

## *CONTROVERSIAS CLÍNICAS:*

### *PROS Y CONTRAS DEL USO DE FÁRMACOS GENÉRICOS EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS*



# NORMATIVA

- La Normativa Europea en materia de Medicamentos es tremendamente exigente y “garantista”:
  - Igual nivel de calidad de la industria farmacéutica en todos los Estados miembros
  - Enorme competencia con otros mercados (USA, Japón, etc.)
- De hecho, la Ley española del Medicamento se denomina Ley de Garantías y URM.



## Artículo 10. Ley 29/2006. Garantías exigibles para la autorización de medicamentos.

La AEMPS sólo otorgará la autorización a un medicamento si satisface las siguientes condiciones:

- a) Alcanzar los requisitos de **calidad** que se establezcan.
- b) Ser **seguro**, no produciendo, en condiciones normales de utilización, efectos tóxicos o indeseables desproporcionados a su beneficio
- c) Ser **eficaz** en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.
- d) Estar correctamente **identificado**.
- e) Suministrar la **información** precisa para su correcta utilización.



# Artículo 11. Ley 29/2006. Garantías de **CALIDAD**.

- El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá el tipo de controles exigibles al laboratorio titular de la autorización y al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos intermedios, del proceso de fabricación y del producto final.
- Dichos controles se mantendrán mientras dure la producción y/o comercialización del medicamento.
- Las Administraciones públicas podrán exigir, en cualquier momento, del laboratorio farmacéutico, que justifique la realización de los controles de calidad y cuantos otros se encuentren establecidos en la normativa vigente.



## Artículo 12. Ley 29/2006. Garantías de **SEGURIDAD**

- Complementariamente a los estudios toxicológicos y a los ensayos clínicos, los solicitantes de la autorización deberán acreditar la capacidad de realizar una adecuada vigilancia post-comercialización de la seguridad del medicamento.
- Asimismo, deberán presentar los planes específicos de farmacovigilancia y de gestión de riesgos que, de acuerdo con las directrices nacionales y europeas, se consideren necesarios.



## Artículo 13. Ley 29/2006. Garantías de **EFICACIA**

- La eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse con base en la realización previa de **estudios preclínicos** y **ensayos clínicos** que se ajustarán a las exigencias normativas y a los avances en el conocimiento científico.
- Los ensayos clínicos estarán planificados y se realizarán de tal modo que permitan obtener la información necesaria para conocer el comportamiento de la sustancia en el organismo y evaluar la eficacia del medicamento



# Artículo 16. Ley 29/2006. Garantías de **TRANSPARENCIA**

- La AEMPS asegurará el **acceso público** de sus decisiones, el resumen de las características del producto, el informe de evaluación motivado y los informes de los órganos colegiados de asesoramiento técnico y científico.
- La AEMPS podrá requerir al solicitante que aporte la documentación, estudios, datos o informaciones
- complementarias que se estimen necesarios.
- Se podrá someter el medicamento, sus materias primas y productos intermedios a análisis en los laboratorios oficiales de control de la AEMPS



# Legislación en materia de MEDICAMENTOS GENÉRICOS

- El concepto se introduce por primera vez legalmente en España mediante la modificación de la Ley 25/1990, del Medicamento, la **Ley 13/96 del 30 de diciembre de 1996**, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social, añadiendo a su artículo 8 la definición de **Especialidad Farmacéutica Genérica**.



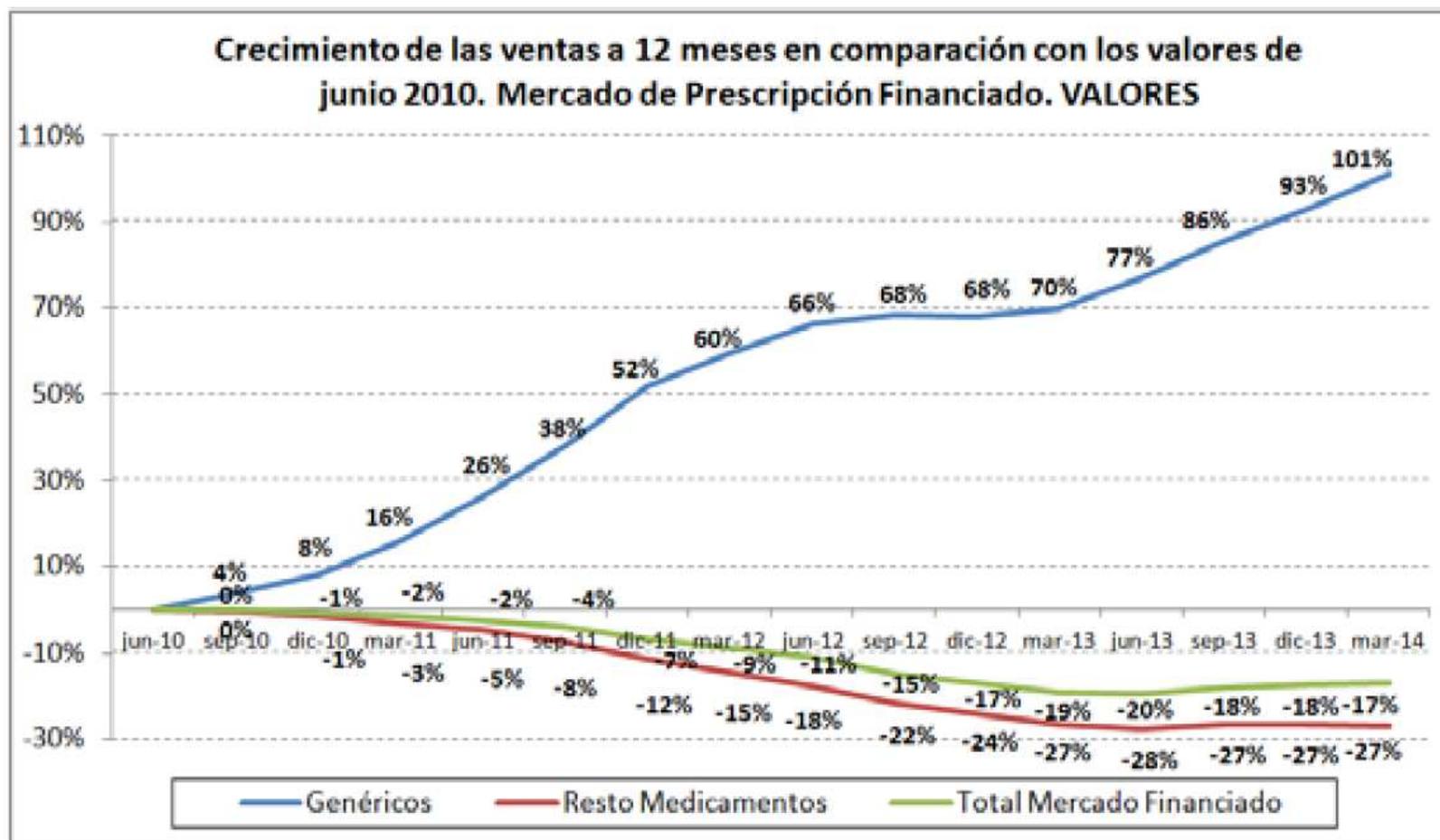
# Definición (Ley 29/2006)

