

Equivalentes terapéuticos

Manuel Parra A. y Luis Martínez M.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCh.

SUMMARY *The quality of life without a doubt some, has improved thanks to medicines. The World-Wide Organization of the Health (the WHO) has recognized that the Good Practices of Manufactura (BPM) are the element most important to assure the quality a medicine. The security of the quality implies nonsmaller costs. The technical requirements to evaluate and to check that the pharmaceutical products are given to the markets under superior criteria in the matter of security, effectiveness and quality are defined by the Pharmaceutical Industry de Investigation. It is necessary that regulatory controls to pharmaceutical products exist, but these must be carried out with fairness for original products and similar products. Decree 1876 (Regulation of National Medicine Control) in its article 42 excepts to similar pharmaceutical products of the presentation of antecedents relative to selective and toxicologics farmacologics studies in animals, clinical studies and farmacocinetics studies. The national medicine policy must assure the availability and rational access all the population to effectiveness medicines and guaranteed quality, reasonable insurances and of cost. At the present time, the quality assurance of our medicines is pending as far as effectiveness, security and bioequivalence. The quality of the Chilean pharmaceutical product does not pass the scrutinies international.*

Recibido 03/07/2006 | Aceptado 31/07/2006

La industria farmacéutica de investigación tiene una estrechísima relación con los medicamentos, ya que ésta es responsable de la investigación y el desarrollo de más del 95% de los del arsenal farmacológico mundial.

Esto nos permite afirmar que el medicamento es una herramienta fundamental para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las más diversas enfermedades, que ha contribuido a disminuir las tasas de mortalidad y a aumentar la esperanza de vida de los seres humanos. La calidad de vida, sin duda alguna, ha mejorado gracias a los medicamentos. En lo que concierne a ciertas áreas pilares de nues-

tra especialidad, como es la prevención del embarazo no deseado, la disminución del aborto provocado, el tratamiento de la infertilidad, así como la prevención de la enfermedad cardiovascular, de osteoporosis y la mejoría de la calidad de vida de la mujer postmenopáusica, el avance que hoy tenemos es el resultado de largos años de investigación con productos hormonales en el área de la anticoncepción y la terapia de reemplazo hormonal.

Estos beneficios descansan principalmente en el continuo, costoso y seguro proceso de investigación y desarrollo y en el control de la calidad de los medicamentos. Sabemos que cada día se necesitan

medicamentos nuevos, ya que en la actualidad cerca del 70% de las patologías reconocidas, no tienen tratamientos adecuados.

El tiempo promedio desde que se patenta una molécula farmacológicamente activa hasta su comercialización, es de alrededor de 12 años, con una inversión promedio de 802 millones de dólares por producto en investigación y desarrollo, incluyendo fracasos.

Si el proceso de investigación y desarrollo tiene estas características, la calidad de los productos bajo el concepto de asegurar su calidad, es un punto trascendental. La seguridad de la calidad es un concepto amplio que incluye desde la manufactura, el control de calidad, así como la distribución e información al cuerpo médico y a los pacientes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son el elemento más importante para asegurar la calidad de un medicamento. Apoyados en este concepto, toda fabricación de medicamentos debería realizarse bajo estricto control de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas de Manufacturas.

Las normas de calidad se fundamentan en la necesidad de resguardar la eficacia y seguridad de los productos para proteger la salud de los pacientes. La seguridad de la calidad implica costos. Arriesgar la calidad por los costos, implica un serio riesgo para la salud pública. Por eso me parece fundamental el contar con un sistema regulatorio eficiente para los medicamentos, el que en forma rigurosa autorice la comercialización, controle la producción y eficacia, así como su presencia en el mercado.

La autoridad regulatoria debe ser sólida, del más alto nivel, eficiente, despersonalizada y ágil, capaz de garantizar a la población el acceso a los medicamentos sobre la base de condiciones de pureza, potencia, eficacia y seguridad debidamente comprobada.

Los requerimientos técnicos para evaluar y chequear que los productos farmacéuticos sean entregados a los mercados bajo criterios superiores en materia de seguridad, eficacia y calidad, son definidos por la Industria Farmacéutica de Investigación. Es necesario que existan controles regulatorios a los productos farmacéuticos, pero éstos deben ser efectuados con equidad para los productos originales y para los productos similares.

Los criterios de precio y accesibilidad, no pueden incluirse como criterios para definir la equivalencia terapéutica de los productos; esta condición debe estar sólo basada en criterios estrictamente científicos.

En Chile, en la actualidad, el **decreto 1.876 acepta el registro sanitario de productos denominados similares, sin que a éstos se le exijan requisitos de equivalencia terapéutica**. Esto me parece de extrema gravedad ya que se está autorizando entonces el consumo de medicamentos que no son terapéuticamente equivalentes en comparación con uno innovador proveniente de la industria de investigación. Qué queremos decir con esto: que después de administrados en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad, no han demostrado ser los mismos que los del producto original de referencia.

