



Medicamentos Genéricos: Razones para confiar

José Manuel Paredero Domínguez
Farmacéutico de Atención Primaria
Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara
7 de julio de 2010

¿Por qué me fío de los medicamentos genéricos?

- Concepto de EFG
- Procedimiento de evaluación y autorización de medicamentos
- La bioequivalencia
- La Garantía de Calidad Farmacéutica
- El precio de los medicamentos

Repasemos el concepto de EFG¹

Todo 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 .

Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica

Lo que implica la definición

■ Medicamento de referencia:

- Atorvastatina cálcica trihidrato 10 mg, comprimidos recubiertos con película;

■ Posibles EFG según la definición

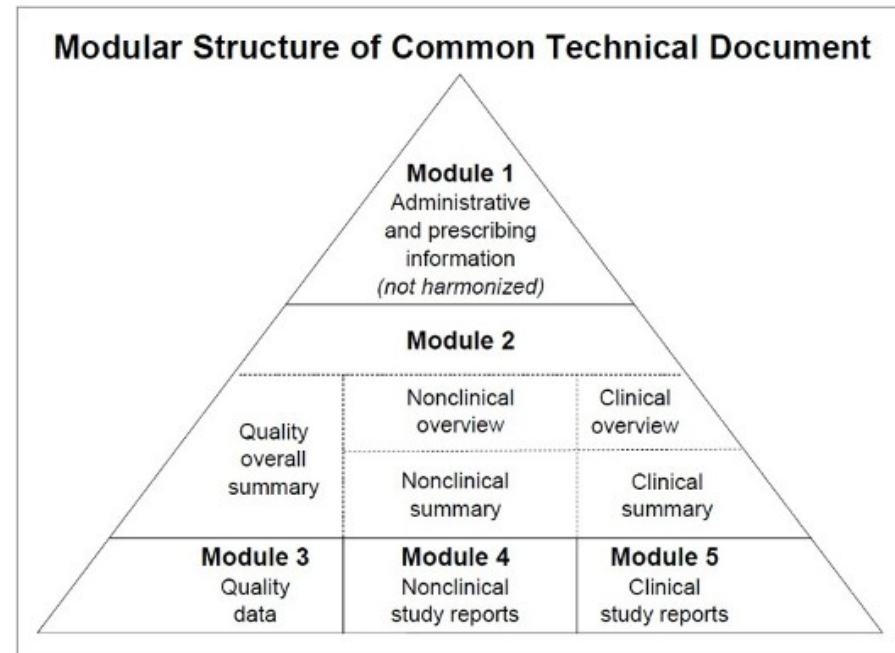
- Atorvastatina cálcica trihidrato 10 mg, comprimidos sin película
- Atorvastatina potásica trihidrato 10 mg, sobres
- Atorvastatina acomplexada de Magnesio 10 mg, comprimidos recubiertos con película; cápsulas
- Clorhidrato de atorvastatina 10mg, jarabe

Las posibles diferencias con el original también son evaluadas²

- Cuando el principio activo de un medicamento esencialmente similar (genéricos) contenga la ***misma fracción terapéutica*** que el medicamento original, asociada a un complejo/derivado de sales/ésteres diferentes, ***habrá de probarse la FMK y toxicidad***. De lo contrario, se considerará que tal asociación constituye un nuevo principio activo.
 - La atorvastatina magnésica se ha comercializado como EFG, no como un nuevo medicamento.

Procedimiento de evaluación y autorización de medicamentos

ICH



EL DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN (DTC)

La evaluación de medicamentos basada en el DTC

- Es aplicable a todos los tipos de solicitud de autorización de comercialización para cualquier procedimiento que se aplique (centralizado, reconocimiento mutuo o nacional).
- Es aplicable a todos los tipos de productos, incluidas las Nuevas Entidades Químicas (NEQ), radiofármacos, derivados del plasma, vacunas, medicamentos a base de plantas, etc.
- El DTC es igual para Estados Unidos, Japón y la Unión Europea (abarcaban el 90% de los medicamentos autorizados).