«**Medicamento genérico**»: 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 formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica



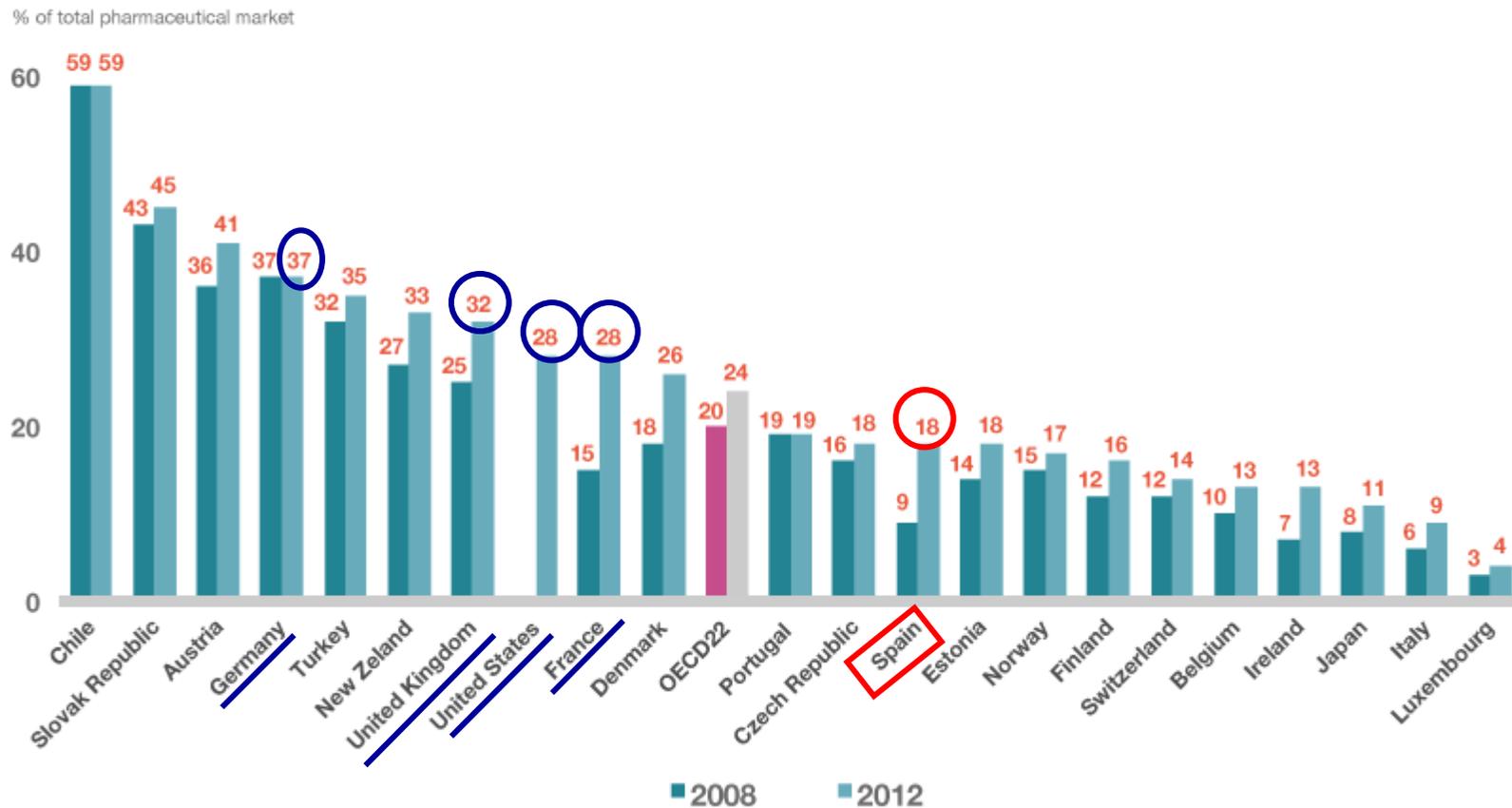
Desde junio 2010, el mercado de genéricos duplica su valor en España, mientras que el resto de medicamentos cae un -27%