La OMS define el concepto de equivalente terapéutico de la siguiente manera: dos especialidades son equivalentes cuando siendo farmacéuticamente equivalentes, administrados en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos. Estos efectos podrán inferirse de estudios apropiados de bioequivalencia, o farmacodinámicos, o clínicos o in vitro.

Vistas así las cosas, se da la paradoja de que productos que no han demostrado su equivalencia terapéutica, están disponibles rápidamente en el mercado, atendiendo sólo a la demostración de su similitud físico-química con los originales.

En Chile la población debe esperar más para tener acceso a productos innovadores, ya disponibles en USA y Europa, los que han sido sometidos a más de 10 años de exigentes estudios fase I a IV basados en las normas de Good Clinical Practice (GCP). En USA y Europa para zanjar este problema de los equivalentes terapéuticos, se han creado normas claras de armonización regulatoria en las que se establece que los productos similares deben presentar estudios de bioequivalencia de farmacocinética, farmacodinamia y de efectividad clínica, para obtener el registro sanitario correspondiente, es decir, demostrar su equivalencia fisicoquímica y terapéutica con el original.

La seguridad de la calidad de un producto farmacéutico se basa en la aplicación estricta de las normas de buena práctica de manufactura, buena práctica de laboratorio y buena práctica clínica. No puede hacerse una evaluación simplemente sometiendo el producto a pruebas en un laboratorio de control de calidad. La Industria Farmacéutica de Investigación funciona bajo normas aún más exigentes que las de la buena práctica de manufactura impuesta por las agencias internacionales reglamentarias de la Unión Europea y de la FDA de Estados Unidos.

Cuando no se exigen pruebas de equivalencia terapéutica al producto similar, cuando los requisitos de registro son menores y cuando la información científica, clínica y técnica que entrega el producto original es validada para el producto similar por parte de la autoridad sanitaria, estamos frente no sólo a una desventaja competitiva, sino frente a la riesgosa presencia de medicamentos de dudosa calidad o al menos de calidad no garantizada.

El decreto 1876 (Reglamento de Control Nacional de Medicamentos) en su artículo 42 exceptúa a los productos farmacéuticos similares de la presentación de antecedentes relativos a estudios farmacológicos selectivos y toxicológicos en animales,

estudios clínicos y estudios farmacocinéticos. En otras palabras, estamos frente a un doble estándar de registro sanitario: uno completo para los productos originales y uno simplificado para los similares, permitiendo que estos últimos ingresen al mercado con gran facilidad sin dar garantías de efectividad.

Por decreto supremo del Ministerio de Salud N° 359, del 17 de agosto de 1998, se creó la Comisión Nacional de Medicamentos de la que surgieron las siguientes propuestas.

- Todo paciente es un ciudadano libre titular de derechos, que en razón de una enfermedad se ve puesto en la circunstancia de ser usuario de medicamentos, lo que debe llevarse a cabo en forma ética y racional.
- Todo paciente tiene derecho a consumir medicamentos de calidad, la que deberá estar siempre y a todo evento garantizada por el Estado, a través del Instituto de Salud Pública de Chile.
- La autoridad sanitaria tiene la obligación de regular el uso de equivalentes terapéuticos y farmacéuticos, de manera de asegurar la transparencia y la seguridad en el uso de medicamentos por parte de los usuarios.
- Las políticas de salud propenderán a preservar y fomentar la existencia de los medicamentos genéricos, porque aseguran su accesibilidad a los usuarios.

En ese mismo documento se proponen medidas específicas para lograr implementar las propuestas que surgieron de la Comisión Nacional de Medicamentos y que están en concordancia con lo expuesto sobre la calidad y efectividad de los preparados farmacéuticos como son:

- Mejora en la fiscalización de la producción de medicamentos según las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPF) según las recomendaciones oficializadas por la OMS en 1994.

- Fiscalización de la producción de medicamentos producidos en origen por laboratorios extranjeros, haciendo exigible las mismas normas de BPM que se le aplicará a la industria nacional.
- Ampliación del número de medicamentos sometidos a control de estantería.
- Implementación de un sistema que progresiva y gradualmente genere un listado de equivalentes terapéuticos, basado en un listado de principios activos y en normas claras para la realización en Chile de estudios de biodisponibilidad, con el objeto de lograr la incorporación y permanencia de dichos medicamentos en el mercado destinado al consumo humano. En este listado de medicamentos considerados equivalentes terapéuticos se distinguen tres subgrupos según la forma que se requiera para lograr esa denominación:
 - i Los que requieren estudios in vivo, es decir, estudios clínicos.
 - ii Los que requieren estudios sólo in vitro, es decir, estudios fisico-químicos.
 - iii Los que no requieren estudios, dado que sus estándares de registro son suficientes para garantizar su equivalencia terapéutica.

