

Pruebas de bioequivalencia a medicamentos en México

Clave: CIN2018A10063

Escuela: Colegio Anglo Mexicano de Coyoacán

Autor: Sandoval Estrada Regina

Asesor: Zepeda Domínguez Luis David

Área: Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud

Disciplina: Ciencias de la Salud Medicina

Tipo de investigación: Documental

Ciudad de México.

Febrero del 2018.

Resumen

Las pruebas de bioequivalencia que se aplican a medicamentos en México, permiten garantizar su efectividad terapéutica. Los medicamentos que las aprueban reciben el nombre de medicamentos genéricos intercambiables o GI, y son autorizados por la Secretaría de Salud para su uso y comercialización. Un medicamento genérico intercambiable es aquel que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros. El costo de este tipo de medicamentos es menor que el de sus contrapartidas originales puesto que no tienen que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que ha sido bien establecida por el innovador y por el uso continuo en la práctica clínica. Es importante no confundir los medicamentos GI con los de primer nivel o los similares, ya que estos últimos aunque son más baratos no han probado su eficacia terapéutica, porque en ellos no se realizan las pruebas de bioequivalencia.

Summary

The bioequivalence tests that are applied to medicines in Mexico allow to guarantee their therapeutic effectiveness. The medicines that approve them receive the name of generic interchangeable medicines or GI, and are authorized by the Secretary of Health for their use and commercialization. An exchangeable generic drug is one that contains an active ingredient already known and previously developed and invented by others. The cost of this type of medication is lower than that of its original counterparts since they do not have to prove their efficacy and safety in long and expensive clinical trials, given that it has been well established by the innovator and by the continuous use in clinical practice. . It is important not to confuse the GI drugs with first level or similar ones, since the latter although they are cheaper have not proven their therapeutic efficacy, because they do not perform the bioequivalence tests.

Índice temático

Planteamiento del problema.....1
Objetivo.....1
Hipótesis.....1
Antecedentes y justificación.....1
Marco teórico.....2
Metodología..... 10
Resultados..... 10
Conclusiones.....11

Pruebas de bioequivalencia a medicamentos en México

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

¿Las pruebas de bioequivalencia que se aplican a los medicamentos en México, garantizan su efectividad terapéutica?

Objetivo

Conocer las pruebas de bioequivalencia que se realizan a los medicamentos en México para garantizar su efectividad terapéutica.

FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

Hipótesis

Si las pruebas de bioequivalencia que se aplican a los medicamentos en México cumplen con las normas internacionales y la norma oficial mexicana, entonces los medicamentos que las aprueban son tan eficaces terapéuticamente como los medicamentos de patente.

Antecedentes y justificación

Las pruebas de bioequivalencia que se aplican a medicamentos en México permiten garantizar su efectividad terapéutica. Los medicamentos que las aprueban reciben el nombre de medicamentos genéricos intercambiables o GI y son autorizados por la Secretaría de Salud para su uso y comercialización. Un medicamento GI es aquel que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros por lo que su costo es menor. Es importante no confundir los medicamentos GI con los de primer nivel o los similares, ya que estos últimos aunque son más baratos no han probado su eficacia terapéutica porque en ellos no se realizan las pruebas de bioequivalencia.

Marco teórico

Gracias a la innovación y al desarrollo tecnológico en los medicamentos, se ha observado en 15 años en 52 países, incluido México, un incremento de 40% en promedio de la esperanza de vida.

De acuerdo con un estudio de la Secretaría de Economía sobre la industria farmacéutica, los fármacos por su prescripción médica se clasifican en controlados y de libre acceso. Los primeros, necesitan ser recetados por un médico y por lo regular se emplean para tratar enfermedades mayores, mientras que los de libre acceso, son medicamentos autorizados para su venta sin receta, en general son aquellos destinados a la prevención o tratamiento de enfermedades menores. En tanto que por su derecho de explotación se dividen en patentes y genéricos.

Los medicamentos de patente son aquellos que surgen de una investigación profunda que realiza un laboratorio con la intención de sanar un padecimiento específico, por este descubrimiento se le otorga la patente, la cual tiene un determinado período de duración, es decir, el inventor tiene la exclusividad de producción de dicho medicamento en el mercado, a fin de recuperar su inversión. Cuando esta patente se termina, cualquier laboratorio puede producir el medicamento, surgiendo así los genéricos.