Fuente: Elaboración Farmaindustria a partir de información de IMS



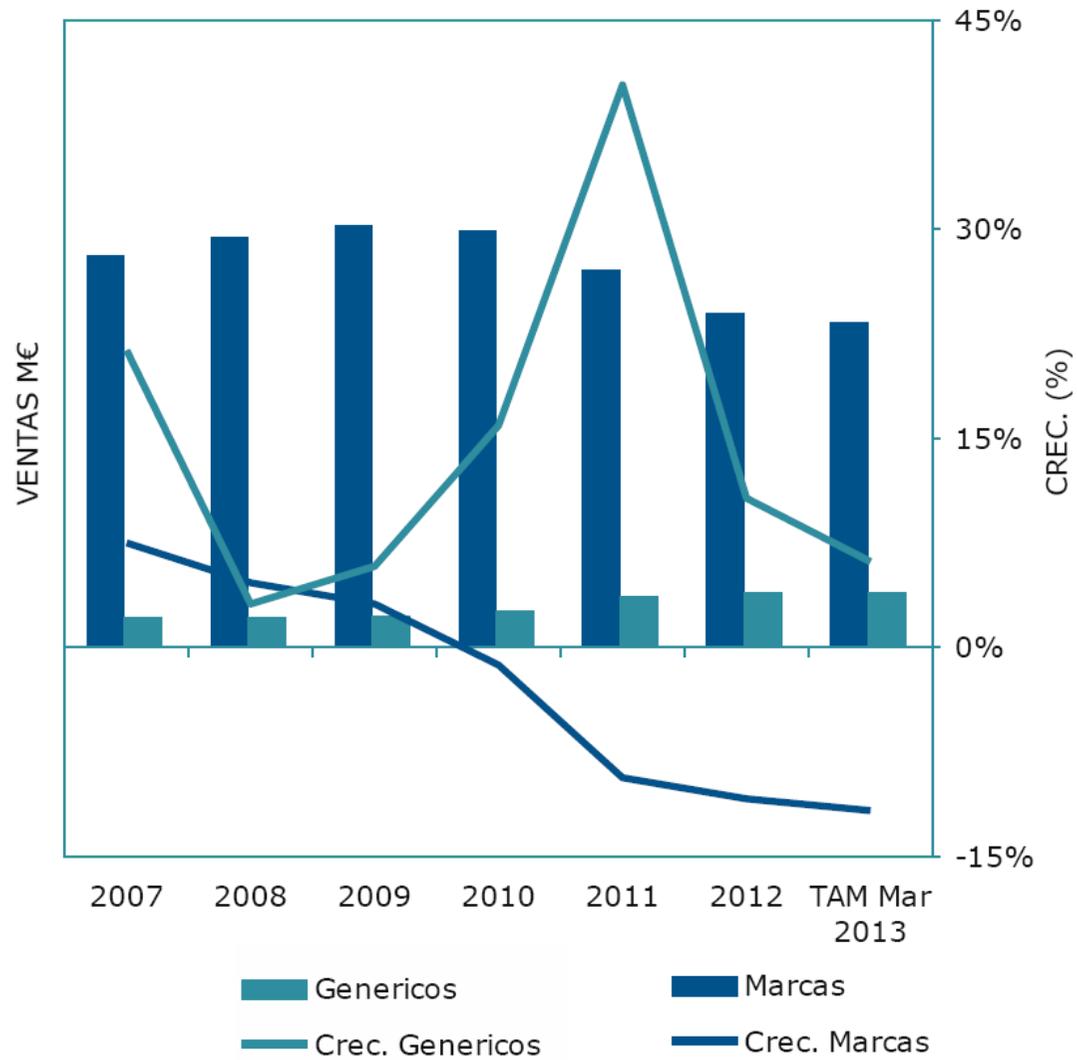
## Growing share of the generic market (in value), OECD countries, 2008 and 2012



Fuente: OCDE

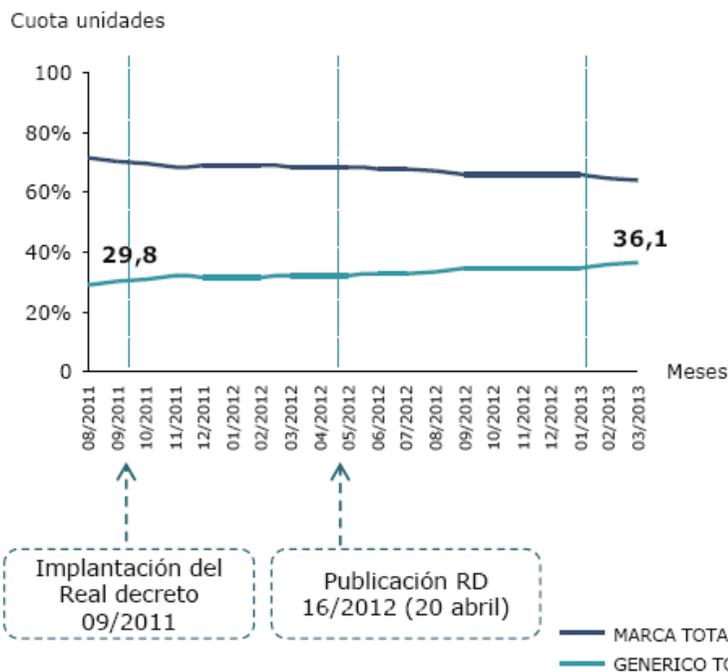


## Ventas y Crecimiento: Marcas vs Genéricos 2007-2013

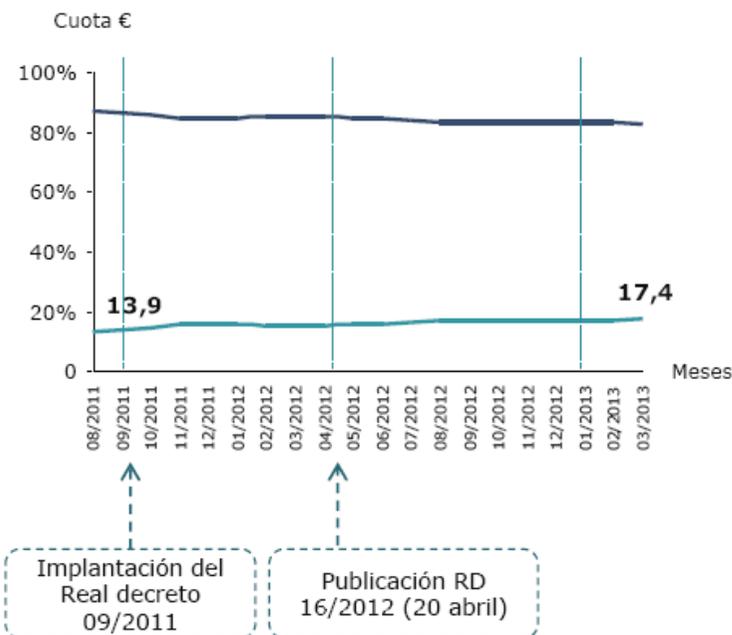


# La cuota de genéricos se estanca tras la aplicación del 09/11 y vuelve a crecer con la aprobación del 16/12

Evolución genéricos total mercado farmacéutico (unidades)



Evolución genéricos total mercado farmacéutico (Euros, PVL)



Fuente: Sell Out; Análisis IMS



- Campañas informativas



Figura 2.10. Campaña publicitaria de Farmaindustria

La Comisión Europea ha puesto como ejemplo de competencia desleal el caso español de una campaña de desprestigio consistente en varios anuncios de la patronal Farmaindustria, con la finalidad de confundir al consumidor, tratando de hacerle creer que los medicamentos genéricos no son equivalentes a los de marca.



# BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

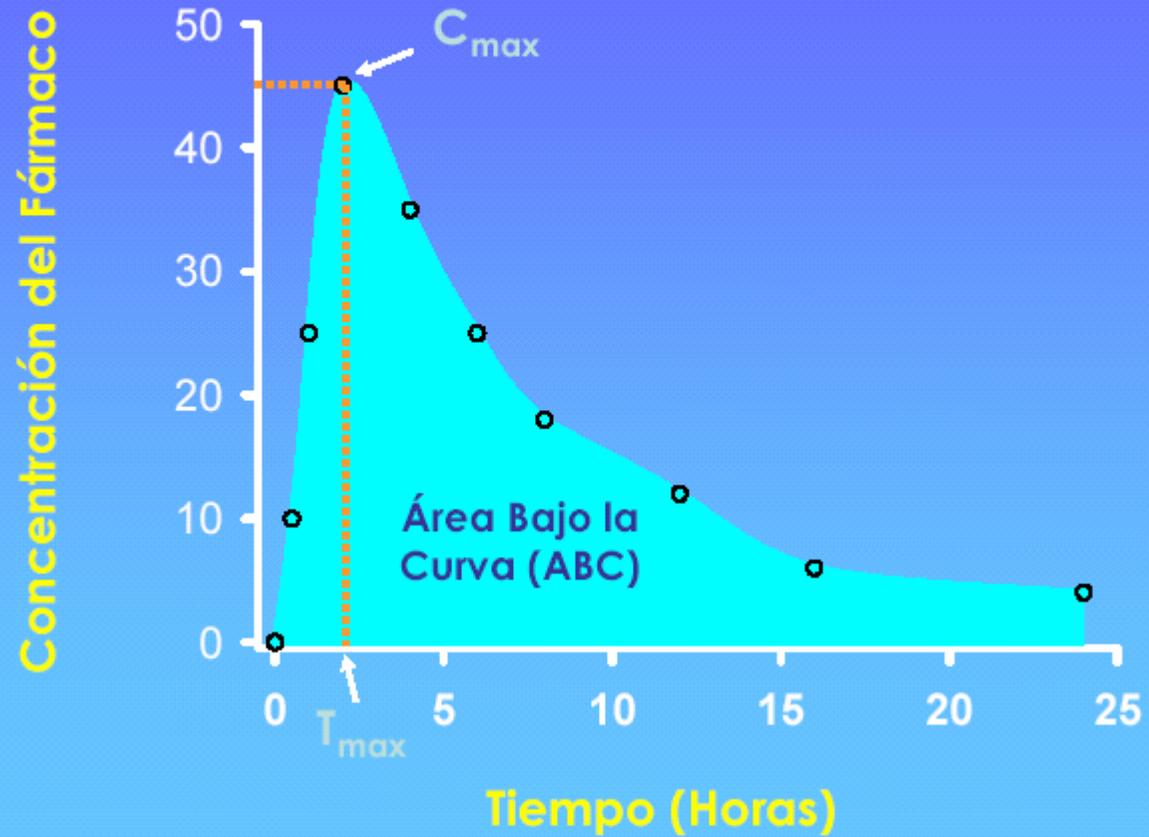
Dos medicamentos son **Bioequivalentes** si:

- Contienen la misma cantidad de principio activo
- Tienen la misma presentación (forma farmacéutica)
- Presentan una biodisponibilidad similar (+/- 20%)

**El concepto de biodisponibilidad se refiere a la velocidad y magnitud con que un principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y queda disponible en el lugar donde va a ejercer su acción farmacológica**



# Biodisponibilidad



# FACTORES QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD

- Naturaleza química del principio activo (solubilidad, tamaño molecular, etc.)
- Características del paciente:
  - \* Edad
  - \* Función hepática
  - \* Tipo de dieta
  - \* Medicación concomitante
  - \* Patología de base, etc.
- Formulación farmacéutica:
  - Formas de liberación retardada

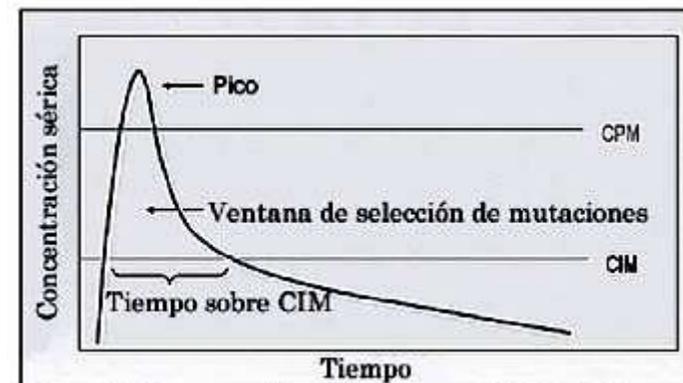
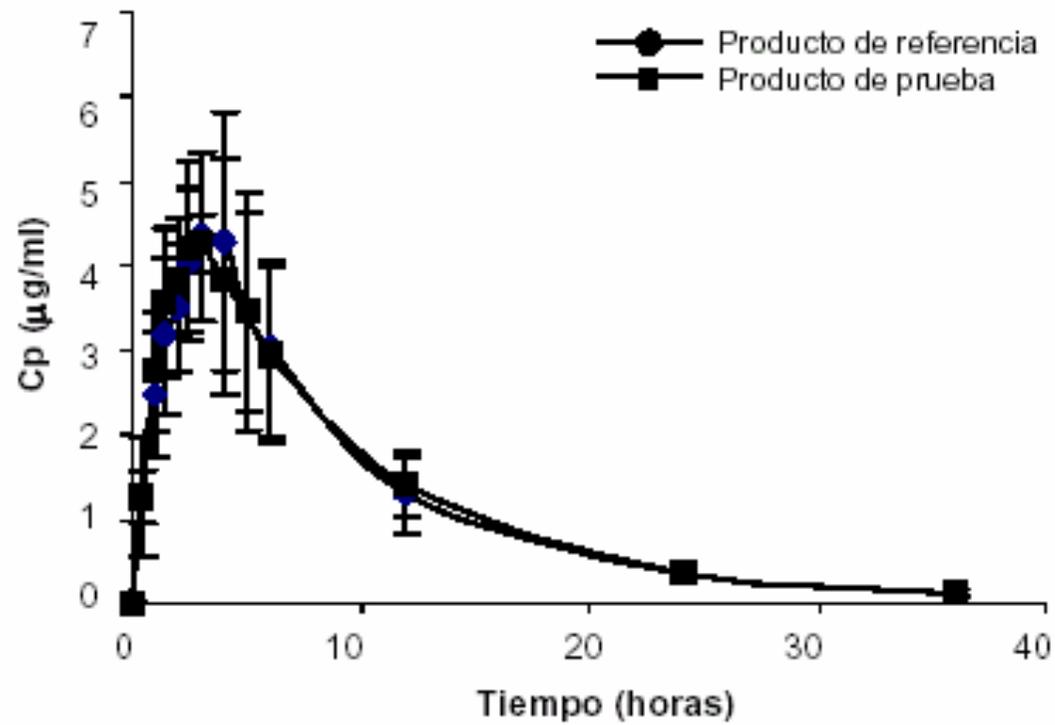


Figura 2. Concentración sérica versus CIM Y CPM





Gráfica 1. Perfiles de concentración plasmática media de gabapentina vs. tiempo después de la administración de 600 mg, en una sola dosis a 14 voluntarios sanos.



