

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Ana M Peiró
Sección de Farmacología Clínica
Hospital General Universitario de Alicante
peiro_ana@gva.es

“ La primera medida que habría que adoptar por parte de las autoridades sanitarias, si se quiere racionalizar el gasto mediante una buena política de medicamentos genéricos, será la de **ofrecer más y mejor información sobre los genéricos**”

Gaceta Sanitaria 2003;17:144

Dpto Farmacología Clínica y Unid Docente MFC de Málaga

¿Que son las PATENTES?

- Título de Propiedad Industrial:
 - La invención debe ser nueva
 - Debe tener actividad inventiva
 - Susceptible de aplicación industrial
- Monopolio concedido por el Estado por una duración de **20 años**

Tipos de patentes

- De producto
- De procedimiento
- De utilización (indicación)
- De dispositivo

Protección LEGAL de patentes en España

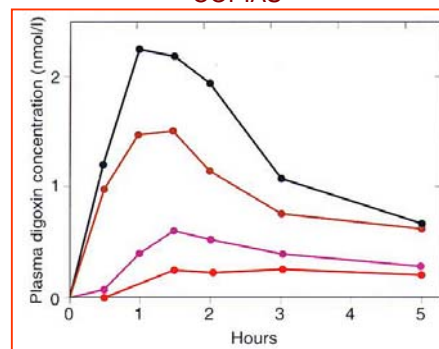
- Introducción de las patentes (1992)
 - 8 Oct 1992: productos químicos y farmacéuticos son patentables
 - Se establece **20 años efectivos de protección.**



Tipos de medicamentos presentes en España

Consideración	Nombre	Estudio de BEQ	EFG
Innovador	Marca de fantasía	No	No
Licencia	Marca de fantasía	No	No
Copia (ya no disponibles)	Marca de fantasía	No	No
Esencialmente similar (genérico con marca)	Marca de fantasía	Si	No (Sí en España)
Genérico	DOE + titular	Si	Si

COPIAS



Concentraciones plasmáticas de digoxina tras la administración de la misma dosis de 4 productos. *N Engl J Med* 1971; 285:1344

Los medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos

- Se reserva el nombre de genérico a un equivalente farmacéutico de un medicamento cuya patente ha caducado.
- Para comercializarlo es necesario demostrar **calidad** de fabricación y asegurar que son similares en términos de eficacia y seguridad (**estudio de bioequivalencia**).

Definición de Genérico

(Ley 29/2006 de garantías y uso racional del medicamento.)

Todo medicamento que tenga, en comparación con el de referencia:

= composición en principios activos

cuantitativa

cuantitativa

= forma farmacéutica

Bioequivalencia demostrada (estudios adecuados de biodisponibilidad)

Se consideran un mismo principio activo

Derivados y formas químicas diferentes:

Sales

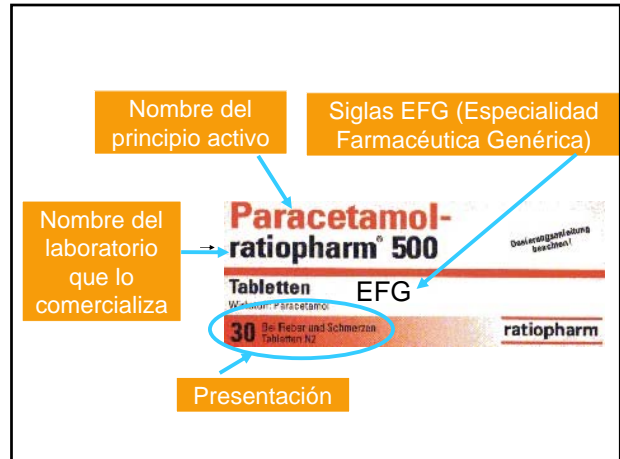
Ésteres

Éteres

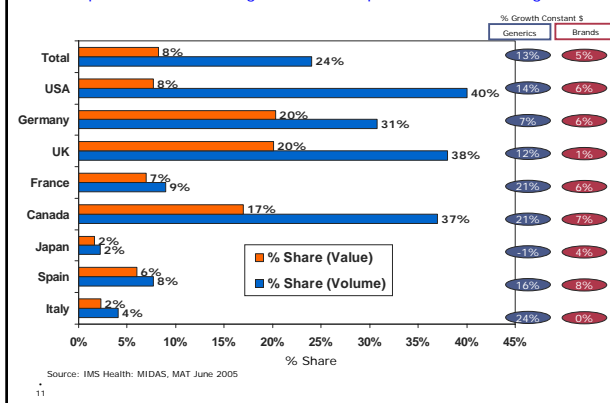
Isómeros (y mezclas de isómeros): moléculas con la misma fórmula química y pueden presentarse en diferentes disposiciones espaciales

Complejos

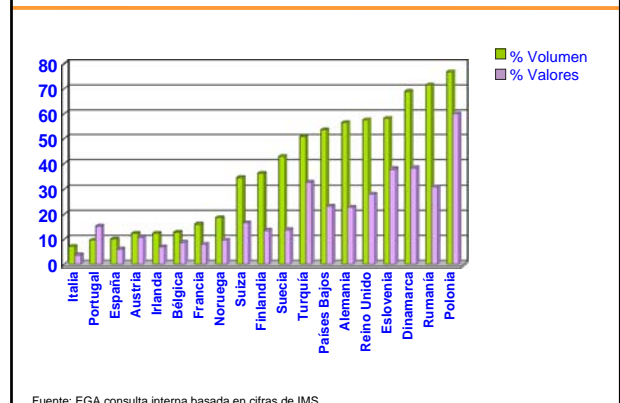
se considerarán un mismo principio activo siempre que tengan eficacia y seguridad similares y demuestren bioequivalencia



Cuotas de genéricos y tasas de crecimiento difieren por país. Excepto en Japón, crecimiento de genéricos sobrepasa el de marcas originales



Cuotas de genéricos en Europa 2006



¿En donde reside el interés de un medicamento genérico?

1- Eficacia y seguridad demostrada

¿En donde reside el interés de un medicamento genérico?

2- Menor coste

¿Por qué los genéricos cuestan menos?

- No hay grandes gastos de investigación, la autorización no exige demostración de eficacia ni de seguridad, ya que se ha demostrado por el innovador y por el uso continuado
- También suele haber menos gastos de promoción
- Hay competencia
- Ahora bien, tienen que demostrar la misma calidad, eficacia y seguridad (bioequivalencia)

¿En donde reside el interés de un medicamento genérico?

3- Misma calidad

Requisitos de los medicamentos genéricos

- **Requisito legal:** no protegido por patente
- **Exigencia de Calidad:** Evaluación química/galénica
 - = para cualquier otro medicamento
 - Drug Master File
- **Demostración de seguridad y eficacia:** Estudio de bioequivalencia

Exigencia de calidad Calidad del principio activo

- **Misma composición** cualitativa y cuantitativa de principio activo
- **Calidad** contrastada mediante un DMF europeo.
- Declaración de **cumplimiento de GMP**
 - inspección por una Autoridad Sanitaria Europea
 - auditoría del fabricante del producto terminado.
- **Cumplimiento de farmacopeas** (Farmacopea europea y/o USP) y de **Guidelines de ICH.**
 - estudios de estabilidad de acuerdo a Guideline de ICH.
 - Desarrollo de métodos validados para la valoración de principio activo, impurezas y disolventes residuales.
 - Ausencia de contaminantes y agentes infecciosos

¿Pueden tener los medicamentos genéricos excipientes diferentes de los del innovador?

