

I Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments



Conceptos de bioequivalencia. Requerimientos legales y controles de calidad de los medicamentos genéricos

Dr. Antonio Blázquez

**Subdirección Gral Medicamentos Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

Barcelona, 1 de desembre de 2006

Publicación de la utilidad
terapéutica de una molécula
1987 Atorvastatina

20–25 años

Periodo de exclusividad por PATENTE

Desarrollo clínico

Autorización 1997

Periodo de exclusividad

10 años

¿ y después?

¿Deberíamos solicitar datos clínicos, que ya conocemos, a los laboratorios que legítimamente quieren fabricar y comercializar ese medicamento?

NO

...la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud... (RD 223/2004)

¿ Que es un genérico?

El concepto de GENERICO se introduce por primera vez legalmente en España mediante la modificación de la LEY 25/1990, de 20 de diciembre 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 de 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 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. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

Condiciones que debían reunir las Especialidades Farmacéuticas genéricas para ser autorizadas

- Que el principio activo no esté incluido en posibles listas que determine el M.S.C. o en la que incluye la Orden de 28 de mayo de 1986.
- Medicamentos sometidos a especial control médico por la OM de 13/5/1985 (Derivados de Vit. A, excepto por vía tópica, Ácido, acetohidroxámico, Talidomida, Felbamato y clozapina).
- Medicamentos de estrecho margen terapéutico sometidos a monitorización de sus niveles plasmáticos

AUTORIZACIÓN DE UN GENÉRICO

Por la AEMPS o por la comisión Europea.

Frecuentemente por MRP o DC (involucra a muchos estados).

Rigurosa.

CODEM Genéricos – BA

Octubre 2006

38 formulaciones estudiadas – 20 No conformes

11 alegaciones – 8 No conformes definitivos

GARANTIAS DE CALIDAD

¿Diferentes excipientes?

Frecuentemente si, la formulación de referencia es desconocida y suele patentarse.

Pero de calidad contrastada, los excipientes empleados son sobradamente conocidos y cumplen con las normativas europeas al respecto.

¿Diferente calidad en el principio activo?

No, ya que cumple la normativa europea.
Frecuentemente la monografía de PH Europea la elabora
un fabricante que no descubrió la molécula.

¿Diferentes impurezas o en diferentes cantidades?

Podría ser, pero en todo caso acorde a la guía
ICH de impurezas que garantiza que el producto
es seguro.

Otras confusiones habituales sobre la calidad...

... los comprimidos de 200 mg de carbamazepina genérica pertenecientes a diferentes lotes del producto, que deberían contener entre 92 y 108% de la cantidad nominal del fármaco, pueden tener tan poco como 184 mg o tanto como 216 mg de CBZ en un solo comprimido de 200 mg y estar, sin embargo, dentro de los límites legalmente permitidos...

O en otro artículo

“...contengan por legislación un 20% menos de principio activo”

El día de cordoba 17/07/06, declaraciones del presidente del colegio de médicos

LA CANTIDAD NOMINAL DE PRINCIPIO ACTIVO ES LA MISMA

y más “problemas”...

... la proliferación de laboratorios que comercializan productos genéricos (en muchos casos desconocidos) y la diversidad inicial en el precio que presentan respecto al producto correspondiente de marca, y – lo que es más llamativo entre ellos mismos, son datos que hacen dudar al profesional sobre su verdadera igualdad ...

¿?

. El precio disminuye ya que:

- No hay la misma inversión en investigación
- No hay la misma inversión en promoción
- Competencia entre proveedores o entre laboratorios

¿ Cómo un mismo laboratorio puede
comercializar un principio activo como un
producto de marca y a la vez como
genérico?

Estrategia comercial

¿Son las instalaciones de los laboratorios de genéricos menos fiables?

Evidentemente no lo son, necesitan ser autorizados por la AEMPS para la fabricación de esa forma farmacéutica, se someten a los servicios de inspección GMP de las comunidades autónomas.

El “nivel” exigido es exactamente el mismo que al fabricante de un medicamento innovador.

India: Big Pharma's New Promised Land?

Drugmakers are heeding the siren call of its well-trained, cheap chemists

For years, software companies have known that they can slash costs by hiring eager, smart, and inexpensive programmers and engineers in India. Following in software's footsteps, corporations providing telephone support and back-office services soon saw the virtues of India's well-trained workforce as well. Now, Big Pharma is discovering the same benefits, as multinationals such as **Pfizer (PFE)**, **GlaxoSmithKline (GSK)**, **Bristol-Myers Squibb (BMJ)**, and **Novartis (NVS)** tap India's research and manufacturing prowess to cut costs and speed development of new pharmaceuticals.

....