Se consideran genéricos, a todos los medicamentos que pueden ser utilizados en lugar de los originales, pues han pasado previamente por una serie de pruebas que demuestran que su comportamiento respecto al de patente es idéntico en cuanto a tiempo de acción, potencia, eficacia y seguridad, con lo cual garantiza que contengan la misma sustancia activa, pureza, tamaño de partícula y mismo efecto que el original.

¿Por qué los medicamentos de patente tienen precios más elevados que los genéricos?, la explicación radica primordialmente en que el trabajo de investigación implica grandes inversiones de dinero, pues el precio de este medicamento incluye además del costo de producción, todo el gasto realizado en el trabajo de investigación, desde el desarrollo de la nueva molécula hasta los estudios que garantizan su eficacia.

El incremento en los costos de los medicamentos se ha convertido en un aspecto trascendente en la política sanitaria en muchos países, comprometiendo los presupuestos de pacientes particulares, de las aseguradoras proveedoras de medicamentos e incluso de los propios sistemas nacionales de salud. Uno de los mecanismos potencialmente capaces de limitar el gasto farmacéutico es la convivencia en el mercado farmacéutico de medicamentos originales o innovadores, protegidos o no por patente, con otros medicamentos llamados genéricos intercambiables, que suelen tener un menor costo que el de los originales durante el periodo de protección de patente o de exclusividad en el mercado (que es de 20 años). Muchos proveedores de medicamentos han favorecido la presencia en el mercado de medicamentos genéricos intercambiables con el objetivo de abaratar costos sustituyendo a los medicamentos originales, habitualmente más caros, incluso hasta el punto de que en algunos países como México, los sistemas públicos de salud (Secretaría de Salud, IMSS, ISSSTE) han implementado diferentes mecanismos, como la sustitución por genéricos intercambiables, en orden a controlar la creciente factura del gasto farmacéutico.

El Consejo de Salubridad General de la Secretaría de Salud, publicó el acuerdo mediante el que obliga al Sector Salud a adquirir únicamente medicamentos genéricos intercambiables.

Un medicamento genérico intercambiable es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros. El costo de este tipo de productos debe ser menor que el de sus contrapartidas originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla, puesto que no tiene que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que ha sido bien establecida por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica.

Sin embargo, estos medicamentos genéricos intercambiables son equivalentes farmacéuticos con la marca registrada original en términos de ingredientes activos, pero

pueden diferir en otros componentes como los saborizantes, estabilizadores, y demás excipientes, además del proceso de fabricación.

Según la OMS, un medicamento genérico intercambiable es aquel vendido bajo la denominación del principio activo que incorpora, siendo lo suficientemente bioequivalente a la marca original, es decir, igual en composición y forma farmacéutica y con muy parecida biodisponibilidad que la original.

Puede reconocerse porque en el envase del medicamento en lugar de un nombre comercial, figura el nombre de la sustancia de la que esta hecho o principio activo. El medicamento genérico intercambiable sólo presenta el símbolo GI y no puede recibir un nombre comercial.

La demostración de bioequivalencia de los medicamentos genéricos intercambiables es de gran importancia porque, teóricamente, cualquier medicamento genérico intercambiable debe ser bioequivalente con su contraparte registrada y por tanto podría ser intercambiado.

La Unión Europea (UE) ha establecido que un producto farmacéutico genérico es un producto medicinal que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancia activa, la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y cuya bioequivalencia haya sido demostrada por estudios de biodisponibilidad adecuados.

En esta definición se asume que, en un mismo sujeto, un curso temporal de concentraciones plasmáticas similares resultarán en concentraciones esencialmente iguales en el lugar de acción y por tanto, un efecto básicamente igual.

En muchos países el propósito fundamental de las agencias regulatorias es garantizar una regulación sobre fabricación y distribución de productos farmacéuticos para uso humano que permita la salvaguarda de la salud pública. En estos países el proceso de autorización de los productos genéricos intercambiables está claramente establecido y descansa en la demostración de la bioequivalencia, definida como ausencia de diferencias significativas en la biodisponibilidad del ingrediente activo en el lugar de acción del fármaco.