- **Sí**, y es frecuente. La composición de excipientes de la formulación de referencia suele ser desconocida y puede estar patentada.
- Pero los excipientes empleados en los medicamentos genéricos son sobradamente conocidos y de calidad contrastada (diferencias en tolerancia y seguridad). Además tienen que cumplir normativas europeas

Exigencia de calidad Condiciones de la equivalencia *in vitro*

- **Condiciones que deben asemejarse a las fisiológicas:**
 - características de los equipos de disolución
 - Frecuencia de agitación
 - Condiciones del medio, que habitualmente se asemejan al gástrico (pH de 1,2) y al intestinal (pH de 6,8)
 - Normas de cumplimiento de las farmacopeas (USP)

¿Un laboratorio puede fabricar medicamentos de marca y a la vez genéricos del mismo?

- **Sí**, y muchos lo hacen.
- Frecuentemente es una buena estrategia comercial. Muchos de los grandes laboratorios innovadores tienen otros más pequeños dedicados a fabricar sus genéricos.

¿Son las instalaciones de los laboratorios fabricantes de genéricos menos fiables que las de los fabricantes de marca?

- **No**. Ambos necesitan ser autorizados por la AEMPS para cada forma farmacéutica y ambos tienen que ser inspeccionados por las autoridades de las Comunidades Autónomas. Lógicamente las normas son las mismas.

¿Puede la calidad del principio activo de un medicamento genérico ser peor que la del medicamento de referencia?

- **No**. Tiene que cumplir normativa europea.
- Es frecuente que la monografía que sustenta la calidad del producto sea elaborada por un fabricante que no descubrió la molécula original.
- También es habitual que los principios activos de los medicamentos de referencia se fabriquen por terceros y muchas veces en Asia.

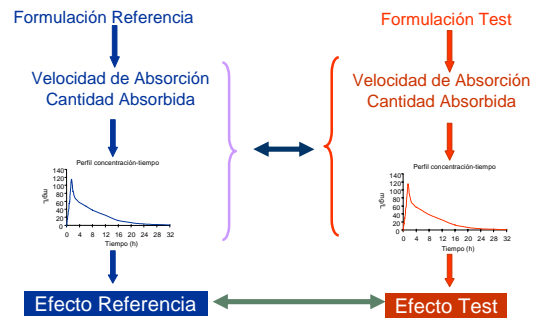
¿Para qué se hacen los estudios de bioequivalencia?

- **Objetivo**
 - demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes
- **Justificación**
 - cambio de la formulación del fármaco de marca
 - comercialización de fármacos genéricos

La razón de ser de los estudios de bioequivalencia con fármacos genéricos

- Asegurar que dos fármacos poseen unas **características farmacocinéticas** que permitan asumir una similitud de comportamiento entre ellos que **garantice su intercambiabilidad**.

BIOEQUIVALENCIA



¿Pueden las diferentes sales de un medicamento genérico producir diferente eficacia?

- Las diferentes sales liberan el principio activo que es el que se absorbe y produce el efecto
- Si el principio activo es bioequivalente la eficacia será la misma

¿Puede un medicamento genérico ser eficaz en una indicación pero no en otras?

- El medicamento genérico es igual de eficaz en todas las indicaciones:
 - Puede ocurrir que las indicaciones autorizadas sean diferentes en el medicamento original de en el genérico porque el original ha añadido alguna indicación con posterioridad a la solicitud de registro del genérico (hasta que el genérico lo solicite y se le conceda)

Regulación de como se hacen los estudios de bioequivalencia



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 26 July 2001
CPMP/EWP/QWP/1401/98

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)

