

# **<sup>1</sup>RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD DE TRASPLANTES DE AMERICA LATINA Y DEL CARIBE (STALyC) SOBRE EL USO DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES GENERICOS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ORGANOS SÓLIDOS EN LOS PAISES DE LA REGION.**

La Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALyC) constituida como tal en el año 1999, tiene como objetivos fundamentales la unificación de todos los países que integran la Región con fines educativos, de práctica e investigación para todos los aspectos relacionados a trasplante de órganos, contribuir al conocimiento y difusión de los temas en la materia a través de congresos, reuniones y publicaciones; constituirse como la representante democrática en la materia de todos los países involucrados; colaborar en el desarrollo y optimización de los programas existentes y de nuevos programas de trasplante en todos nuestros países, así como promover principios éticos en la práctica de trasplantes en toda la Región.(1) Hemos podido observar con beneplácito los avances obtenidos en estos objetivos de manera progresiva, durante los años transcurridos desde su creación.

Recientemente, los directivos de esta Sociedad convocaron en la Ciudad de Bogotá a todos los Presidentes en turno de las Sociedades de Trasplantes de los países de la Región.\*(México, Costa Rica, Cuba, Puerto Rico, República Dominicana, Panamá, Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, Brasil, Uruguay , Chile y Argentina) El propósito de esta Reunión, que tuvo lugar durante los días 21 y 22 de Marzo de 2013, fue conocer que podía la STALyC hacer para coadyuvar en el crecimiento y desarrollo de los programas de trasplantes de órganos en cada uno de los países, así como analizar y discutir sobre algunos aspectos específicos que atañen a la práctica de trasplantes y el cuidado de los pacientes. Uno de los tópicos referidos concierne a la utilización de

---

<sup>1</sup> \* Países que tuvieron representación en la Reunión de Bogotá.

medicamentos inmunosupresores genéricos en esta población de receptores de trasplante de órganos sólidos. De esta forma, se consideró necesario elaborar un escrito por parte de STALyC conteniendo “Consideraciones y Recomendaciones” sobre el empleo de estos medicamentos para receptores de trasplante de órganos en los países de la Región, que sirvan de guía no solamente para los médicos que tienen a su cargo la atención de los pacientes, sino también para las Autoridades de Salud de nuestros países que aprueban la inclusión de inmunosupresores genéricos para uso clínico.

## **CONSIDERACIONES**

Los medicamentos genéricos se utilizan en todo el mundo, Latinoamérica incluida, con el fin de optimizar el gasto en medicamentos. (2) Son medicamentos que presentan un perfil de eficacia y seguridad equivalente al de su correspondiente medicamento de referencia, y que compiten con el original una vez expirado el período de explotación exclusiva del medicamento original.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos deben recibir medicamentos inmunosupresores para prevenir el rechazo del injerto. Los medicamentos inmunosupresores más frecuentemente utilizados en la actualidad a nivel mundial incluyen una combinación de éstos, en esquemas terapéuticos conteniendo: inhibidores de calcineurina (tacrolimus ó ciclosporina), ácido micofenólico y con menor frecuencia, inhibidores mTOR (ó inhibidores de la señal de proliferación: PSI).(3) Para varios de estos compuestos las patentes han expirado en 2009 y 2010 y las formulaciones genéricas han aparecido en el mercado de manera reciente. Existe debate considerable en relación a la eficacia y seguridad de la sustitución de drogas innovadoras por estos genéricos en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos.(4-9)

El registro de medicamentos genéricos, se basa en su bioequivalencia con el medicamento que ha demostrado probada eficacia y seguridad en estudios clínicos controlados. Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacológicamente equivalentes y sus biodisponibilidades tras la administración de una misma dosis molar son similares, al grado que sus efectos en relación a eficacia y seguridad puedan ser esencialmente los mismos.(10) Los parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima (Cmax) son utilizados para decidir la bioequivalencia de los productos. Aun cuando para la mayoría de las drogas, un intervalo de confianza entre 80 y 125% ha sido considerado apropiado,(11) en años recientes ha habido debate en relación a la validez de estos intervalos “blanco” para productos considerados de ventana terapéutica estrecha, como es el caso de los inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina). Para propósitos de requerimientos de bioequivalencia de productos o medicamentos de ventana terapéutica estrecha, se considera a aquellos compuestos para los cuales existe un riesgo de diferencias clínicamente relevante en eficacia o seguridad entre dos productos, aun cuando los criterios de bioequivalencia establecidos hubieran sido alcanzados. Con base en estos antecedentes, la EMA (Agencia de Medicamentos Europea) 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.(12)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. (13)