Cada día en México la utilización de medicamentos genéricos intercambiables va aumentando, según datos de la OMS, el total de los medicamentos que se comercializan, son actualmente, 45% genéricos y el 55% restante son de patente.

Con la finalidad de proporcionar a la población mexicana una oferta de medicinas de calidad comprobable a menor precio, la Secretaría de Salud, por medio del Programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables (GI), cuenta ya con un catálogo de más de mil 600 medicinas del cuadro básico consideradas como genéricos intercambiables. En promedio, los GI representan un ahorro de 57 por ciento debido a que no cubren los gastos de investigación ni de publicidad que pagan los fármacos innovadores o de patente.

Con la publicación, en 1998, de la Norma Oficial Mexicana (aunque los convenios datan de 1993), quedaron establecidos en nuestro país los principios de las pruebas de intercambiabilidad, que son el requisito indispensable para determinar a un producto farmacéutico como GI.

En el mercado farmacéutico mexicano, existen además de los medicamentos de patente y los GI, medicamentos similares y los conocidos como de primer nivel.

Los que garantizan su efectividad son los de patente y los GI.

Los medicamentos similares y los de primer nivel son más baratos inclusive que los GI ya que no han sido aprobados porque en ellos no se realizan las pruebas de bioequivalencia, se manejan con un nombre comercial y no cuentan en el empaque con las iniciales GI, esto quiere decir que no han demostrado su efectividad ante la Secretaría de Salud, por lo que su uso es responsabilidad del que los compra y los consume.

Una vez admitida la necesidad de demostrar la equivalencia como un aspecto relevante que permita establecer la relación entre el producto genérico intercambiable y el innovador que demostró eficacia y seguridad, se convierte en trascendente la forma de establecer esta equivalencia.

Los estudios de bioequivalencia se utilizan como herramienta para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento de referencia, existiendo entonces la posibilidad de la intercambiabilidad de uno por otro. De esta forma, se evita la realización de nuevos ensayos clínicos, que resultan muy complejos y costosos de llevar a cabo.

Con el propósito de que un medicamento obtenga el certificado GI, la SSA obliga al laboratorio fabricante a someterlo a los estudios necesarios para comprobar que puede ser utilizado en lugar del fármaco innovador, de marca o patente.

Se trata de estudios que realizan Terceros Autorizados, es decir, unidades de farmacología clínica, empresas especializadas o instituciones avaladas y autorizadas por la Secretaría de Salud, quienes cuentan con la infraestructura tecnológica necesaria para llevar a cabo los exámenes (entre ellos la UNAM y la UAG).

Estos estudios se basan en el principio de que en una misma persona, si un mismo principio activo contenido en dos medicamentos similares –el equivalente genérico y el de referencia-, se absorbe en la misma cantidad y velocidad en sangre, se hallará en el lugar donde ejerce la acción en una concentración similar ejerciendo entonces un efecto terapéutico también similar.

“El procedimiento implica dos fases: en la primera, las personas ingieren el fármaco de marca (innovador o de patente), mientras que en la segunda toman el producto que pretende ser intercambiable.

Después de la administración oral del fármaco, se realizan extracciones de sangre a distintos tiempos (según la semivida de eliminación del fármaco) y se determinan las concentraciones del principio activo en sangre.

Se entiende por biodisponibilidad la cantidad y la velocidad en que un principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y queda disponible en el lugar de acción. Se asume que las concentraciones del fármaco en sangre son representativas de las concentraciones del fármaco en el lugar donde ejerce la acción.

Durante el estudio se controlan en todo momento las constantes vitales de las

personas y se evalúa la posible aparición de efectos indeseados.

La determinación de las concentraciones en sangre permite calcular los parámetros cinéticos de biodisponibilidad que nos van a permitir determinar la bioequivalencia entre el fármaco genérico y el de referencia.

Posteriormente con ayuda de programas estadísticos computarizados se determina si los productos son bioequivalentes o no, es decir, si el que se sometió a estudio se comporta (o no) como el innovador en el organismo humano.