A host of players are entering the outsourcing game. **Hyderabad-based Divi's Laboratories does custom chemical synthesis for Merck, Abbott Laboratories, and Glaxo** and makes generic anti-inflammatory and anti-arthritic formulas for other firms. Bulk drugmaker Matrix Laboratories has seen its outsourcing business grow fivefold, to \$10 million, in one year. **In Bangalore, Biocon has 300 scientists doing contract research**, up from just 25 in 2000, after sealing deals with Pfizer, AstraZeneca, and Bristol-Myers Squibb.

.....

Similarly, **Novartis has hired Hyderabad-based Dr. Reddy's to research a diabetes molecule despite an ongoing lawsuit over a generic version of Novartis' antifungal cream Lamisil. AstraZeneca, meanwhile, has established a \$10 million R&D facility in Bangalore** that will focus on developing cures for tuberculosis. While expansion in India represents just a fraction of these companies' global business, the share is growing fast as India becomes competitive in yet another knowledge industry.

¿Hay tantos genéricos diferentes?

20 mg de omeprazol 63 medicamentos



8 fabricantes – 13 formulaciones

GARANTIAS DE IDENTIFICACIÓN

Nombres más difíciles de pronunciar o recordar

Stilnox → ZOLPIDEM



...es más difícil identificar al proveedor o fabricante...

ZOLPIDEM BEXAL, ZOLPIDEM CINFA,
ZOLPIDEM LACER, etc

GARANTIAS DE INFORMACIÓN

Misma FICHA TÉCNICA Y PROSPECTO que el innovador

Acondicionado – etiquetado según Real Decreto

Equiapariciencia o bioapariciencia

GARANTIAS DE SEGURIDAD Y EFICACIA

.... puede ocurrir que dos productos
sean bioequivalentes y produzcan efectos
clínicos diferentes....

Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos
en el tratamiento de la epilepsia. Rev Neurol 2005

NO

Eficacia y Seguridad: Equivalencia

Estudios de Farmacocinética

Mayoría de productos farmacéuticos

Estudios de Farmacodinámica

Aerosoles con dosis medidas, Salbutamol

Productos dermatológicos, Corticoesteroides

Estudios Clínicos

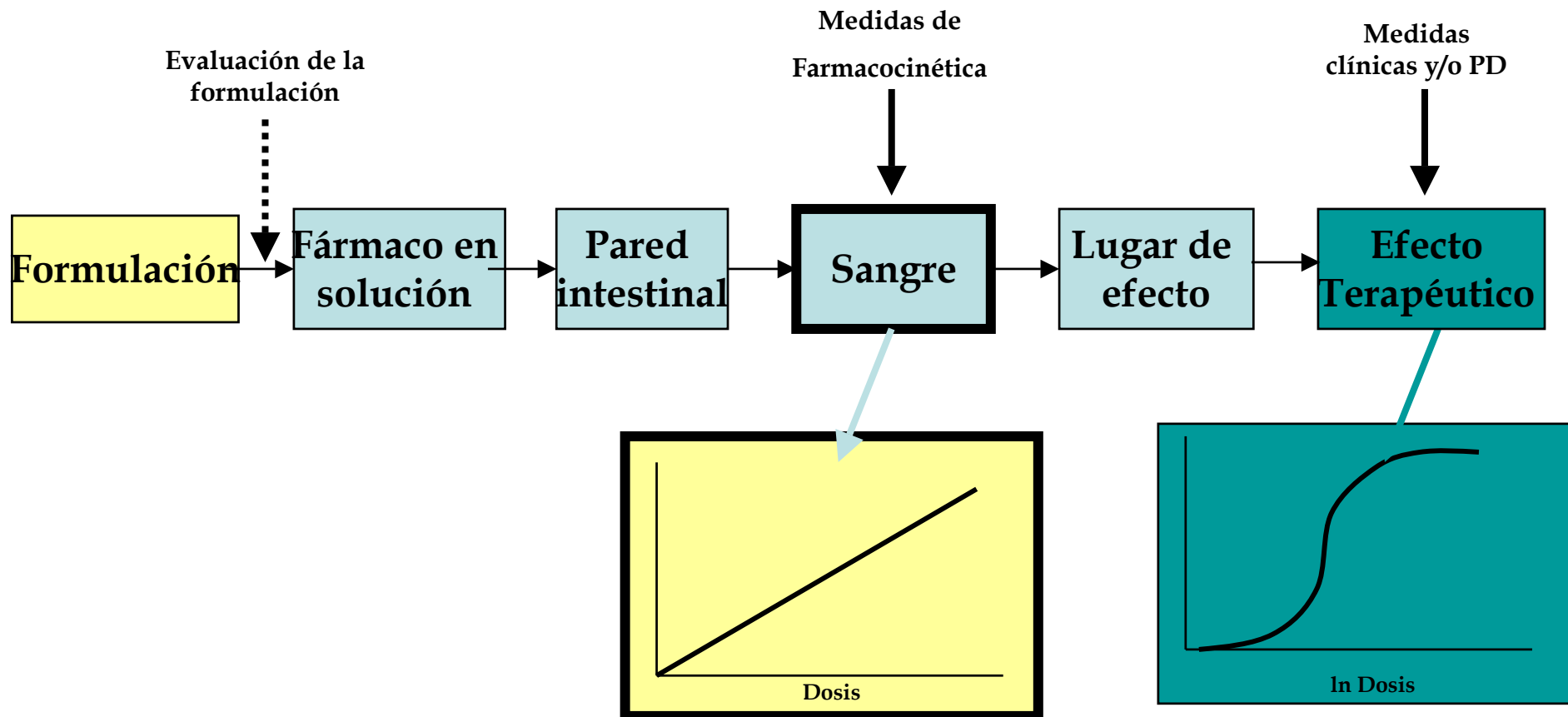
Anti-infeccioso (tópicos y anti-fungales vaginales)