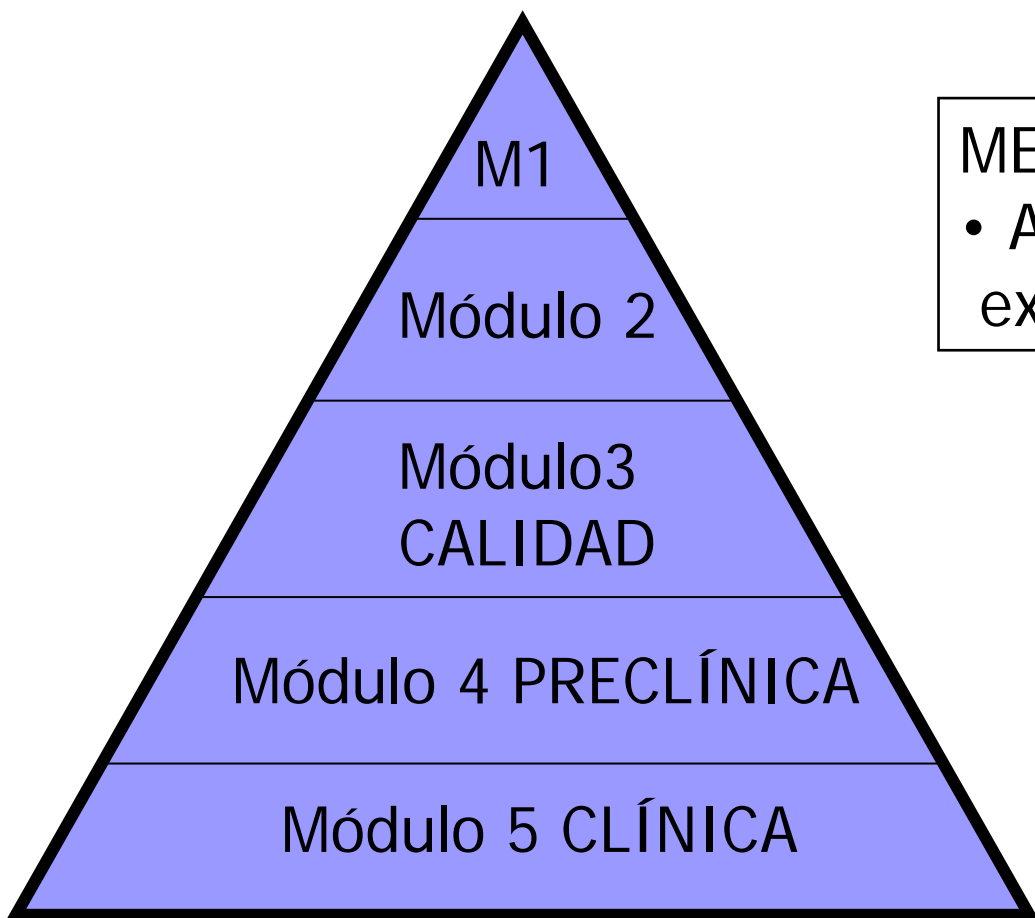
Contenidos del DTC

- **Módulo 1: Información administrativa**
 - recoge los datos administrativos específicos para la UE: Índice, formulario de solicitud, propuesta de ficha técnica etiquetado, prospecto, Información acerca de los expertos...
- **Módulo 2: resúmenes**
 - Resumen global de la calidad, visión general de la parte no clínica, y clínica; Resumen no clínico y resumen clínico. Se indica la clase farmacológica, el modo de acción y la utilización clínica propuesta del medicamento.
- **Módulo 3: Información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan sustancias activas químicas y/o biológicas**
 - Materiales de partida, principios activos, excipientes, productos intermedios, certificados correspondientes, producto terminado ...
 - Desarrollo farmacéutico: forma farmacéutica, formulación, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase, los atributos microbiológicos y las instrucciones de uso...
 - Proceso de fabricación, Validación de métodos
 - Estudios de estabilidad