En 2010 la Sociedad Europea de Trasplantes de Órganos (ESOT) comisionó a un grupo de expertos, miembros de la propia Sociedad, para formular recomendaciones sobre el uso de inmunosupresores genéricos en receptores de trasplante de órganos. Dicha iniciativa tuvo como propósito enfatizar los aspectos regulatorios y clínicos relacionados con la sustitución genérica de drogas inmunosupresoras. (14) Tras dicho análisis, el grupo de expertos emitió una serie de recomendaciones que enumeramos a continuación:

1. El cambio entre una formulación innovadora y una formulación genérica y también entre formulaciones genéricas deberá solamente ser iniciada por médicos especialistas dedicados al cuidado de pacientes receptores de trasplante (clínicos o cirujanos).

***Al respecto, hemos observado que en algunos países de la Región (México, Costa Rica, Brasil, por ejemplo), la dispensación de medicamentos inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha, lo realiza el sistema de salud que proporciona estos medicamentos a los pacientes, sin previo aviso y sin tomar en consideración las recomendaciones internacionales, tampoco la opinión de los médicos especialistas que atienden a esta población de pacientes. Frecuentemente durante el seguimiento de los pacientes hemos observado variaciones significativas en los niveles sanguíneos - principalmente de tacrolimus-, variaciones que pudieron haber estado presentes por semanas antes de la consulta y laboratorios de seguimiento, y que comprometen la eficacia y seguridad del injerto y del paciente. Para alguno de los medicamentos genéricos de tacrolimus, en particular, es menester duplicar la dosis a fin de alcanzar niveles terapéuticos lo que representa tener que citar al paciente para verificar si la modificación de la dosis fue suficiente o requiere ajustes ulteriores, nuevas citas, gastos***

***adicionales por mayor número de estudios de laboratorio y transportación del paciente a su centro de atención; ello sin considerar el riesgo de eventos de rechazo derivados de permanecer con niveles subterapéuticos –la mayoría de las veces-, o de toxicidad derivada de niveles supraterapéuticos.***

2. Cada cambio entre medicamentos requiere ser seguido estrechamente para asegurar que la ventana terapéutica ha sido alcanzada.
3. Las sustituciones consecutivas y repetitivas a otros genéricos de la misma droga deberán ser evitadas. Para evitar sustituciones repetitivas entre distintas formulaciones genéricas es recomendable utilizar el nombre de marca que identifica a dicho genérico para fines de prescripción.

***La recomendación tiene fundamento si consideramos que un paciente que ha estado utilizando un genérico de ventana terapéutica estrecha que aporta el 80% de área bajo la curva en relación al innovador y después es cambiado a otro genérico que aporta el 125% del área bajo la curva comparado con el innovador, significaría que el paciente está siendo súbitamente expuesto a un incremento del 50% de la droga, con serios riesgos de nefrotoxicidad, si se trata de inhibidores de la calcinurina. Si la sustitución ocurre al revés, es decir del que aporta el área bajo la curva más elevada al de más baja en relación al innovador, el paciente estará siendo expuesto a una reducción significativa de la droga con los consecuentes riesgos de infra inmunosupresión y riesgo de***

***rechazo agudo y crónico.***

4. Los pacientes deberán ser informados acerca de las sustituciones genéricas, deberán ser educados sobre cómo identificar diferentes formulaciones genéricas de la misma droga, y deben alertar al médico de trasplantes cuando se realicen sustituciones no controladas del medicamento.