# Condiciones que deben reunir los Medicamentos Genéricos para ser autorizados

Tener un perfil de eficacia y seguridad bien establecido y acreditado por su continuado uso clínico:

- **Por haber transcurrido 10 años desde que fue autorizado en España el medicamento de Referencia,**

ó

- **Por estar autorizado como medicamento Genérico en otro país de la UE.**





## GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits. These limits are set to ensure comparable *in vivo* performance, i.e. similarity in terms of safety and efficacy.

### Selection of subjects

The subject population for bioequivalence studies should be selected with the aim to permit detection of differences between pharmaceutical products. In order to reduce variability not related to differences between products, the studies should normally be performed in healthy volunteers unless the drug carries safety concerns that make this unethical.

If two formulations are going to be compared, a two-period, two-sequence single dose crossover design is the design of choice. The treatment periods should be separated by an adequate wash out period.

### Acceptance limits

In studies to determine bioequivalence after a single dose, the parameters to be analysed are  $AUC_t$  and  $C_{max}$ .

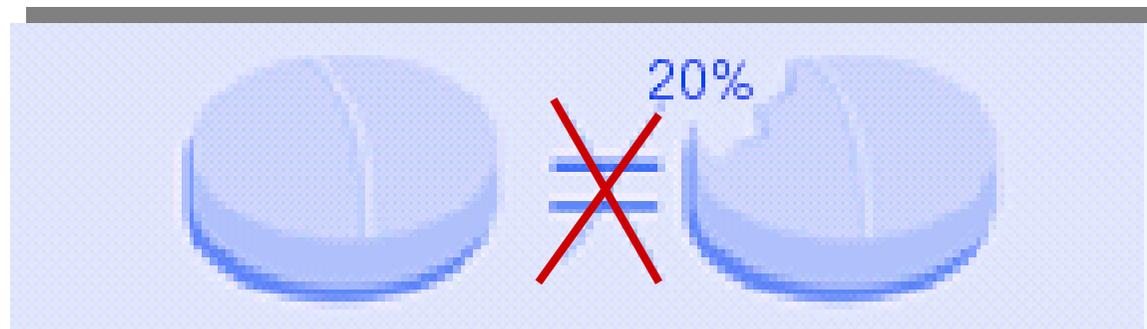
For these parameters the 90% confidence interval for the ratio of the test and reference products should be contained within the acceptance interval of 80-125%.

In cases where the acceptance interval needs to be tightened, the acceptance interval for concluding bioequivalence should generally be narrowed to 90-111%. In individual cases alternative or additional requirements might be set.

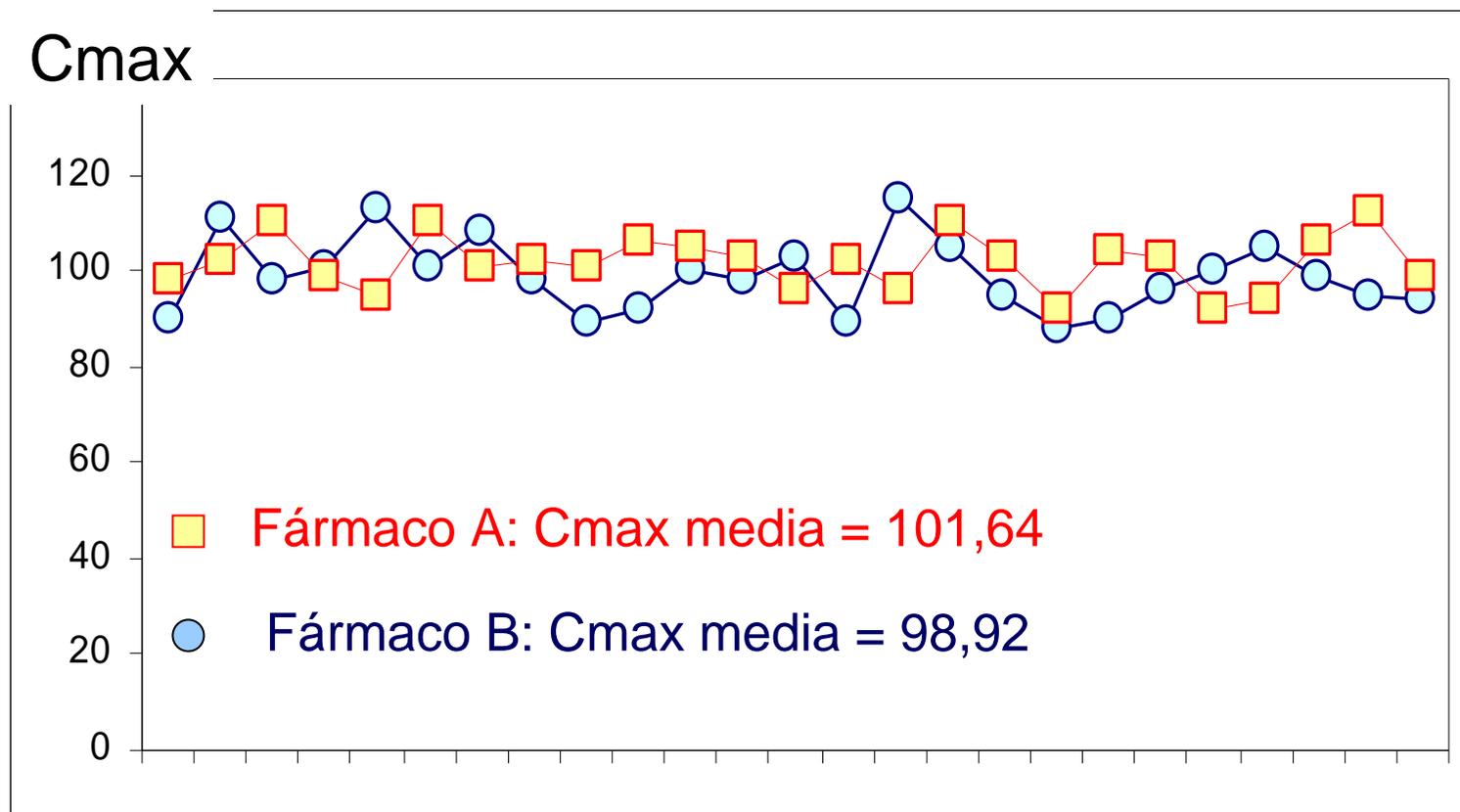


# Bioequivalencia: $\pm 20\%$

**El valor del  $\pm 20\%$  no significa que se permita la existencia de una diferencia de esta magnitud en la cantidad total de principio activo contenido en cada dosis**