Productos que no se absorben (Sucralfato, Mebendazol)

Estudios In-Vitro

Resinas de colestiramina

Estudios de Farmacocinética Mayoría de medicamentos



Otras aplicaciones de la BEQ mediante biodisponibilidad

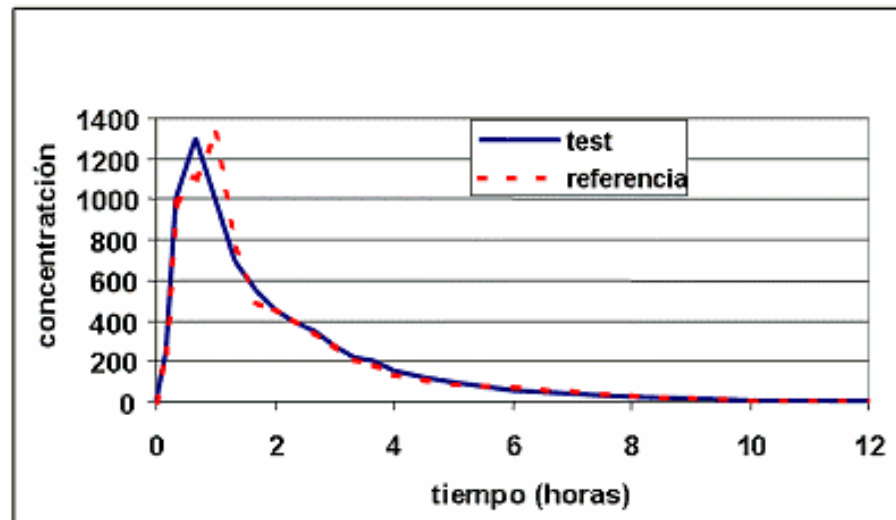
- Para cambios de formulación en mitad de la investigación (el propio innovador)
- Para nuevas formas farmacéuticas (de una misma marca)
- Para nuevas dosis (de una misma marca)

¿Cómo determinamos la “igualdad en concentraciones”?

Mediante parámetros farmacocinéticos.