La industria farmacéutica de investigación no está en contra de que existan medicamentos equivalentes terapéuticos, siempre y cuando éstos demuestren que no sólo lo son desde el punto de vista físico-químico, sino lo más importante es que sean equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Todos sabemos que la equivalencia fisicoquímica no garantiza una equivalencia terapéutica, sobre todo en el área de las hormonas, en que claramente una falla de método o una complicación por su uso conlleva necesariamente a un problema de salud serio, incluso con un aumento de la mortalidad como consecuencia del aumento del aborto provocado frente a un embarazo no deseado.

CUÁL ES NUESTRA REALIDAD ACTUAL

Calidad de los medicamentos en Chile

- **Propósito de la política de medicamentos**
Disponibilidad y acceso racional de toda la población a medicamentos de eficacia y calidad garantizada, seguros y de costo asequible. A la fecha, la garantía de calidad está pendiente en cuanto a eficacia, seguridad y bioequivalencia.

El problema de la calidad

- **La calidad del producto farmacéutico chileno no pasa los escrutinios internacionales. Existen carencias graves en:**
B.P.M. (Buenas Prácticas de Manufactura)
Control de calidad y pureza de materias primas
Estabilidad
Equivalencia terapéutica
Farmacovigilancia

Los medicamentos en el AUGE

- **Los problemas de salud y las garantías explícitas en salud requieren de medicamentos innovadores o genéricos bioequivalentes, de calidad certificada y de eficacia y seguridad garantizadas, situación que hoy no se cumple.**

Tabla 1. Medicamentos en el plan AUGE

| EFICACIA Y SEGURIDAD NO DEMOSTRADA | EFICACIA Y SEGURIDAD DEMOSTRADA |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Genéricos actuales no bioequivalentes (inequivalentes terapéuticos) | Innovadores |
| Similares o genéricos de marca (inequivalentes terapéuticos) | Genéricos bioequivalentes (equivalentes terapéuticos) |

¿Qué hacer?

- Debe haber un cambio radical y urgente en las exigencias de calidad a la industria farmacéutica nacional:
 - Aplicación de las BPM OMS'92. Se debe hacer en un plazo perentorio y no se debe seguir postergando.
 - Adecuado control de calidad y pureza de materias primas, ya que hoy se sabe que existen riesgos de carcinogenicidad, neurotoxicidad o teratogenicidad por residuos de solventes utilizados en la manufactura de ciertos medicamentos.
 - Monitoreo y cumplimiento de las Guías de Estudios de Estabilidad.
 - Promulgar un reglamento con los requisitos de equivalencia terapéutica, factor determinante en la respuesta clínica.
 - Fortalecer la farmacovigilancia a nivel de médicos farmacéuticos y usuarios(as) de los medicamentos. Distinguir claramente entre una Reacción Adversa al Medicamento

(RAM) de los eventos adversos, que incluyen calidad del medicamento utilizado.

La farmacovigilancia

- Se debe impulsar un programa serio de farmacovigilancia que incorpore el concepto de **EVENTOS ADVERSOS Y LA IDENTIFICACIÓN PRECISA DEL MEDICAMENTO**.
- El evento adverso es aquella respuesta no deseada: RAM y fallas de calidad.
- La identificación precisa debe contemplar nombre genérico, comercial y número de serie o lote de fabricación.
- La farmacovigilancia conduce al uso racional y seguro de los medicamentos y debe ser valorada por la comunidad social.
- Un programa de farmacovigilancia en Chile debe incorporar a todos los actores. Médicos prescriptores, expertos universitarios, farmacólogos, industria farmacéutica y farmacias. En general debe ser un esfuerzo del sector público y privado y también de la comunidad.

REFERENCIAS

1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtieth-fourth Report. Geneva, WHO, 1996 (WHO Technical Report Series, N° 863).
2. Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos. Caracas, Venezuela, 1-5 de Enero, 1999. Informe final, Junio 1999. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología OPS/OMS.
3. Política Internacional de Medicamentos. Posición de la Industria Farmacéutica de Investigación. Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM). Febrero, 1997.
4. Primera Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. 18-20 de Noviembre, 1997. Washington D.C. Anales. Serie 6, Medicamentos Esenciales y Tecnología. OPS / OMS. Marzo, 1998.
5. Segunda Conferencia Panamericana de la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. 2-5 de Noviembre de 1999. Washington D.C. Informe Final. Serie 18, Medicamentos Esenciales y Tecnología. Marzo, 2000.
6. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, 34º Informe. Serie de Informes Técnicos OMS. Anexo 9. Ginebra, 1996.
7. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimenticios de Uso Médico. D.S. 1876 / 1995. Ministerio de Salud. Publicado en el Diario Oficial del 09 de septiembre de 1996. Actualizado al 29 de julio de 2004.

CONTACTO

Dr. Manuel Parra Armendáriz
Unidad Climaterio
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago.
Fono: 737 0974
Fax: 737 5325
Mail: manueldoctorparra@gmail.com