Contenidos del DTC

- Módulo 4: Informes no clínicos: datos de laboratorio y estudios *in vitro* y/o con animales
 - Estudios de Farmacología, Farmacocinética, Toxicología, Carcinogénesis
 - Toxicidad en embrionaria y en reproducción
 - Otros estudios de toxicidad: dependencia, anticuerpos, inmunología, impurezas, etc.
- Módulo 5: Informes de estudios clínicos
 - Datos de los ensayos clínicos realizados
 - Informes de **estudios biofarmacéuticos: estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia**, correlación in vitro-in vivo y métodos bioanalíticos y analíticos.
 - Farmacocinética y Farmacodinamia humana
 - Estudios de eficacia y seguridad
 - Informes de análisis de datos procedentes de diversos estudios, incluido cualquier meta-análisis, análisis comparativo (bridging analyses) y análisis integrado formal.
 - Informes de experiencia posterior a la comercialización y Referencias bibliográficas

Contenidos del DTC



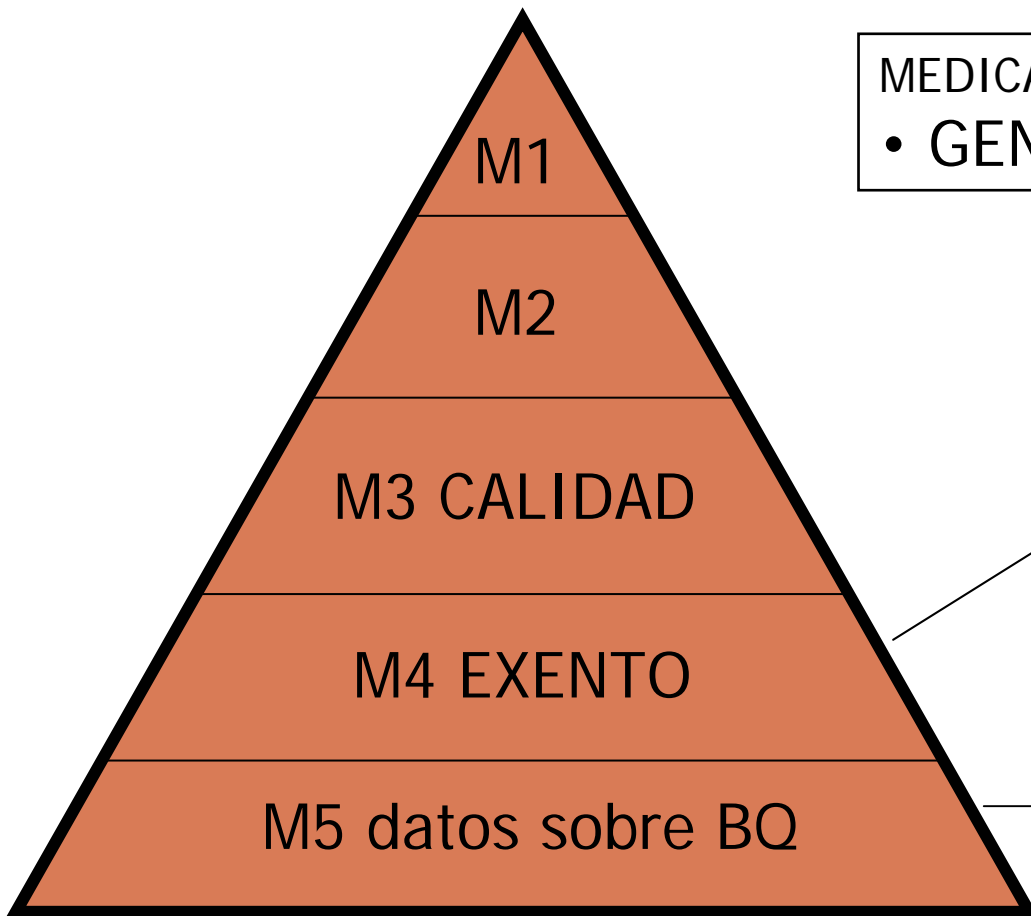
MEDICAMENTO INNOVADOR:

- Autorizado conforme a un expediente completo



Medicamentos licenciatarios y genéricos fabricados por el innovador: el titular permite que otro solicitante haga uso de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica

Contenidos del DTC en situaciones específicas



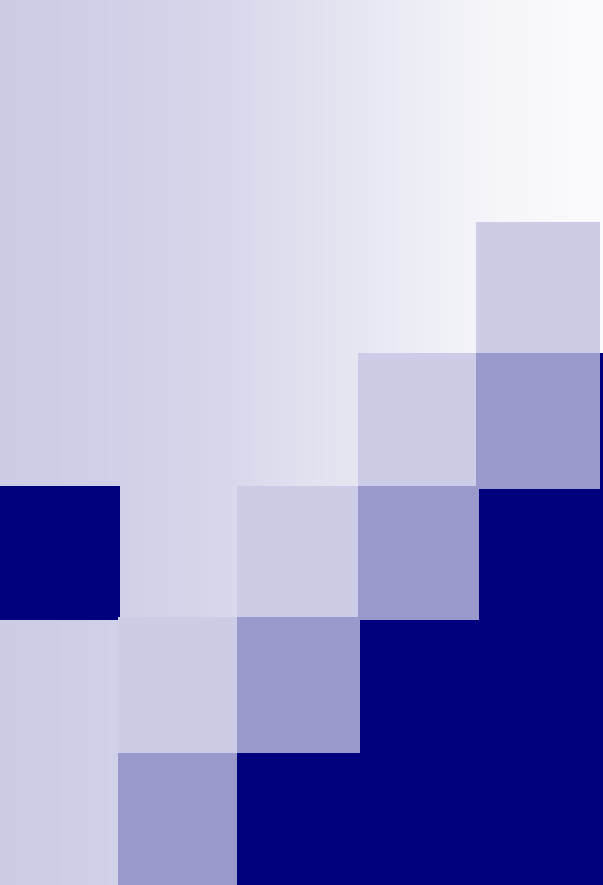
MEDICAMENTO ESENCIALMENTE SIMILAR:
• GENÉRICO

No se necesita demostrar lo que ya sabemos

Demuestra que es intercambiable

El carácter blindado de la autorización de un medicamento

- Cualquier cambio sobre los medicamentos autorizados requiere nueva autorización (y pago de tasas)
- Variaciones:
 - Importancia mayor: cambio en el proveedor de materia prima, modificación de la ficha técnica
 - Importancia menor: Cambio de la imagen del envase, cambio en la dirección del titular...
- La extensiones de línea se tramitan como un expediente de medicamento nuevo: cambios de dosis, nuevas formas farmacéuticas...



La bioequivalencia del medicamento genérico y su referencia

BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS

BIOEQUIVALENCIA

- mismo principio activo
- biodisponibilidad equivalente

BIODISPONIBILIDAD

- Se da cuando la concentración del fármaco activo y la velocidad a la que accede a la circulación sistémica se encuentran dentro de un intervalo considerado equivalente, a las mismas dosis y en las mismas condiciones experimentales
- Depende de propiedades FQ del principio activo, de los excipientes, del proceso de fabricación, de la conservación del P.A., de las características intrínsecas del individuo



GARANTÍAS QUE OFRECE LA BIOEQUIVALENCIA

- GARANTIZA QUE DOS MEDICAMENTOS TIENEN LA MISMA EFICACIA
- GARANTIZA QUE DOS MEDICAMENTOS SON ESENCIALMENTE SIMILARES
- GARANTIZA QUE DOS MEDICAMENTOS SON INTERCAMBIABLES

LA BIOEQUIVALENCIA **NO** SE HA INVENTADO PARA LOS GENERICOS

Directriz europea de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia³ (actualizada año 2010)

Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1

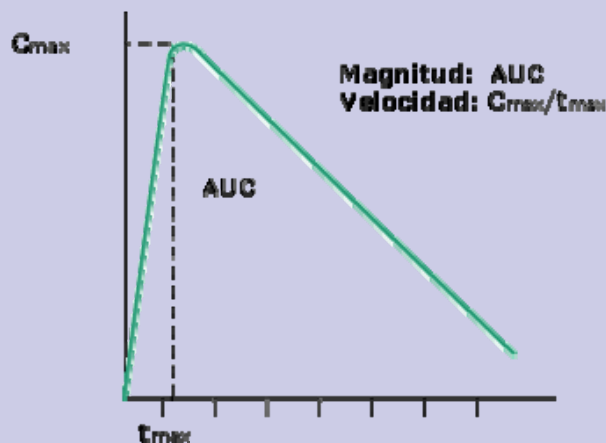
Usos de estudios de Bioequivalencia:

- Para cambios de formulación en mitad de la investigación (por el laboratorio innovador)
- Para nuevas formas farmacéuticas (de una misma marca)
- Para nuevas dosis (de una misma marca)

Parámetros farmacocinéticos a evaluar

Pharmacokinetic parameters

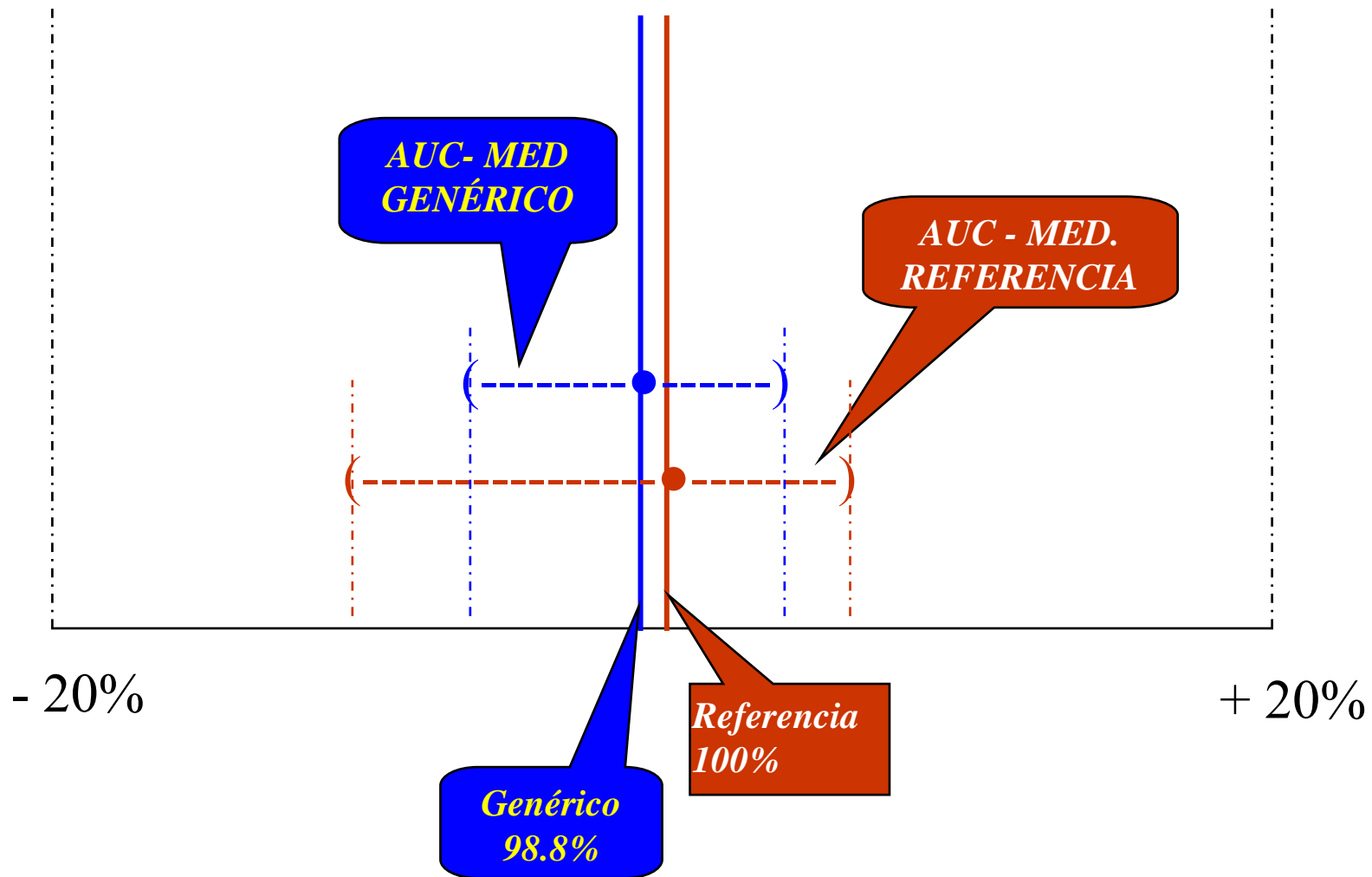
$Ae_{(0-t)}$	Cumulative urinary excretion of unchanged drug from administration until time t;
$AUC_{(0-t)}$:	Area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t;
$AUC_{(0-\infty)}$:	Area under the plasma concentration curve extrapolated to infinite time;
$AUC_{(0-\tau)}$:	AUC during a dosage interval at steady state;
$AUC_{(0-72h)}$	Area under the plasma concentration curve from administration to 72h;
C_{max} :	Maximum plasma concentration;
$C_{max,ss}$:	Maximum plasma concentration at steady state;
residual area	Extrapolated area $(AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}) / AUC_{(0-\infty)}$;
R_{max}	Maximal rate of urinary excretion;
t_{max} :	Time until C_{max} is reached;
$t_{max,ss}$:	Time until $C_{max,ss}$ is reached;
$t_{1/2}$:	Plasma concentration half-life;
λ_z :	Terminal rate constant;