AUC – Cantidad absorbida

Cmax – Cantidad y velocidad



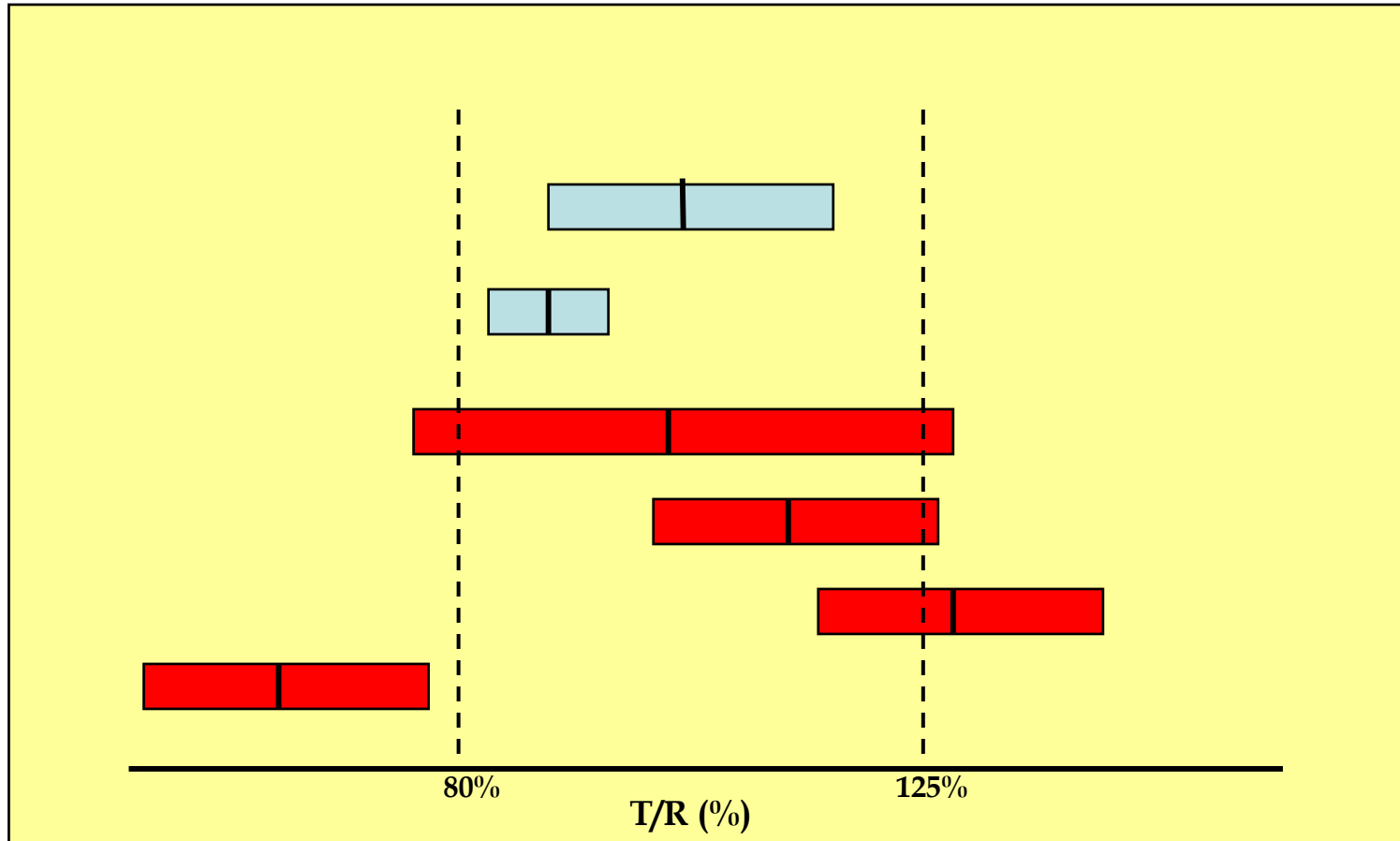
¿Cómo comparamos los parámetros?

1962: US–FDA requiere BE por primera vez,
AUC y Cmax de NF/FR $\pm 20\%$ en mayoría de
voluntarios

1977: 75/75–125: 75% de voluntarios entre 75–125%

1991: IC 90% deben quedar entre 80–125%

¿Entendemos el 80-125?



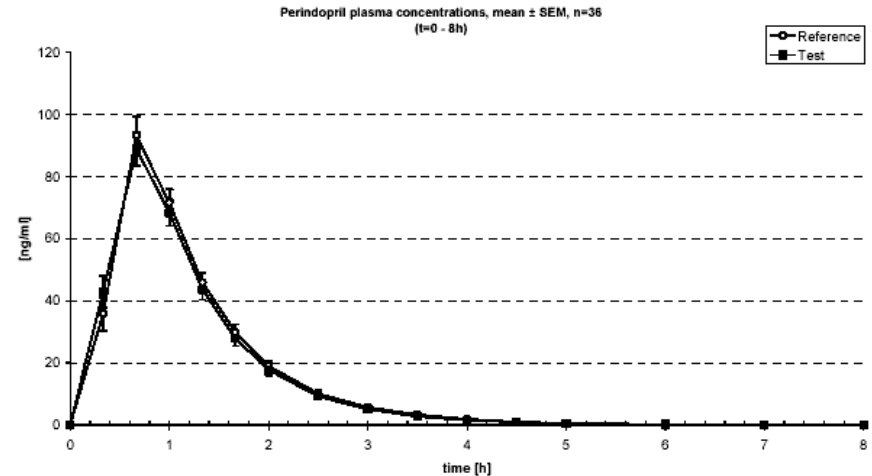
I Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Perindopril – key pharmacokinetic metrics

Arithmetic mean \pm standard deviation (CV%) (geometric mean); N = 36 subjects per treatment

	C_{max} [ng/ml]	AUC_{last} [ng*h/ml]	AUC_{inf} [ng*h/ml]	t_{max} [h]	t_{1/2} [h]
REF	96.4 \pm 34.9 (36) {90.8}	110 \pm 37.1 (34) {104}	111 \pm 37.1 (33) {105}	0.74 \pm 0.25 (33) {0.70}	0.87 \pm 0.49 (57) {0.77}
TEST	94.7 \pm 27.6 (29) {90.9}	106 \pm 32.3 (30) {102}	107 \pm 32.4 (30) {102}	0.69 \pm 0.20 (29) {0.66}	0.84 \pm 0.57 (68) 0.73
	Ratio of geometric means (Test/Ref.) [%]			Diff. of arith. means (Test - Ref.)	
Point est.	1.00	0.97	0.97	0.00 ***	N/A
90% CI	(92; 109)	(95; 101)	(94; 100)	(-0.17; 0.00)	N/A
p-value	0.986 *	0.172 *	0.163 *	0.440 **	N/A