NOTE FOR GUIDANCE ON
THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE



PROYECTO BEST
Investigación Clínica en Medicamentos

Guía de Unidades de Investigación
Clínicas de Fase I en España

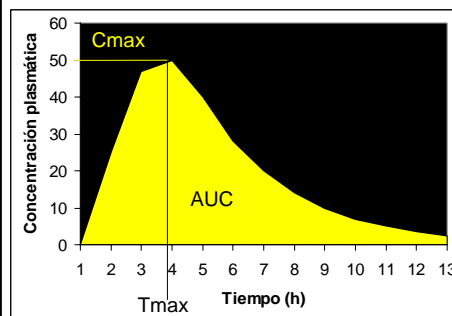
Distribución geográfica de las Unidades



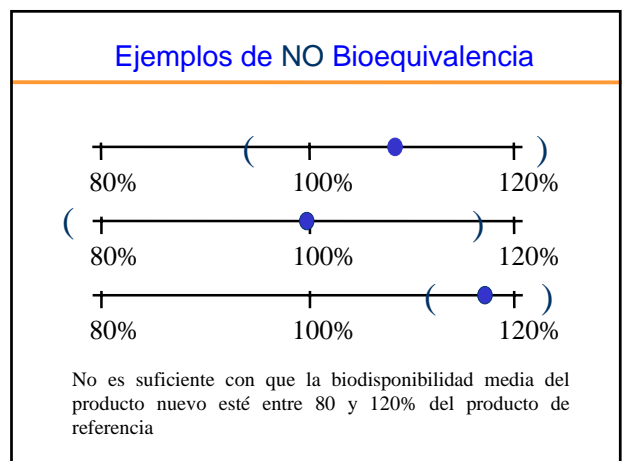
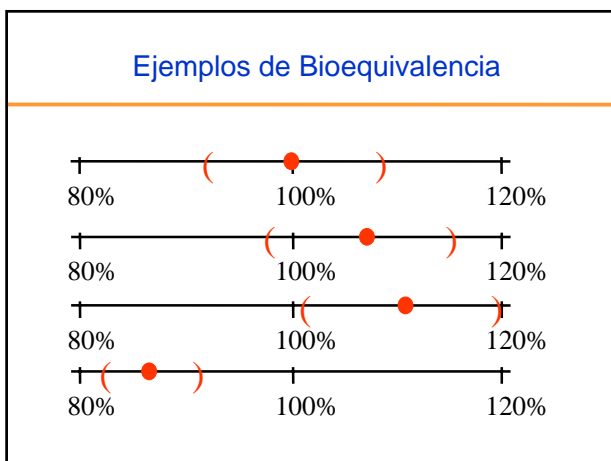
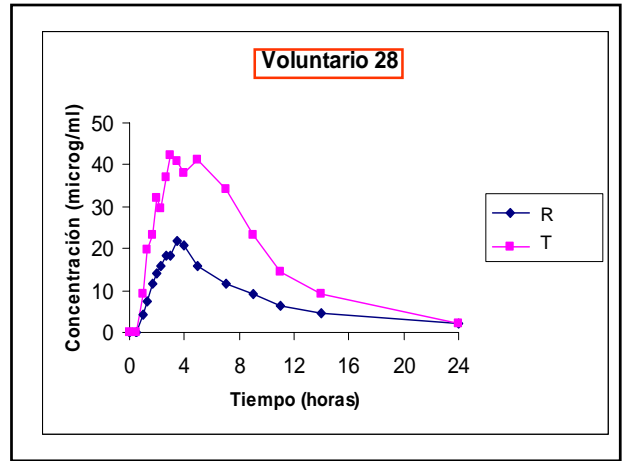
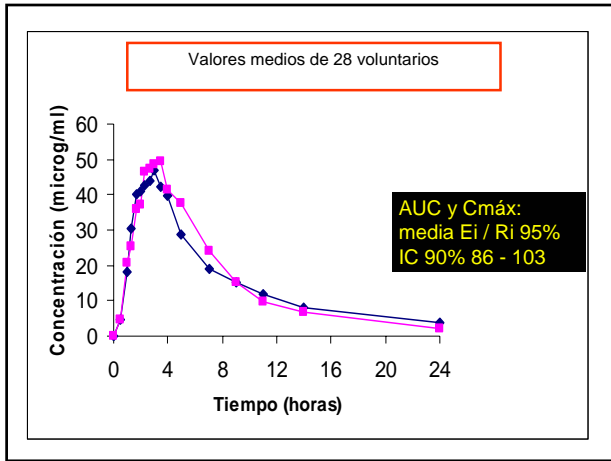
- 1 Médico Farmacólogo Clínico
- 1 Médico intensivista/SAMU
- 1-4 Enfermeros



PARÁMETROS CINÉTICOS EVALUADOS EN LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCE



- Cantidad disponible:
 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$
- Velocidad de absorción:
 C_{max} , T_{max}
- Otros:
 K_e , Cl



¿Significa el margen de confianza del 20% que el medicamento genérico puede tener legalmente un 20% menos materia prima que el de marca?