El AUC cuantifica la cantidad total de principio activo absorbido y por tanto biodisponible

- IC_{90} de las diferencias entre el test (genérico) y referencia, no exceden de $\pm 20\%$
- Se establece bioequivalencia si las ratios de las medias están comprendidas entre 80% y 125%, una vez transformados.
- Con la nueva Directriz de BQ, para medicamentos con estrecho margen terapéutico $IC_{90} \pm 10\%$ (90.00 - 111.11%)
- También se reflejan los caso de medicamentos con alta variabilidad intra - individual

Medicamento de Referencia: AUC: 100%; (IC: 88.8% - 104.3%)
Medicamento Genérico: AUC: 98%; (IC: 91.99% - 103.58%)



Interpretación del IC₉₀

- El IC₉₀ define la inferencia a la población general e implica que en 90 de cada 100 personas el valor estará dentro de los límites del intervalo de confianza.
- La norma define que todo el intervalo de confianza debe estar dentro de los límites del 80 – 125%.

ERRORES FRECUENTES:

- Interpretar que el IC $\pm 20\%$ supone que el medicamento puede tener un $\pm 20\%$ de producto en cada comprimido.
- La media de las proporciones de todos los pacientes estudiados debe estar entre 80 y 125%
- Confundir el intervalo de confianza con el hecho de que la biodisponibilidad media deba estar entre el 80 y 125%



La Garantía de Calidad Farmacéutica

¿Hay dudas con los fabricantes de medicamentos genéricos?

- La garantía de calidad farmacéutica es un requisito legal⁴ que afecta a TODOS los medicamentos:
 - Normas de Correcta Fabricación (NCF)
 - Farmacopea Europea y Real Farmacopea Española
- El laboratorio farmacéutico únicamente podrá utilizar como materias primas principios activos fabricados de conformidad con las NCF.
 - NCF para materias primas
 - CEP: Certificado Europeo de Farmacopea Europea

¿Y con los fabricantes de medicamentos originales?



NOTA INFORMATIVA SOBRE LA RETIRADA DE VIRACEPT (Nelfinavir)

6 de junio de 2007

Las Agencias Europeas de Medicamentos han sido informadas por Roche Registration Limited, en la noche del 5 de Junio de 2007, de la contaminación con una sustancia perjudicial del principio activo del medicamento Viracept (Nelfinavir). Viracept es un medicamento antirretroviral utilizado en el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes y niños de edad superior a 3 años con infección por VIH-1. Como consecuencia, el medicamento está siendo retirado del mercado en toda la Unión Europea, con efecto inmediato.