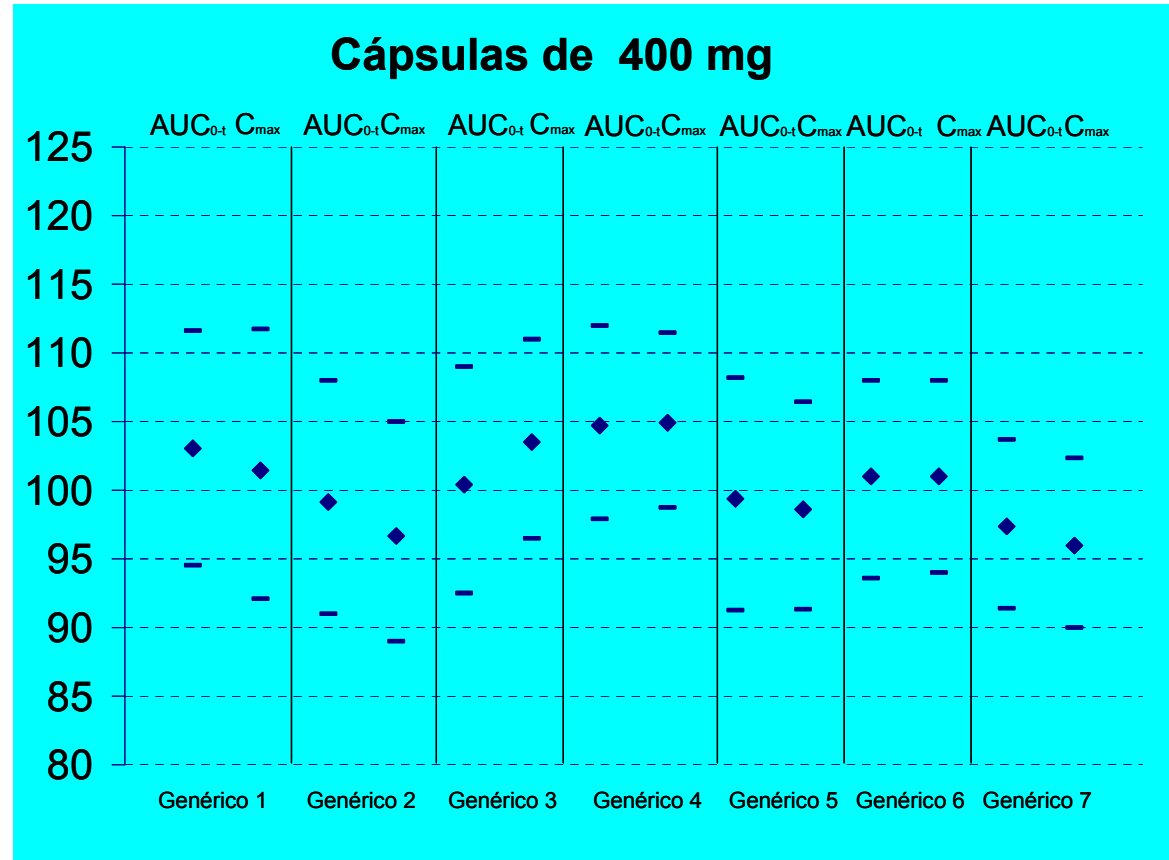
*: ANOVA, treatment main effect; **: Wilcoxon-Mann-Whitney test; *** based on Hodges-Lehmann estimator



Resultados farmacocinéticos de Aceclofenaco

	Test	Ref	T/R log(%)	IC 90% T/R
AUC _{0-t} (µg h/ml)	1.83±0.57	1.84±0.54	98.53	91.2-106.5
AUC _{0-∞} (µg h/ml)	1.90±0.53	1.91±0.54	98.93	91.3-107.2
C _{max} (µg/ml)	1.23±0.53	1.14±0.55	109.77	90.1-133.8
t _{max} (h) mediana	1.5 (0.5-4)	1.5 (0.5-5)		

GENERICOS DE GABAPENTINA



GENERICOS DE GABAPENTINA

		AUC 0-t						
		1	2	3	4	5	6	7
1			99-115	93-107	91-105	97-113	95-109	99-114
2	94-111		88-101	85-99	91-106	89-103	93-107	
3	92-107	92-106		91-105	98-112	96-109	94-107	
4	89-105	87-102	88-103		99-115	97-112	101-117	
5	94-110	92-108	93-109	97-115		91-105	95-109	
6	94-110	92-107	93-107	97-114	92-107		97-111	
7	98-114	95-111	90-103	101-118	96-112	97-112		
		C max						

...son intercambiables TAMBIEN entre ellos...

