



B0014008869

México D.F., a 18 de diciembre, 2014

JRL- FIAR.

Lic. Virgilio Andrade Martínez
Director General
Comisión Federal de Mejora Regulatoria, COFEMER
Periférico Sur 3025, 8° piso, Col. San Jerónimo Aculco,
CP 10400, México, D.F.

PRESENTE

Estimado Lic. Andrade:

Los medicamentos de Ventana Terapéutica Estrecha (VTE) cuentan con características particulares en términos de su uso, dosis y formulación, por lo que merecen un trato especial, no sólo por los profesionales de la salud y los pacientes, sino también por parte de las autoridades sanitarias.

Estos medicamentos son usados en pacientes de edades muy tempranas o adultas, en personas con enfermedades críticas, o personas que presentan una disminución significativa en órganos como el hígado, corazón, pulmones, cerebro y riñones. La sustitución o intercambio terapéutico para medicamentos VTE, que supone que el medicamento sustituto proveerá una eficacia similar al original, puede no resultar equivalente en sus efectos con base en diversos parámetros clínicos.

Actualmente, nuestro país no cuenta con un marco regulatorio acorde a las características de los medicamentos de VTE, por lo que es necesaria su modificación, de forma que permita una mejor clasificación de éstos y por tanto, haya un impacto benéfico en la salud del paciente.

Como la biofarmacéutica más importante del mundo, en Pfizer sentimos una gran responsabilidad con los pacientes que necesitan este tipo de medicamentos, por lo que ponemos a su disposición el presente documento, seguros de que propiciará la reflexión sobre el tema y resultará en las medidas pertinentes para su adecuada regulación.

Esperando que este documento sea de su interés, reciba un cordial saludo,

Ricardo Ramirez
Director de Asuntos Corporativos
Pfizer México

Ventana Terapéutica Estrecha

Resumen ejecutivo

- Los medicamentos de Ventana Terapéutica Estrecha (VTE) cuentan con características particulares en términos de su uso, dosis y formulación, por lo que es necesario un trato diferenciado, no sólo por los profesionales de la salud y los pacientes, sino también por parte de las autoridades sanitarias.
- Los medicamentos VTE (antiepilépticos, antiarrítmicos, tratamientos para la tiroides, inmunosupresores y anticoagulantes) son usados en pacientes de edades muy tempranas o adultas, en personas con enfermedades críticas, o personas que presentan una disminución significativa en órganos como el hígado, corazón, pulmones, cerebro y riñones.
- La sustitución o intercambio terapéutico para medicamentos VTE -basado en la premisa de que el medicamento sustituto proveerá una eficacia clínica similar respecto del original- ha provocado un amplio debate en la comunidad científica, respecto a la bioequivalencia entre medicamentos VTE genéricos y los de referencia, señalando que puede no resultar equivalente en sus efectos sobre diversos parámetros clínicos.
- Un pequeño cambio en su dosis o concentración puede derivar en serios fracasos terapéuticos y/o reacciones adversas, por lo cual:
 - a) requieren monitoreo sobre el nivel de sangre;
 - b) su dosis –la cual es ajustada de manera frecuente durante el tratamiento- se basa en el peso corporal o en otros requerimientos altamente individualizados;
 - c) una dosis elevada o una dosis por debajo de lo requerido resulta en consecuencias clínicas serias, provocando respuestas abruptas en los pacientes.

Es necesario adecuar el marco regulatorio existente para medicamentos VTE, que permita una mejor clasificación de éstos y por tanto, tengan un impacto benéfico en la salud del paciente.

La Ley General de Salud en México no contempla la distinción de medicamentos de VTE, ya que como ley marco se enfoca en la naturaleza de los medicamentos y establece la obligación de cumplir con los estándares de control sanitario que al efecto se emitan. Por lo tanto, relega a las disposiciones reglamentarias (y demás normativas, como pueden ser las Normas Oficiales Mexicanas, NOM) la forma en que éstos deberán probar su calidad, seguridad y eficacia.

Ventana Terapéutica Estrecha

Antecedentes

Para que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en la práctica clínica, es necesario que la relación existente entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, sea conocida. A la relación entre la dosis de un medicamento que produce un efecto terapéutico y la que provoca un efecto tóxico se le conoce como margen terapéutico, o ventana terapéutica.¹ También se le conoce como margen de seguridad.

Por ello, es evidente que la ventana terapéutica definida para algunos fármacos no es aplicable ni a todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas. Esta ventana no debe ser considerada en términos absolutos, sino como una estimación inicial que sirve de referencia para orientar o controlar el tratamiento para cada paciente.