No.

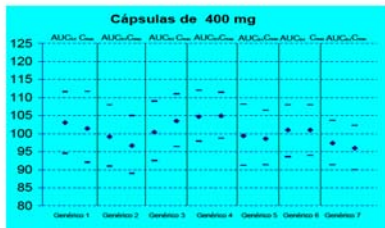
¿Son todos los genéricos iguales?
¿Son intercambiables entre sí?

• No se han comunicado problemas porque las diferencias son pequeñas:

- La Food and Drugs Administration (FDA) estadounidense ha publicado que en la mayoría de las ocasiones las diferencias no superan el 4% en área bajo la curva (AUC) y el 5% en concentración máxima (C_{máx}).
- Datos de la Universidad Autónoma de Madrid en 94 ensayos que cumplen bioequivalencia no superan el 4,4% en área bajo la curva (AUC) y el 4,5% en concentración máxima (C_{máx}).

¿Son todos los genéricos iguales?
¿Son intercambiables entre sí?

GENERICOS DE GABAPENTINA



¿De qué que tenemos que asegurarnos para establecer la calidad de un producto genérico?

- 1- Una Exigencia de **Calidad**:
 - Exactamente la misma que para cualquier otra especialidad.
 - DMF: Informe con toda la información sobre la síntesis y fabricación del principio activo
- 2- Una **demonstración de seguridad y eficacia**: Estudio de bioequivalencia

El proceso de autorización de un genérico

- Se puede solicitar a la AEMPS o a la EMEA
- Requiere una evaluación rigurosa
- calidad químico-farmacéutica,
- clínica (estudio de bioequivalencia).
- Evaluación del Comité de Evaluación de Medicamentos (CODEM-Genéricos-BA):
En Octubre de 2006 - 38 formulaciones estudiadas: 20 No conformes (53%): 11 alegaciones – 9 No conformes definitivos.

Garantía del uso de genéricos

- Mismos controles de **calidad** del producto
 - excipientes conocidos con seguridad establecida
- Estudio de **bioequivalencia** (igual que para las nuevas formulaciones del fármaco original)
- En algunos países (USA, Alemania) suponen el **30-50% de las prescripciones** y no se han detectado problemas
 - Excepción: solamente se han publicado casos de falta de eficacia o toxicidad con carbamacepina y antiarrítmicos
- España: utilización de copias sin problemas
- En muchos casos las **mismas compañías** fabrican fármacos innovadores y genéricos

Ventajas de los genéricos

- Medicamentos de alta calidad y eficacia con indicaciones y efectos adversos suficientemente conocidos
 - Gran experiencia en su manejo (>10 años de uso continuado)
- Medicamentos más **económicos**
 - para mantener cubiertas las necesidades crecientes de la población
- Medicamentos con un **nombre** que responde exactamente a su contenido en principio activo
 - su memorización no representa un esfuerzo adicional
- Medicamentos cuyo empleo se realiza simplemente en base a su **utilidad real**
 - menos presión de marketing

Panorama ¿ideal?

- **Innovadores**: Periodo de exclusividad: Amortización de los gastos de innovación
 - Precio no sujeto a leyes de mercado
- **Genéricos**: Una vez agotada la patente
 - Necesidad de la libre competencia como único medio de garantizar el acceso universal a los medicamentos.
 - Recursos sanitarios limitados: financiación pública de los medicamentos selectiva, no indiscriminada