... las pruebas de biodisponibilidad se realizan por medio de estudios de dosis únicas, lo que difiere de la práctica clínica habitual, en donde las concentraciones séricas en equilibrio estable generalmente son más altas que las concentraciones alcanzadas después de dosis únicas en voluntarios sanos ...

Efectivamente pero



Los estudios en dosis única son más sensibles para detectar las diferencias en la velocidad de absorción que los estudios en estado estacionario. De manera que aunque en el estado estacionario las diferencias en velocidad de absorción no se reflejen en el perfil de concentraciones plasmáticas y, por tanto, tampoco se reflejen en la respuesta terapéutica, las entidades reguladoras son tan exigentes que requieren una velocidad de absorción equivalente en las condiciones más adversas

I Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

... en los estudios de dosis únicas, es imposible detectar los problemas que se asocian con la acumulación de metabolitos, como puede ocurrir durante el tratamiento prolongado y con las variaciones farmacocinéticas en poblaciones especiales (niños, ancianos), así como en pautas con politerapia ...



qué proceso fisiológico hace posible que se acumulen más los metabolitos en los medicamentos genéricos que en los innovadores si su velocidad y grado de absorción son equivalentes. O como es posible que la politerapia afecte de distinta manera a un genérico o a un innovador que son equivalentes. O porque motivo la variabilidad inter-individual o entre subgrupos de pacientes va a afectar a una comparación que se realiza dentro de un mismo paciente al que se le intercambia un producto.

Estudio de dosis única con comidas

En los productos de liberación modificada (ej, productos retard, gastroresistentes)

En aquellos en los que la ficha técnica dice que es necesaria la administración de comida para mejorar la absorción. (Itraconazol, Albendazol...)

Para evitar Aes (ej; Glimepirida)

Estudios a dosis múltiple

En los productos de liberación modificada (ej, productos retard, gastroresistentes), en adicción a los dosis única. Cinéticas dosis o tiempo dependiente.

Productos con alta variabilidad.

Medicamentos con concentraciones plasmáticas no medibles.

Estudios de Farmacodinámia

Tenemos dos aerosoles de formoterol con dispositivos diferentes de dos laboratorios diferentes, ¿Cómo pueden demostrarnos que son bioequivalentes?

¿Mediante ensayo clínico convencional?

AUC of FEV1 ...en Pacientes con asma moderado...

Treatment contrast						Estimated difference (L)	95 % CI
	LSM (SE)	N		LSM (SE)	N		
B30	2.62(0.027)	39	Placebo	2.38 (0.026)	42	0.24	0.16-0.31
B15	2.61(0.025)	46	Placebo	2.38 (0.026)	42	0.22	0.16-0.30
B10	2.60 (0.026)	43	Placebo	2.38 (0.026)	42	0.22	0.14-0.29
B5	2.54(0.025)	44	Placebo	2.38 (0.026)	42	0.16	0.09-0.23
A12	2.58(0.024)	47	Placebo	2.38 (0.026)	42	0.19	0.12-0.27

¿Qué se está solicitando?

- Comparación *In vitro*
 - Comparación PK para seguridad (PD muy poco sensible)
 - Comparación PK de deposición pulmonar con carbón activo
 - Comparación PD (FDA–USA , HPB–Canada)
- Estudio a dosis única de diseño cruzado, “Relative dose potency (X-axis)” Broncoprovocación

Estudios Clínicos

Anti-infecciosos (tòpics o antifúngicos vaginales)

Aplicación y efecto local

Por ejemplo, genérico de terbinafina crema

Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, paralelo, controlado con tratamiento activo y placebo, en el que 415 pacientes con *Tinea pedis* interdigital se aleatorizaron a:

Terbinafina 1% Crema (Genérico)	n = 176
Terbinafina 1% crema (Referencia)	n = 180
Placebo	n = 59

I Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

- Variable principal: Cura micològica a los 28 días.