Roche ha identificado recientemente dicho contaminante inesperado como mesilato de etilo (también conocido como ácido metansulfónico etiléster). El mesilato de etilo es una sustancia con actividad genotóxica conocida (dañina para el ADN). Con los datos disponibles actualmente es difícil valorar el riesgo derivado de este contaminante para los pacientes, y se están llevando a cabo investigaciones adicionales a tal efecto.

Puesto que la contaminación puede haber afectado a todas las dosis y presentaciones de Viracept, la compañía está procediendo a una retirada completa del medicamento. Todos los envases de Viracept actualmente disponibles en el mercado deben ser devueltos a Roche Farma, incluyendo aquellos que los pacientes puedan tener en su casa que se devolverán a través de los servicios de Farmacia Hospitalaria.

Garantía de Calidad Farmacéutica

- Todo medicamento es susceptible de tener problemas de calidad
- Los defectos de calidad en medicamentos pueden tener consecuencias graves
- Por ese motivo el sistema de garantía de calidad debe contener los requisitos más elevados que permita la tecnología y es de obligado cumplimiento: Normas de Correcta Fabricación.
- Al contrario de lo que ocurre con otros productos (alimentos, ropa, electrodomésticos), está prohibido hacer un mismo medicamento con dos calidades distintas⁵

Normas de Correcta Fabricación^{6,7}

- Parte I - REQUISITOS BÁSICOS PARA MEDICAMENTOS
- Parte II - REQUISITOS BÁSICOS PARA SUSTANCIAS ACTIVAS USADAS COMO MATERIALES DE PARTIDA
- 20 anexos:
 - Fabricación de estériles
 - Liberación paramétrica
 - Validación y cualificación
 - Certificación y liberación de lotes
 - Gestión de riesgos para la calidad
- Certificadas por la EMA, AEMPS o las CC.AA. que tengan competencias transferidas.



El precio de los medicamentos

La fijación de precios de medicamentos

- Precios intervenidos por el Estado para los medicamentos financiados⁸
- Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita al Ministerio de Sanidad y Política Social es el órgano que fija el precio industrial máximo (PVL)
- $PVL + \text{margen distribución} + \text{margen de la farmacia} + IVA = PVP$

Cómo se calcula el PVL⁹

- Por un lado se calculan los costes:
 - Retorno de la inversión (costes de I+D)
 - Costes de producción
 - Margen de beneficio
- Por otro lado se calcula la previsión de ventas en 10 años

¿Por qué el genérico vale menos?

MEDICAMENTO INNOVADOR	
CONCEPTO	CANTIDAD
COSTE DEL I+D	300.000.000 €
COSTES DE PRODUCCION	8 €
MARGEN COMERCIAL	2,80 €
ventas previstas (10 años)	10.000.000
costes x ventas previstas	224.000.000 €
PVL del ENVASE	52,40 €

PVP POR ENVASE 74,04 €

MEDICAMENTO GENERICO	
CONCEPTO	CANTIDAD
COSTE DEL I+D	600.000 €
COSTES DE PRODUCCION	8 €
MARGEN COMERCIAL	2,80 €
ventas previstas (10 años)	3.000.000
costes x ventas previstas	67.200.000 €
PVL del ENVASE	22,60 €

PVP POR ENVASE 31,93 €

Bibliografía

1. Artículo 2.35 y 7 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente
2. Anexo I, parte II.3 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente
3. NOTE FOR GUIDANCE ON THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE; EMEA 2010. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enfin.pdf>
4. Artículo 11 de la ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
5. Anexo I, Parte I, Módulo 3: Información química, farmacéutica y biológica para medicamentos que contengan sustancias activas químicas y/o biológicas, del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente
6. Artículo 64 de la ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
7. Capítulo IV, Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
8. Artículo 90.2 de la ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
9. Real Decreto 271/1990, de 23 febrero, Reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano (BOE 2 marzo 1990, núm. 53, [pág. 6086].