

## **ACLARACIONES SOBRE LA SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO**

La Dirección General Básica de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha considerado necesario emitir el siguiente documento con el objetivo de aclarar determinados conceptos acerca de la entrada en el mercado español de medicamentos genéricos inmunosupresores, considerados de estrecho margen terapéutico, cuyos principios activos se encuentran incluidos en el Anexo 1 de la 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.

Existen ya medicamentos genéricos ampliamente comercializados de otros principios activos de estrecho margen terapéutico, que están incluidos en el Anexo referido y que han sido incorporados a la prescripción médica habitual, pero en el caso concreto de los medicamentos inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), existen ciertas reticencias a la sustitución desde las diferentes sociedades profesionales y los colectivos de pacientes. Esta actitud se justifica en que las principales indicaciones de estos medicamentos se centran en el paciente transplantado.

No obstante, los medicamentos inmunosupresores están sometidos a las mismas disposiciones legales que el resto de los fármacos. Transcurridos los períodos de tiempo establecidos en la legislación vigente, expiran sus patentes y períodos de protección de datos y pueden ser objeto de competencia por medicamentos genéricos.

Es importante tener en cuenta los siguientes aspectos:

- 1) Los medicamentos genéricos están sometidos a los mismos requerimientos que los medicamentos de referencia. Esto incluye el cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación, la autorización e inspección periódica de los fabricantes por parte de las autoridades y la aportación de todas las garantías acerca de las

materias primas, el proceso de fabricación, las impurezas y productos de degradación. En suma, un medicamento genérico debe cumplir los mismos estándares de calidad que el medicamento de referencia.

- 2) Los criterios exigidos en España para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos genéricos con respecto al de referencia son idénticos a los exigidos por la Unión Europea y pueden llegar a ser más exigentes que los de otros países desarrollados. En el caso concreto de algunos medicamentos con estrecho margen terapéutico, el rango de aceptación para el AUC se acota a 90-111%, mientras en el resto de medicamentos se considera aceptable el rango 80-125% para este parámetro.
- 3) La demostración de equivalencia en los niveles plasmáticos se considera garantía de equivalencia terapéutica sin necesidad de realizar estudios a largo plazo en pacientes, ya que la eficacia y la seguridad depende de los niveles alcanzados en el lugar de acción, que a su vez depende de los niveles alcanzados en el plasma. Factores como la edad, el sexo, el polimorfismo metabólico, la posible interacción con medicación concomitante, etc. afectan a los niveles plasmáticos y consecuentemente a la respuesta clínica, pero afectarán igual al medicamento genérico y al de referencia ya que ambos son equivalentes en niveles plasmáticos. En los casos como la ciclosporina en los que se considera que la administración concomitante con comida puede afectar a la biodisponibilidad de manera diferente al medicamento de referencia y al genérico por su tecnología farmacéutica (micro-emulsión), se exige la demostración de bioequivalencia tanto en ayunas como con la ingesta concomitante de comida.
- 4) El concepto de “no sustituible” emana del artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En este punto se establecen excepciones en relación a la dispensación por parte del farmacéutico del medicamento prescrito por el médico: *“Quedarán exceptuados de esta posibilidad de sustitución aquellos medicamentos que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo”*. Como desarrollo de este artículo se publica la Orden SCO/2874/2007. Cabe destacar que en ningún punto se obliga a la prescripción del medicamento de referencia o el genérico, sino que se deja abierta la prescripción al criterio clínico, sin que exista la posibilidad de

sustitución en la dispensación. No obstante, con esta nota deseamos poner de manifiesto el semejante perfil de eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos los hace susceptibles de ser prescritos a pacientes nuevos y, además, en el caso de pacientes en tratamiento crónico se puede sustituir el medicamento de referencia por el genérico o viceversa, cuando el médico prescriptor lo considere conveniente.

- 5) En relación a la modificación de la Ley 29/2006 por el artículo 1 del Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011, cabe señalar que el punto 6 relativo a la “prescripción por principio activo” no afectaría a los medicamentos descritos en los anexos de la Orden SCO/2874/2007, y por tanto queda abierta la posibilidad de prescribir por marca los medicamentos de terapia inmunosupresora objeto de este documento.
- 6) Teniendo en cuenta la bioequivalencia demostrada por los fármacos genéricos inmunosupresores, tras la instauración de su tratamiento con ellos (de novo o en sustitución del medicamento de referencia) no sería necesaria una monitorización de los niveles plasmáticos más allá de la exigida en los protocolos clínicos normalizados de seguimiento de respuesta de los pacientes y en la vigilancia de aparición de efectos adversos. Tampoco se debiera exigir una mayor monitorización de la que se lleva a cabo tras el cambio de una presentación oral de liberación normal a otra de liberación modificada. No obstante, es al médico responsable del seguimiento del paciente transplantado a quien corresponde adoptar decisiones en este contexto y por ello es recomendable informarle de los hechos relativos a la biodisponibilidad y bioequivalencia de los medicamentos inmunosupresores genéricos a efectos de que los tenga en consideración en su práctica médica, orientada al máximo bienestar de los pacientes.
- 7) En lo concerniente a las asociaciones de pacientes, las Administraciones sanitarias han de ser sensibles al estado de ánimo de paciente transplantado y de su resistencia al cambio, especialmente si el paciente o su entorno familiar recibe información contradictoria sobre los medicamentos genéricos.

Madrid, 15 de febrero de 2012.