	Genérico Nº pacientes %	Referencia Nºpacientes %	PLACEBO Nº pacientes %
Nº de pacientes (ITT)	176 100.00	180 100.00	59 100.00
Nº de pacientes con cura micològica en visita 5 (ITT)	142 80.7	152 84.4	33 55.9
Nº de pacientes (PP)	151 100.00	151 100.00	48 100.00
Nº de pacientes con cura micològica en visita 5 (PP)	121 80.1	127 84.1	28 58.3

I Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Secundarias:

- Porcentaje de pacientes con curación total (cura micológica + suma de TPSS* = 0) en las visitas 4 y 5, respectivamente, en cada uno de los 2 grupos de tratamiento activo (análisis de no inferioridad, población PP).
- Porcentaje de pacientes con respuesta total (cura micológica + suma de $TPSS \leq 3$) en las visitas 4 y 5, respectivamente, en cada uno de los 2 grupos de tratamiento activo (análisis de no inferioridad, población PP).
 - Porcentaje de pacientes con cura micológica en la visitas 3, 4 y 5 en los 3 grupos de tratamiento (análisis de superioridad, población ITT).
 - Porcentaje de pacientes con cultivo micológico negativo en la visitas 3, 4 y 5 en los 3 grupos de tratamiento (análisis de superioridad, población ITT).
 - Porcentaje de pacientes con prueba KOH negativa en la visitas 3, 4 y 5 en los 3 grupos de tratamiento (análisis de superioridad, población ITT).
 - Porcentaje de pacientes con $TPSS = 0$ en la visitas 3, 4 y 5 en los 3 grupos de tratamiento (análisis de superioridad, población ITT).
 - Tipo y frecuencia de efectos adversos en los 3 grupos de tratamiento.

¿Es discriminativo este tipo de ensayo?

Comparison of Dermatopharmacokinetic vs. Clinical Efficacy Methods for Bioequivalence Assessment of Miconazole Nitrate Vaginal Cream, 2% in Humans

Lynn K. Pershing,^{1,2} Judy L. Corlett,¹ and
Joel L. Nelson¹

Received November 7, 2001; accepted November 26, 2001

Purpose. To compare the dermatopharmacokinetic vs. clinical trial methods for bioequivalence assessment of two miconazole nitrate vaginal cream, 2% products.

Methods. The dermatopharmacokinetic method determined the bioequivalence of two products simultaneously in 24 healthy subjects, as a function of C_{max} and AUC_{0-t} parameters using miconazole nitrate content in harvested volar forearm stratum corneum. The clinical trial method determined bioequivalence as a function of clinical, mycological culture and therapeutic cure(s) after 7 days of product use and 30 days after therapy cessation in 106 female subjects with positive signs and symptoms of vaginitis, KOH vaginal smears and *Candida* cultures, randomly assigned to test or reference product.

Results. The dermatopharmacokinetic method demonstrated that the two products were not bioequivalent, while the clinical trial method concluded bioequivalence.

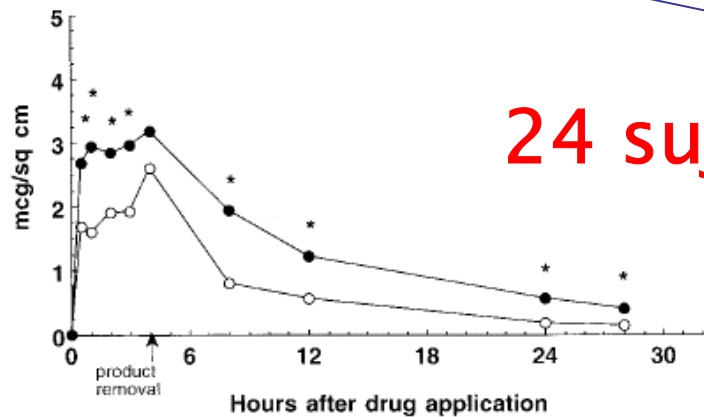
Conclusion. The dermatopharmacokinetic method allowed simultaneous evaluation of both products in the same subject, within the same study period, and was more sensitive and discriminating in the assessment of bioequivalence between the two miconazole nitrate vaginal cream, 2% products than the clinical trial method.

KEY WORDS: skin stripping; anti-fungal; bioequivalence; skin; human.

I Jornada de debat sobre eficàcia i seguretat en la utilització de medicaments

Ensayo clínico de eficacia versus

PK



24 sujetos

Fig. 2. Mean Untransformed Miconazole Nitrate Dermatopharmacokinetic Profiles Of Test And Reference Vaginal Cream, 2% Products. (●) = reference product, (○) = generic product. Residual product(s) removed at 4 h. Mean of n = 24 subjects, *P < 0.05 miconazole nitrate content in reference vs. test products.

Table IV. Comparative Clinical Trial Bioequivalence Study

Event	Parameter	Test product ^a	Percent responders	Reference product ^a	Percent responders	90% CI ^b
Day 7	Clinical cure	47/51	92%	48/55	87%	93%–117%
	Mycological cure	49/51	96%	53/55	96%	92%–107%
Day 37	Clinical cure	44/51	86%	46/55	84%	89%–116%
	Mycological cure	44/51	86%	43/55	78%	94%–122%
	Therapeutic cure	39/51	76%	37/55	67%	93%–126%

^a # cures/total subjects evaluated.