## Ensayo de Bioequivalencia. Variable: Cmax



Media (CmaxB / CmaxA) = 0,973 (0,961 – 0,993)

Límites de Bioequivalencia ( $\pm 20\%$ ): 0,800 – 1,250



# Interpretación

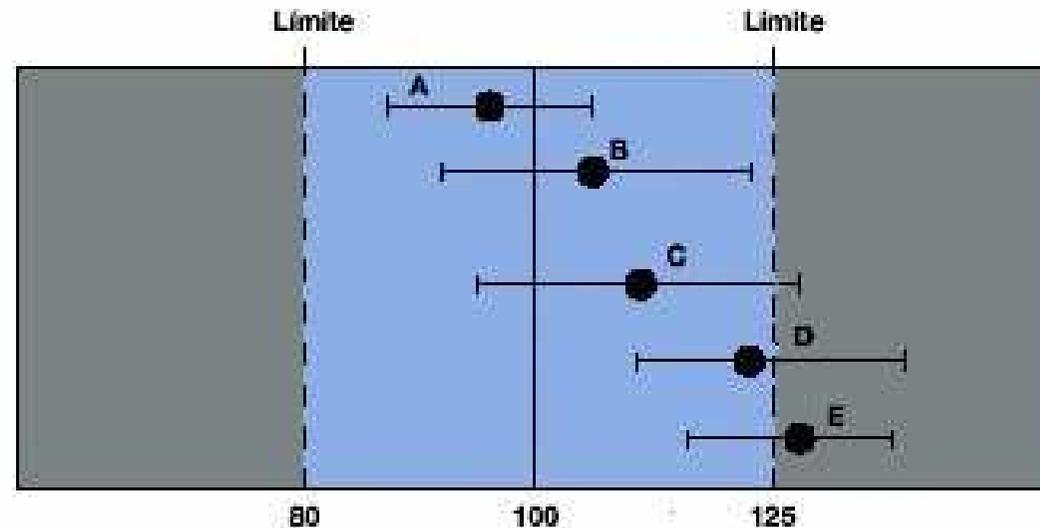


Figura 2: Test de bioequivalencia (Media  $\pm$  intervalo de confianza 90%;  
A, B: bioequivalencia, C, D, E: no bioequivalencia)

**Serán bioequivalentes los medicamentos A y B.**

El medicamento **E** no será bioequivalente porque tanto el valor medio como el intervalo de confianza cortan uno de los límites prefijados.

Los medicamentos **C** y **D** tampoco serán bioequivalentes ya que el intervalo de confianza corta el límite.



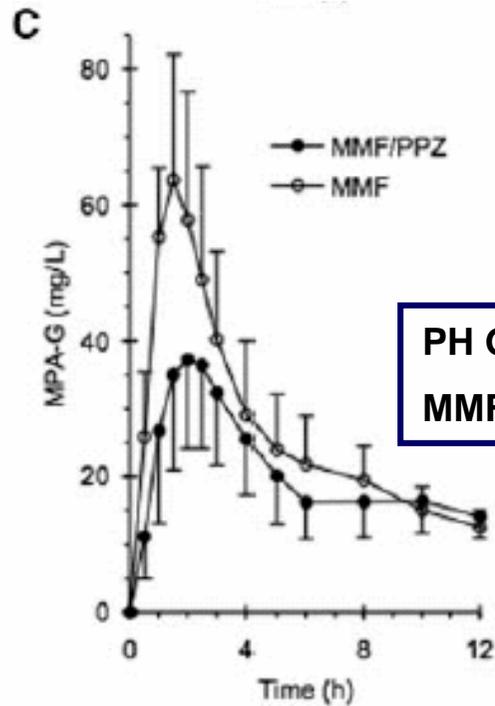
# ¿Es aceptable una variabilidad de IC $\pm$ 20%?

*Variaciones de igual magnitud son habituales para un MISMO medicamento*

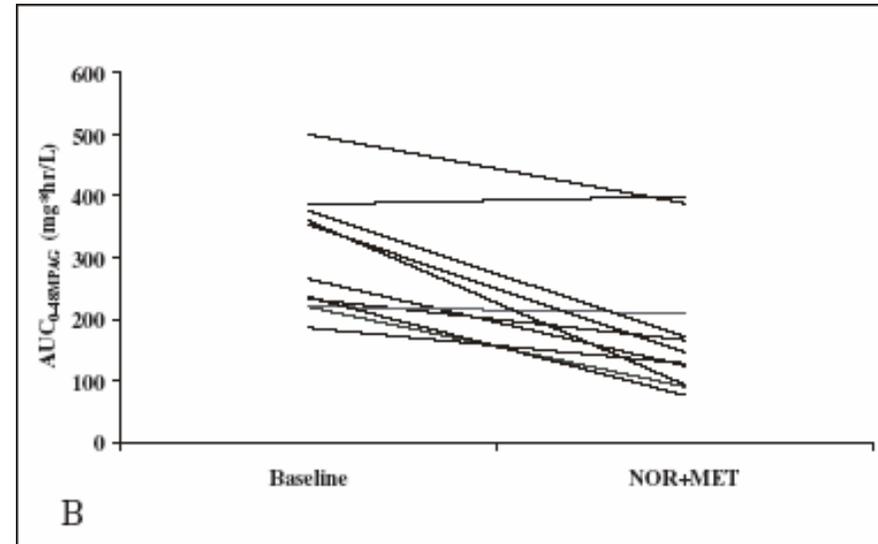
- Diferencias biológicas
  - Dosis por kg de peso
  - Variabilidad interindividual
  - Otros factores: alimentos, pH gástrico, edad, sexo, horario de administración...
- Variabilidad como producto
  - Diferencias entre lotes de un mismo medicamento
  - Diferencias de actividad en función de las condiciones de conservación