***Cabe destacar que algunos de los sistemas de salud de nuestros países, en lo que atañe a las recomendaciones señaladas en los incisos 2, 3 y 4, el paciente no recibe advertencia alguna en relación a la sustitución entre medicamentos genéricos de la misma droga, que le son suministrados.***

***Tampoco se avisa a los médicos tratantes sobre la disponibilidad y permanencia del medicamento genérico que el paciente está utilizando. De esta forma el paciente transita de uno a otro genérico sin previo aviso, en repetidas ocasiones durante la evolución postrasplante, sin que se esté verificando las variaciones que en los niveles en sangre del medicamento de ventana terapéutica estrecha, estén ocurriendo.***

5. Nuevas formulaciones de medicamentos genéricos inmunosupresores que no cumplan estrictamente los criterios de bioequivalencia no deberán ser utilizados. De manera similar, el uso de medicamentos inmunosupresores genéricos aprobados y en uso, que no cumplan con los criterios de bioequivalencia recientemente actualizados por la EMA, deberán ser desaprobados.

***La sucesión de medicamentos genéricos inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha que son dispensados a los pacientes receptores de trasplante en algunos de nuestros países, no han sido evaluados acorde a***

***estas recomendaciones. La gran variabilidad observada de los niveles en sangre del inmunosupresor en cuestión, relacionados a cambios sucesivos y frecuentes entre medicamentos genéricos de la misma droga, hace suponer que los estudios de “bioequivalencia” que permitieron su utilización por las autoridades de salud, son cuestionables, o bien que la “bioequivalencia” documentada en sujetos adultos sanos voluntarios (si este hubiera sido el caso), quienes tienen función renal, hepática y cardíaca normales y que no reciben otros medicamentos, limitan extrapolar los resultados a pacientes receptores de trasplante en quienes concurren frecuentemente múltiples factores que pueden afectar mantener la “bioequivalencia” entre dos medicamentos genéricos.***

6. Se requieren investigaciones posteriores para explorar de manera más completa los beneficios y limitaciones de sustituciones de medicamentos genéricos.  
***En varios países de la Región, acorde a lo expresado en los puntos anteriores, lo consideramos urgente.***

Las opiniones de expertos en este ámbito han sido igualmente aportadas por otras sociedades médicas. Así, las recomendaciones de la National Kidney Foundation señalan:(7)

1. Incluir a ciclosporina y tacrolimus en la categoría de drogas de dosis crítica
2. Utilizar estudios farmacocinéticos con diseño reproducible para bioequivalencias establecidas
3. Los genéricos deben demostrar bioequivalencia en poblaciones “blanco”

4. Enfatizar la necesidad de notificar al médico y al paciente cuando ocurran sustituciones de una a otra formulación
5. Implementar monitorización adecuada cuando los inmunosupresores son sustituidos de una a otra formulación

Por su parte, la Sociedad Americana de Trasplantes recomienda:(6)

1. Mantener un uso consistente de la formulación del inmunosupresor seleccionado
2. Establecer empaques y aspecto de las tabletas únicos para cada genérico
3. Asegurar que los pacientes son instruidos de tal suerte que informen al médico tratante cuando ha ocurrido un cambio en la formulación de la droga, con la finalidad de llevar a cabo un seguimiento apropiado
4. Incorporar estudios de bioequivalencia en población de pacientes “blanco” para fines del proceso de aprobación de la droga inmunosupresora genérica

La Sociedad Americana de Cirujanos de Trasplantes se manifiesta de forma similar y expresa que los estudios de bioequivalencia para inmunosupresores genéricos deben incluir, al menos, pacientes receptores de trasplante estables.

Es menester destacar que la SYALyC no ha permanecido ajena a esta circunstancia. En el año 2010, con motivo del Primer Foro de Bioética en Trasplantes concebido en el seno de la propia Sociedad, se publicó el Documento de Aguascalientes, documento en el cuál quedaron asentadas las opiniones consensuadas por un grupo numeroso de participantes de América Latina y el Caribe dedicados a la práctica de trasplantes. Como producto de la Sección correspondiente al “Acceso y Calidad de la Inmunosupresión” se expresaron las

consideraciones que debieran ser tomadas en cuenta por las empresas que inician trámites para aprobación de formulaciones genéricas de drogas inmunosupresoras ante los respectivos ministerios de salud de los países de la Región y éstas quedaron reunidas en 3 incisos, citamos:

- “a. Presentar referencias sobre el origen de la droga y su uso en otros países.*
- b. Someter a la formulación genérica a estudios clínicos de trasplante que garanticen seguridad y eficacia terapéutica con supervisión por terceros autorizados. Estos estudios deberán tener una potencia estadística adecuada.*
- c. Garantizar provisión del fármaco por un periodo no menor a un año para evitar el riesgo de la interrupción e intercambiabilidad de los medicamentos. Es frecuente que el comercializador del genérico tenga problemas de producción y/o distribución que limitan el abasto adecuado de los medicamentos”*

En virtud de que los medicamentos inmunosupresores genéricos se encuentran actualmente en uso en varios de nuestros países, en un afán de asegurar los mejores estándares de seguridad para los pacientes a quienes éstos son suministrados y en ausencia de estudios clínicos en población blanco que comparen el innovador vs el genérico, la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe propone las siguientes Recomendaciones para los médicos que tienen a su cargo la atención de los pacientes, farmacistas-farmacéuticos que dispensan medicamentos y también para las Autoridades de Salud de nuestros países que aprueban la inclusión de inmunosupresores genéricos para uso clínico:

1.- Garantizar que los medicamentos inmunosupresores genéricos, particularmente inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) que son autorizados para uso clínico por las autoridades de salud, reúnan los siguientes requisitos:

- a) Que los intervalos de confianza para establecer bioequivalencia con el innovador en medicamentos inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha, específicamente tacrolimus y ciclosporina, se establezcan con base a rango entre 90% y 111%.
- b) Que cada uno de los genéricos de estos 2 inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) que sean autorizados para uso clínico hayan demostrado bioequivalencia con el **innovador**.
- c) Que se realicen controles de calidad por las autoridades competentes para este rubro, en cada uno de los países, a las empresas farmacéuticas que producen o distribuyen medicamentos inmunosupresores genéricos, con la frecuencia necesaria para garantizar apego a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- d) Que se mantenga consistentemente al paciente en la misma formulación del inmunosupresor, ya sea innovador ó genérico aprobado, evitando hacer sustituciones entre ellos. Las sustituciones propician mayores gastos al sistema de salud, al paciente y representa mayores riesgos.
- e) Que las sustituciones entre innovador y genérico sean indicadas por el médico tratante. Si estas ocurren por quienes dispensan medicamentos (farmacista- farmacéutico, sistema de salud), el paciente y el médico tratante deberán ser alertados para llevar a cabo las determinaciones en niveles en sangre correspondientes y garantizar que éstos se encuentran en rango adecuado.
- f) Que se evite intercambiar prescripciones de uno a otro genérico aprobado de inmunosupresores de ventana terapéutica estrecha (tacrolimus y ciclosporina), aun cuando ambos hayan probado bioequivalencia con el innovador.

g) Que las autoridades de salud identifiquen claramente en cada país las instancias que serán responsables de los reportes de farmacovigilancia efectuados por los médicos y actuar en consecuencia.

## BBLIOGRAFÍA

- 1.- STALYC (Estatuto de la Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe))
- 2.- Núria Homedes, Antonio Ugalde. Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries. Bulletin of the World Health Organization 2005; 83:64-70.
- 3.- OPTN & SRTR ANNUAL DATA REPORT 2010: Kidney. Am J Transplant 2012; 12: (Suppl 1) 9-32.
- 4.- Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. Am J Transplant 2011; 11:1765-66
- 5.- Helderman JH. Generic substitution for immunosuppressive drugs. Dialysis and Transplantation 2011; 40:37-40.
- 6.- Alloway RR, Isaacs R, Lake K et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. Am J Transplant 2003; 3:1211-5.
- 7.- Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, et al. Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper. Am J Kidney Dis 1999; 33:389-97
- 8.- Johnston A, Belitsky P, Freiv et al. Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60:389-395.

9.- van Gelder T and Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transplant Int* 2013; doi:10.1111/tri.12074

10.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf)

11.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)

12.- Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA.[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

13.- U.S. FDA. Summary Minutes of the Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM210930.pdf>

14.- van Gelder T. ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Trnasplant Int* 2011; 24:1135

15.- Desafíos Éticos en la Práctica de Trasplantes en América Latina: Documento de Aguascalientes. *Nefrología*; doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10820