^b 90% confidence interval calculated with $\alpha = 0.05$.

106 sujetos

Table III. Statistical Evaluation Of Log-Transformed Miconazole Nitrate Dermatopharmacokinetic Parameters in N = 24 Subjects

	Test ^a	Reference ^a	Ratio ^c	90% Confidence interval ^b		
				Lower	Upper	
C_{max}	3.023	4.537	0.666 ^f	54.0%	79.2%	
T_{max} ^d	3.000	2.000	1.000	NA	NA	
AUC ^e	0-4	7.460	10.924	0.655 ^f	57.6%	73.5%
	0-t	21.864	41.791	0.523 ^f	40.2%	64.5%

^a Least-squares geometric means for log-transformed data.

^b Confidence interval on the ratio.

^c Ratio calculated as Test product least-squares mean divided by reference product least-squares mean.

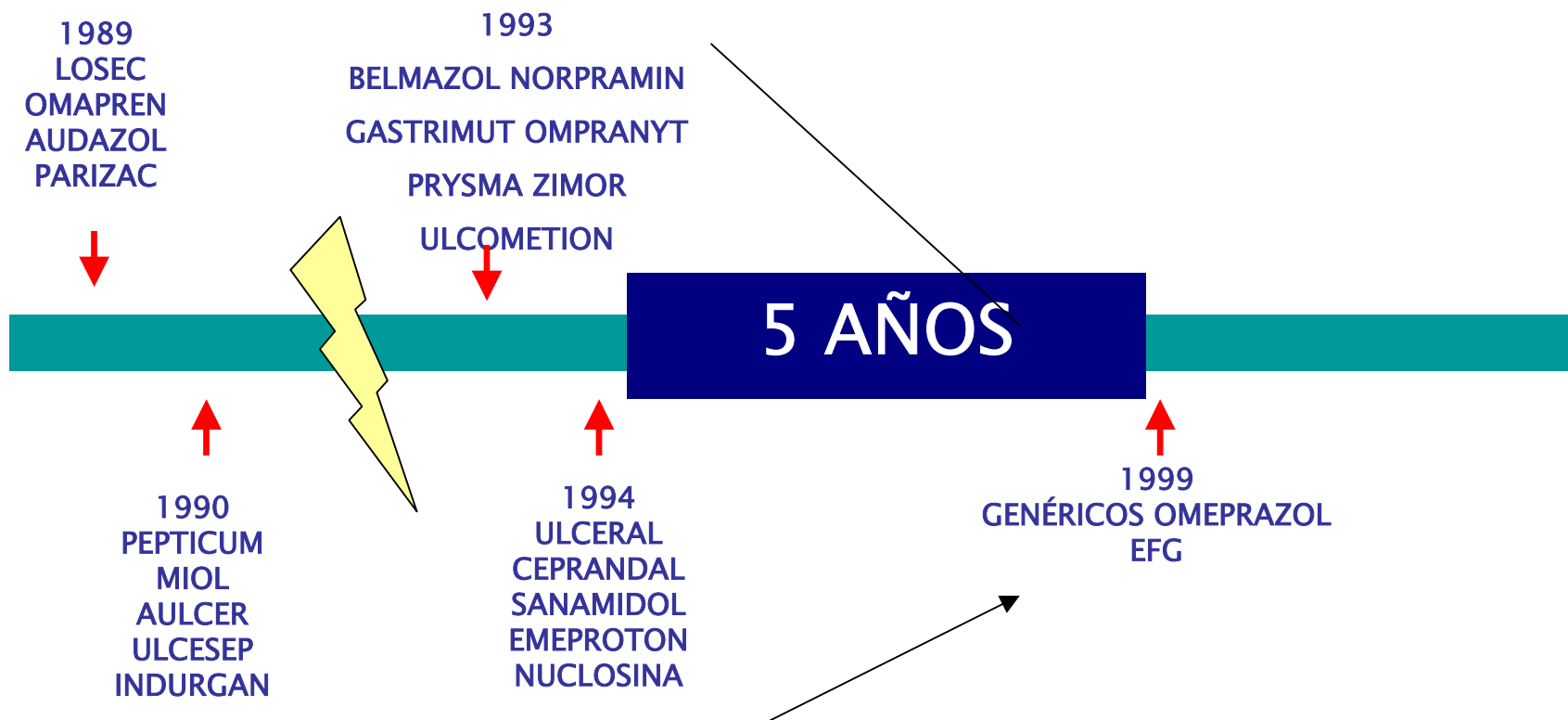
^d median.

^e Area under the miconazole nitrate content-time curve.

^f Comparison was detected as statistically significant by ANOVA ($\alpha = 0.05$).

NA = not applicable.

El caso del omeprazol



Gracias