# FACTORES QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD DEL MMF



**PH GÁSTRICO:  
MMF CON O SIN UN IBP**



**INTERACCIONES:  
MMF CON O SIN NORFLOXACINO Y  
METRONIDAZOL**

Table I Patient Characteristics

Characteristic	n
Male/female	8/10
Age, y	
Median	52.5
Range	25-68
Body weight, kg	
Median	84.6
Range	56.6-134

**PESO CORPORAL:  
MMF NO SE DOSIFICA EN FUNCIÓN DEL PESO**



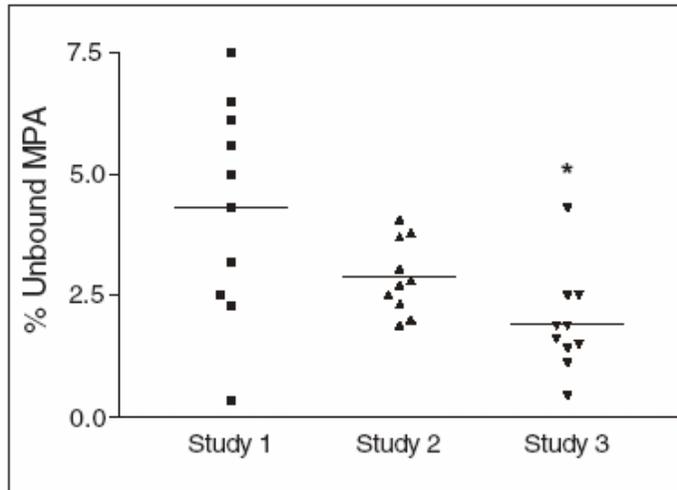


Figure 1. Changes in percent unbound mycophenolic acid (MPA) in liver transplant patients over 1 month after transplantation. Percent unbound MPA was measured by ultrafiltration in liver transplant patients at <1 week (study period 1), <2 weeks (study period 2), and <1 month (study period 3) after liver transplantation. Each individual symbol represents the unbound MPA in each individual patient. Values expressed are individual values with a mean (horizontal bar). \*P ≤ .05 versus study period 1.

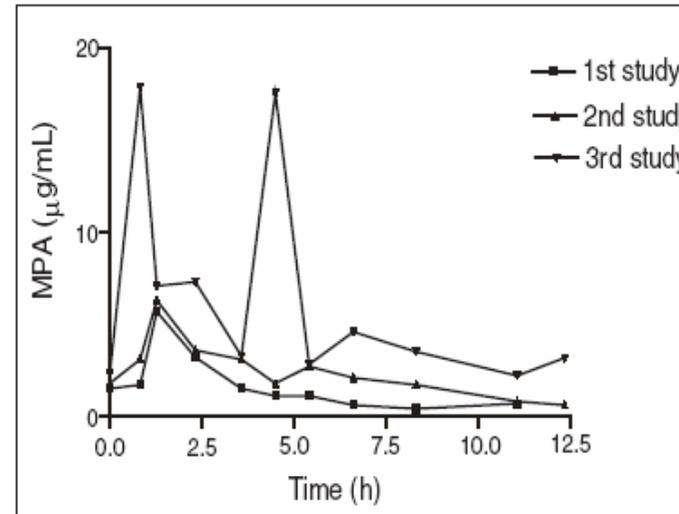


Figure 2. Plasma concentration versus time profile of mycophenolic acid (MPA) in a liver transplant patient. Figure shows the plasma concentration versus time profile of MPA in the first, second, and third study periods in a liver transplant patient. A secondary peak, seen in the third kinetic study, is indicative of enterohepatic recirculation (EHR).

Diferencias  
INTERINDIVIDUALES

Diferencias  
INTRAINDIVIDUALES

**UTILIZANDO UNA MISMA  
MARCA DE MMF**



# BIOEQUIVALENCIA DE LAS DISTINTAS FORMAS ORALES DE CELLCEPT



CellCept 250mg capsules - the formulation of the finished product consists of MMF granules filled into hard gelatine capsules in PVC blisters with push-through foil lidding. Excipients and pack sizes are defined in the SPC, sections 6.1 and 6.5 respectively.



CellCept 500mg tablets - are presented in white opaque PVC blisters with push-through foil lidding. Excipients and pack sizes are defined in the SPC, sections 6.1 and 6.5 respectively.

The studies in healthy volunteers to assess bioavailability followed standard practice and were randomised with an appropriate washout.

## Bioequivalence

In comparison with CellCept capsules, tablets provide a concentration-time profile that is characterised by a bioequivalent AUC and a slightly reduced  $C_{max}$ . However there is no evidence to suggest that the lower  $C_{max}$  of the tablet can affect the efficacy. Therefore, the tablet formulation was considered to be an acceptable alternative pharmaceutical form.



# PRINCIPIOS ACTIVOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

## MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

**17420** *ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

### ANEXO I

#### Principios activos de estrecho margen terapéutico

Acenocumarol.  
Carbamazepina.  
Ciclosporina.  
Digoxina.  
Metildigoxina.  
Fenitoína.  
Litio.  
Teofilina.  
Warfarina.  
Levotiroxina.

Incluir el principio activo «Tacrólimus» en el anexo I «Principios activos de estrecho margen terapéutico» de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posibilidad de sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.



# Diferencias Farmacocinéticas entre MMF y CsA

**Maintaining the CsA AUC<sub>0-4</sub> between 4400 and 5500 µg.h/L delivered the lowest risk of rejection and minimised risk of adverse effects**

Target concentrations (HPLC)                      MPA AUC  
30 to 60 mg·h/L in the first 30 d after transplantation

**Mientras que el valor máximo del AUC para CsA es un 25% superior al valor mínimo, en el caso del MMF es un 100%**

## **Ciclosporina A**

### **Trasplante de órganos**

Inicialmente, se administrará una dosis de 10-15 mg/kg/día administrada en dos dosis, durante las 12 horas antes del trasplante. Esta dosis se mantiene durante 1-2 semanas después de la operación y posteriormente se reduce de forma gradual en función de los niveles sanguíneos hasta llegar a una

### **Micofenolato de mofetilo**

Adultos: el inicio de la administración de CellCept por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

**Mientras que CsA es un fármaco con estrecho margen terapéutico, no puede decirse que MMF también lo sea**



## Aspectos económicos de las prescripción de Medicamentos Genéricos

**Artículo 4.** *Modificación de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, queda modificada en los siguientes términos:

Uno. Se modifica el artículo 85, que tendrá la siguiente redacción:

«Artículo 85. *Prescripción de medicamentos y productos sanitarios.*

1. La prescripción de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud se efectuará en la forma más apropiada para el beneficio de los pacientes, a la vez que se protege la sostenibilidad del sistema.