Las condiciones en las que se realiza el estudio deben estar debidamente estandarizadas para todas las personas, con el fin de minimizar las variaciones debidas a otros factores distintos de la toma de los medicamentos que se comparan. De este modo, se controla que la administración de los fármacos se realiza en ayunas de por lo menos la noche anterior para alimentos, que el volumen de agua ingerido con el fármaco es el mismo siempre (unos 100-240 ml) y se controlan las condiciones de alimentos, bebida, ejercicio, postura y la no toma de otros medicamentos.

En México, empresas dedicadas a la investigación reclutan a personas de entre 18 y 55 años, quienes han encontrado en este tipo de proyectos una oportunidad para obtener dinero las cuales sirven como conejillos de Indias (voluntarios) para experimentos en protocolos de bioequivalencia que realizan farmacéuticas con el fin de probar medicamentos, de acuerdo con los protocolos que marca la secretaria de Salud y supervisados por la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Las personas que participan en dichas pruebas son rigurosamente examinadas y sometidas a estudios de laboratorio como son biometría hemática completa, química sanguínea de 27 elementos y examen general de orina gratis, donde se determina que no padecen ninguna enfermedad.

Los voluntarios que participan firman un consentimiento de que están informados de la prueba a la que se someterán, donde está especificado el producto que se va a estudiar

y los posibles efectos secundarios. Antes de las pruebas los voluntarios no pueden beber, fumar, consumir carnes rojas y refrescos.

Por estudio de bioequivalencia el voluntario recibe un pago que va de 2,500.00 a 3,500.00 y debe estar en contacto con la empresa para reportar si tuvo alguna reacción secundaria a partir de la ingesta del medicamento.

Los laboratorios que realizan estas pruebas actúan autorizados para pruebas de intercambiabilidad de bioequivalencia de medicamentos de consumo humano y aprobado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Cofepris, Tienen la capacidad de Dictaminar cuando un producto es equivalente al de patente, por lo tanto el laboratorio lo podrá vender en el mercado como un genérico”.

La Secretaría de Salud maneja y controla un padrón de voluntarios. Los bloquea, y después de dos meses los libera. Cada voluntario deberá esperar un intervalo de dos meses para participar en el siguiente estudio y ser liberado de la lista.

A continuación se resumen los pasos que se siguen al realizar una prueba de bioequivalencia:

- 1.- Requisitos de los voluntarios: personas de 18 a 55 años completamente sanas, no tener sobrepeso u obesidad, no ser fumador ni bebedor.
- 2.- Se firma un consentimiento aceptando la prueba con el fármaco que se va a estudiar y los posibles efectos secundarios.
- 3.- Se realiza un examen médico y estudios de laboratorio obligatorios que incluyen biometría hemática completa, química sanguínea de 27 elementos y examen general de orina. Los estudios de laboratorio tienen vigencia por tres meses, al cabo de ese tiempo, para participar nuevamente en un estudio son necesarios nuevos exámenes.
- 4.- Se administran dos medicamentos, el de patente y el que se va a probar. Se extraen muestras de sangre a diferentes tiempos para medir la biodisponibilidad del medicamento.

5.- Dos días después de terminado el protocolo, el voluntario debe acudir a una revisión médica para que se asegure que no hubo efectos secundarios.

6.- El voluntario recibe su paga por haber participado.

7.- Los datos de las personas ingresan a una base de datos y automáticamente se bloquea durante dos meses, lo que evita que participe en más de una prueba simultánea.

La COFEPRIS recomienda participar sólo dos veces año en las pruebas de bioequivalencia.

En México sólo existen 24 unidades clínicas y laboratorios autorizados para hacer estudios de bioequivalencia.

Hay cerca de 10,000 medicamentos en espera para ser estudiados.

Se tiene un padrón de 21,605 voluntarios (2014).

Se aceptan como bioequivalentes dos especialidades con la misma composición cualitativa y cuantitativa, cuyas diferencias en los parámetros farmacocinéticos exigidos se encuentren: entre un $\pm 20\%$.

Dos medicamentos pueden contener la misma concentración en principio activo y no ser bioequivalentes. Hay algunos factores que pueden influir en la no bioequivalencia de un medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia.

Cuando los medicamentos genéricos son soluciones acuosas de administración parenteral intravenosa en la que el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, por no existir el fenómeno de la absorción, ya que todo el principio activo del medicamento alcanza directamente el torrente circulatorio y, por ello, su biodisponibilidad es del 100%, no es necesaria la realización de un estudio de bioequivalencia.