El monitoreo de concentraciones de fármacos es un sistema de control que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos², con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. En la mayor parte de los casos dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, o en su defecto, intentar conseguirla lo más rápidamente posible estableciendo el régimen posológico más adecuado para cada paciente.

En fármacos con ventana terapéutica amplia, que son la mayoría, no es necesaria la individualización de la posología y el monitoreo carece de sentido. Incluso existiendo la necesidad de individualizar la dosis, no parece necesario recurrir a la determinación de las concentraciones para aquellos fármacos cuyos efectos farmacológicos o eficacia terapéutica sean fáciles de medir o identificar en la práctica clínica.

Sin embargo, para el caso de medicamentos con ventana terapéutica estrecha (VTE) sí es necesario hacer un monitoreo constante. Cuando las dosis necesarias para lograr la eficacia terapéutica de un fármaco son muy próximas a las que determinan efectos tóxicos serios, la individualización de la dosis en función de la respuesta observada en los pacientes es difícil, ya que el incremento paulatino en la dosis hasta lograr el efecto deseado compromete la seguridad e incluso la eficacia de la terapia.

Si bien no se espera que esta variabilidad afecte significativamente las posibles diferencias de absorción en medicamentos cuyos principios activos poseen una amplia ventana terapéutica (como es el caso de los analgésicos), se ha demostrado que en los medicamentos de VTE (entre ellos los inmunosupresores) esta variabilidad tiene efectos importantes en el paciente por lo que necesitan un ajuste de dosis frecuente y monitoreo constante.

Es importante adecuar, de acuerdo con cada caso, los criterios regulatorios sobre las pruebas de intercambiabilidad de estos productos, para que se compruebe con controles más estrictos el nivel de equivalencia entre genéricos e innovadores, en aras de preservar la seguridad de los pacientes que necesitan este tipo de medicamentos.

¹ M. V. Calvo, M. J. García, J. Martínez, M. M. Fernández, Cap. 2.12, Farmacocinética Clínica www.Sefh.Es/Bibliotecavirtual/Fhtomo1/Cap212.Pdf

² M. V. Calvo, M. J. García, J. Martínez, M. M. Fernández, Cap. 2.12, Farmacocinética Clínica www.Sefh.Es/Bibliotecavirtual/Fhtomo1/Cap212.Pdf

Estado Actual en México y otros países

En México, los productores de medicamentos genéricos de VTE deben cumplir con lo establecido por la NOM-177-SSA1-2013 para demostrar la intercambiabilidad de sus productos. De acuerdo con esta norma, un medicamento genérico puede tener una concentración en la sangre de los pacientes equivalente al medicamento de referencia de un 80 a 125%; es decir, 20% menos o 25% más del mismo principio activo. Lo anterior demuestra que no son idénticos, sino equivalentes en un rango de -20% a +25%.³ Estos criterios también corresponden a los establecidos por las entidades reguladoras de medicamentos en Estados Unidos y Europa, *Food and Drug Administration (FDA)* y la *European Medicines Agency EMA* respectivamente, para medicamentos genéricos. Sin embargo, estas entidades regulatorias también establecen porcentajes más estrechos, de entre 90 y 111% para medicamentos VTE.⁴

La regulación mexicana define tres tipos de pruebas de intercambiabilidad: la prueba tipo A, la prueba tipo B y la prueba tipo C. Además el Consejo de Salubridad General, estableció cinco criterios para determinar el tipo de pruebas de intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, en el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos⁵:

1. Forma farmacéutica
2. Margen terapéutico estrecho
3. Grupo terapéutico que se usa para enfermedades graves o que deben mantener concentraciones plasmáticas estables
4. Farmacocinética
5. Medicamentos con algunas características fisicoquímicas con baja solubilidad, fármacos con polimorfismo o sumamente inestables

Por sus características específicas, la viabilidad sobre la sustitución o intercambio terapéutico para los medicamentos de ventana terapéutica estrecha ha provocado un amplio debate en la comunidad científica. Diversas voces han expresado su preocupación sobre la bioequivalencia entre medicamentos VTE genéricos y los de referencia, donde pequeñas variaciones en la concentración o dosis pueden conllevar a graves fracasos terapéuticos o serias reacciones adversas, las cuales pueden ser persistentes, irreversibles, lentamente reversibles o potencialmente mortales.

El registro de medicamentos genéricos, se basa en su bioequivalencia con el medicamento que ha demostrado probada eficacia y seguridad en estudios clínicos controlados. Aun cuando para la mayoría de los medicamentos, un intervalo de confianza entre 80 y 125% ha sido considerado apropiado,⁶ en años recientes ha habido debate en relación a la validez de estos intervalos “blanco” para productos de ventana terapéutica estrecha. Para dichos medicamentos existe un riesgo de diferencias clínicamente relevante en eficacia o seguridad entre dos productos, aun cuando los criterios de bioequivalencia establecidos hubieran sido alcanzados.

³ NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013

⁴ Documento: Recomendaciones de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALyC) sobre el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos en receptores de trasplante de órganos sólidos en los países de la región <http://www.sociedaddetrasplante.cl/noticias/cientificas/174-documento-recomendaciones-de-la-sociedad-de-trasplantes-de-america-latina-y-el-caribe-stalyc-sobre-el-uso-de-medicamentos-inmunosupresores-genericos-en-receptores-de-trasplante-de-organos-solidos-en-los-paises-de-la-region.html>

⁵ Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos 2008:

[http://ordenjuridicodemo.segob.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Acuerdos/2008/21022008\(2\).pdf](http://ordenjuridicodemo.segob.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Acuerdos/2008/21022008(2).pdf)

⁶ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) – Guideline on the investigation of Bioequivalence: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

Con base en estos antecedentes, la EMA ha recomendado que en los casos en que se requiera reducir el intervalo establecido (de 80 a 125%), como es el caso de medicamentos de ventana terapéutica estrecha, éste se estreche a valores de entre 90-111%, esta política aplica en la Unión Europea a partir de 2010 y en Canadá desde 2006.⁷ Japón, Australia y Sudáfrica también cuentan con criterios estrictos en materia de medicamentos de VTE.

Actualmente, miembros de la *Food and Drug Administration (FDA) Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology* han sugerido que la Agencia debería estrechar el rango actual de 80%-125% a uno de 90%-111%, aduciendo que los intervalos en uso actual no son suficientes para drogas genéricas de ventana terapéutica estrecha.⁸ Sin embargo la postura oficial de la FDA sigue siendo la de no establecer normas más estrictas para medicamentos de ventana terapéutica estrecha y dados los estrictos criterios de equivalencia que exige la FDA, se considera que los medicamentos no pueden agruparse en categorías distintas que permitan considerar a los medicamentos de ventana terapéutica estrecha como claramente distintos a cualquier otro medicamento para propósitos de sustitución terapéutica.

La COFEPRIS emite los criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad para considerar a un medicamento como genérico. De esta forma, las autoridades sanitarias establecen si un medicamento genérico deberá presentar pruebas de bioequivalencia para obtener su registro sanitario o si no es necesario.

Conclusión

Es importante fortalecer la regulación de los medicamentos VTE, mediante el reconocimiento sobre su rango terapéutico y sus particularidades. Para este efecto se pueden tomar como referencia los listados oficiales de medicamentos considerados de VTE, emitidos por países como Canadá y Japón.

De igual manera, es primordial que las disposiciones reglamentarias promuevan el establecimiento de procedimientos de aprobación idóneos para asegurar la calidad, eficacia y seguridad de los tratamientos y determinar criterios específicos para casos en los que se deba evitar la sustitución terapéutica respecto a medicamentos con VTE.

Asimismo, es importante adecuar los criterios regulatorios sobre las pruebas de intercambiabilidad de estos productos, para que, a través de controles más estrictos, se compruebe el nivel de equivalencia entre genéricos e innovadores.

Finalmente, para garantizar la bioequivalencia de medicamentos de VTE en el tiempo que transcurra hasta tener una legislación acorde, debe practicarse una rigurosa farmacovigilancia por parte de pacientes, médicos tratantes, industria farmacéutica, y reguladores, para identificar diferencias en los resultados cuando haya sustituciones de medicamento.

⁷ Documento: Recomendaciones de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALyC) sobre el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos en receptores de trasplante de órganos sólidos en los países de la región <http://www.sociedaddetrasplante.cl/noticias/cientificas/174-documento-recomendaciones-de-la-sociedad-de-trasplantes-de-america-latina-y-el-caribe-stalyc-sobre-el-uso-de-medicamentos-inmunosupresores-genericos-en-receptores-de-trasplante-de-organos-solidos-en-los-paises-de-la-region-.html>

⁸ Documento: Recomendaciones de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALyC) sobre el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos en receptores de trasplante de órganos sólidos en los países de la región <http://www.sociedaddetrasplante.cl/noticias/cientificas/174-documento-recomendaciones-de-la-sociedad-de-trasplantes-de-america-latina-y-el-caribe-stalyc-sobre-el-uso-de-medicamentos-inmunosupresores-genericos-en-receptores-de-trasplante-de-organos-solidos-en-los-paises-de-la-region-.html>