2. En el Sistema Nacional de Salud, las prescripciones de medicamentos incluidos en el sistema de precios de referencia o de agrupaciones homogéneas no incluidas en el mismo se efectuarán de acuerdo con el siguiente esquema:

a) Para procesos agudos, la prescripción se hará, de forma general, por principio activo.

b) Para los procesos crónicos, la primera prescripción, correspondiente a la instauración del primer tratamiento, se hará, de forma general, por principio activo.

c) Para los procesos crónicos cuya prescripción se corresponda con la continuidad de tratamiento, podrá realizarse por denominación comercial, siempre y cuando ésta se encuentre incluida en el sistema de precios de referencia o sea la de menor precio dentro de su agrupación homogénea.

3. No obstante, la prescripción por denominación comercial de medicamentos será posible siempre y cuando se respete el principio de mayor eficiencia para el sistema y en el caso de los medicamentos considerados como no sustituibles.

4. Cuando la prescripción se realice por principio activo, el farmacéutico dispensará el medicamento de menor precio de su agrupación homogénea y, en el caso de igualdad, el medicamento genérico o el medicamento biosimilar correspondiente.



## I. DISPOSICIONES GENERALES

### MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

**7472** Orden SSI/1225/2014, de 10 de julio, por la que se procede a la actualización del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.

Nombre Presentación	PVL Referencia	PVP IVA Referencia
ADOPORT 1 mg CAPSULAS DURAS, 60 cápsulas	46,08	71,93
ADOPORT 5 mg CAPSULAS DURAS, 30 cápsulas	115,20	167,55
TACNI 0,5 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	11,52	17,98
TACROLIMUS ACCORD 0.5 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	11,52	17,98
TACROLIMUS ACCORD 0.5 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	23,04	35,97
TACROLIMUS ACCORD 1 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	23,04	35,97
TACROLIMUS ACCORD 1 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	46,08	71,93
TACNI 1 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	23,04	35,97
TACNI 1 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	46,08	71,93
TARTRIME 0,5 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	11,52	17,98
TARTRIME 1 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	23,04	35,97
TARTRIME 1 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	46,08	71,93
TARTRIME 5 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	115,20	167,55
TACROLIMUS STADA 0,5 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	11,52	17,98
TACROLIMUS STADA 1 mg cápsulas duras, 60 cápsulas	46,08	71,93
TACNI 5 mg cápsulas duras, 30 cápsulas	115,20	167,55
TACROLIMUS MYLAN 5 MG CAPSULAS DURAS, 30 capsulas	115,20	167,55
TACROLIMUS MYLAN 0,5 MG CAPSULAS DURAS, 30 capsulas	11,52	17,98
TACROLIMUS MYLAN 1 MG CAPSULAS DURAS, 30 capsulas	23,04	35,97
TACROLIMUS MYLAN 1 MG CAPSULAS DURAS, 60 capsulas	46,08	71,93
PROGRAF 1MG 30 CAPSULAS	23,04	35,97
PROGRAF 5 mg CAPSULAS DURAS, 30x1 capsulas (unidosis)	115,20	167,55
PROGRAF 1 mg CAPSULAS DURAS, 60x1 capsulas (unidosis)	46,08	71,93
PROGRAF 0,5MG 30 CAPSULAS	11,52	17,98



# CONCLUSIONES

- La normativa que garantiza la calidad de los medicamentos en Europa (y por lo tanto, en España) es muy exigente
- Para ser autorizados, los medicamentos Genéricos deben demostrar los mismos niveles de calidad que el resto de medicamentos y, además, deben demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia
- La demostración de bioequivalencia se lleva a cabo mediante EECC de farmacocinética, en voluntarios sanos, con criterios de equivalencia de biodisponibilidad, que aseguran un comportamiento comparable, en términos de Eficacia y Seguridad.
- La política sanitaria de medicamentos Genéricos está muy extendida en los países de nuestro entorno, y contribuye a mejorar la Eficiencia del Sistema Sanitario



# RESUMEN FINAL

- **¿Quién avala la eficacia del genérico?**

Al igual que con cualquier otro medicamento, es la Agencia Española del Medicamento la que autoriza un medicamento genérico. Para ello, éste debe demostrar que es bioequivalente con el fármaco original.

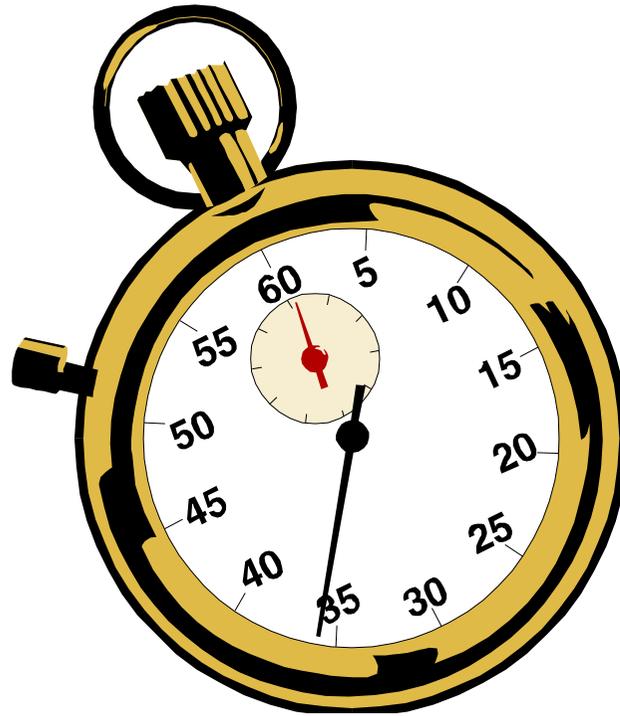
- **¿Qué nivel de exigencia tiene la normativa sobre medicamentos en España?**

La misma que en toda Europa. De hecho, los medicamentos fabricados en España pueden venderse en cualquier país de la UE, y viceversa.

- **¿La calidad de los genéricos es igual a la de sus originales?**

Sí, ya que los medicamentos genéricos se someten a los mismos controles que el resto de los medicamentos.





Muchas  
gracias!