En las demás vías de administración parenteral, intramuscular o subcutánea, tampoco se requieren estudios de bioequivalencia si el medicamento genérico es el mismo tipo

de solución (acuosa u oleosa) y contiene la misma concentración de principio activo y excipientes comparables que el medicamento de referencia.

Si el medicamento genérico es una solución acuosa oral en la que el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, no es necesaria la realización de un estudio de bioequivalencia siempre que los excipientes que contenga no afecten al tránsito gastrointestinal, la absorción o la estabilidad del principio activo.

Cuando el medicamento genérico es un gas no se requiere la realización de un estudio de bioequivalencia.

En el caso de los medicamentos cuyo efecto es ejercido a nivel local, es decir, sin absorción sistémica, como productos de administración dérmica, nasal, vaginal, colirios, etc., se deben realizar estudios farmacodinámicos o estudios clínicos comparativos para demostrar la bioequivalencia con el producto de referencia muy complejos y costosos de llevar a cabo, mientras se recurre a los estudios de bioequivalencia mucho más asequibles.

Metodología

Se hizo una investigación documental referida a la pruebas de bioequivalencia que se realizan en México para la autorización de venta y uso de los medicamentos genéricos intercambiables. También se investigó sobre los medicamentos similares y de primer nivel, para marcar sus diferencias con los de patente. Una vez obtenida la información se analizó para obtener resultados y conclusiones.

Resultados

Al analizar la información recabada, se demuestra que un medicamento genérico intercambiable (GI), es tan efectivo terapéuticamente como uno de patente, con la ventaja que es hasta un 57% mas barato. Lo anterior se debe a que es sometido a pruebas de bioequivalencia avaladas por la Secretaria de Salud en donde demuestran su efectividad terapéutica. En cuanto al precio más bajo es porque ya no tienen que hacer el gasto en investigación.

Se cumple el objetivo y se aprueba la hipótesis.

Conclusiones

Las pruebas de bioequivalencia que se realizan a los medicamentos en México, permiten comprobar su efectividad terapéutica, con el beneficio del ahorro en su precio. Los medicamentos que las aprueban se conocen como genéricos intercambiables o GI.

Es importante no confundir los medicamentos GI con los de primer nivel o los similares, ya que estos últimos aunque son más baratos no han probado su efectividad terapéutica porque en ellos no se realizan las pruebas de bioequivalencia y queda bajo responsabilidad del comprador su uso.

APARATO CRÍTICO

Bibliografía

- 1.- Cofepris. (2016). Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos. Febrero 2017, de Cofepris Sitio web: www.cofris.gob.mx/AS/Documents/.../CritTiprueba.pdf
- 2.- Perez, C. (2014). Prestan su cuerpo a pruebas de genéricos. El Universal, 1.
- 3.- Betancourt, P. (2017). Los riesgos y beneficios de ser conejillo de indias.. Milenio, 4.
- 4.- Procurdura Federal del Consumidor. (2016, marzo 11). Medicamentos genéricos y patente ¿Cuánto cuesta?. Profeco, 216, 18 a 22
- 5.- Luna, A. (2015). Patentes de invención. Patentes farmacéuticas, protección de datos clínicos y otros datos de interes para la industria farmacéutica en México.. Febrero 2018, de Instituto de investigaciones jurídicas de la UNAM Sitio web: <https://archivos.juridicas.unam.mx/www/bjv/libros/7/3367/19.pdf>

Fuentes electrónicas

- 1.- En genérico. (2015). Estudio de bioequivalencia. Febrero 2017, de En genérico Sitio web: www.engenerico.com/aprendiendo-sobre-medicamentos-genericos-ii-que-son-los-estudios-de-bioequivalencia.html/
- 2.- Flores, L. (1998). Criterios y requisitos para realizar pruebas de bioequivalencia. Febrero 2017, de Secretaria de Salud Sitio web: www.salud.gob.mx/unidades/177ssa18.html
- 3.- Gobierno México. (2010). Guía de estudios de intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Febrero 2017, de Gob. Mx Sitio web: www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_básico/.../guia_parches_transdermicos.pdf