joint Statement on the U. S. Food and Drug Administration's Decision Regarding Bioequivalence of Levothyroxine Sodium. *Thyroid* 2004;14(7):486
- 14-Levy Gerhard. What are narrow therapeutic index drugs? *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:501-5
- 15.-Mann RD. Prescription-event monitoring -recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol*1998; 46: 195-201.
- 16.- Medical Letter, on Drugs and Therapeutics, May 21; 1999.
- 17.- Medical Letter, on Drugs and Therapeutics October 14, 2002.
- 18.- Pascuzzo Lima, Carmine. <http://www.scribd.com/doc/18099565/Farmacovigilancia>
(Acceso 16.11.2010).

- 19.- Vainstein, N; Maffione, L. Intercambiabilidad y Drogas de Estrecho Margen Terapéutico. Becas para Formación de Profesionales en Estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad de Medicamentos Similares. ANMAT. Buenos Aires, 2005.
- 20.- Welink, J. Statistical considerations for BE. In Training programme on pharmaceutical quality, good manufacture practice and bioequivalence with focus on TB products. Jiaxing. Peoples Republic of China. 5-9 November 2007.

Normativas Argentinas

- Disposición ANMAT N° 3185/99. Requerimiento de Estudios de Bioequivalencia Cronograma. Boletín Oficial de la República Argentina, 2.07.1999.
- Disposición ANMAT N° 5040/06. Régimen de Buenas Prácticas para la Realización de Estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia. Boletín Oficial de la República Argentina, 08.09.2006.
- Disposición ANMAT N° 1746/07. Modificación al Anexo I de la Disposición ANMAT N° 5040/06.
- Disposición ANMAT N° 2446/07. Incorpóranse determinados principios activos (Serolimus, Everolimus, Tacrolimus y Micofenolato) a la exigencia de realización de estudios de Bioequivalencia/ Biodisponibilidad, establecidos por la Disposición N° 3185/99. Boletín oficial de la República Argentina, 30.04.2007.