

I CONGRESO COSTARRICENSE DE BIOÉTICA  
VII REUNIÓN DE LA RED COCHRANE IBEROAMERICANA  
V REUNIÓN ANUAL DE LA RED IBEROAMERICANA - GPC  
II REUNIÓN DE LA RED COCHRANE CENTROAMÉRICA

EQUIVALENCIAS TERAPEUTICAS : EL CASO DE LOS  
INMUNOSUPRESORES PARA TRASPLANTES

## **EVALUACIÓN DE RIESGO.**

Dra. Judith. D. Cartaya López.

Junio, 2008



**Riesgo Terapéutico:** Probabilidad de que un paciente experimente una reacción adversa o fallezca como consecuencia de un tratamiento específico.

**Evaluación del riesgo:** Identificar y caracterizar la naturaleza, frecuencia y severidad de los daños asociados con la utilización del producto en la cantidad y la manera propuesta.

## **MANEJO DEL RIESGO**



**Proceso iterativo durante toda la vida del producto:**

- Evaluación del balance riesgo-beneficio (R/B)
- Desarrollo e implementación de herramientas para minimizar los riesgos mientras que se mantengan los beneficios
- Evaluación de la efectividad de las herramientas y reevaluación del balance R/B
- Ajuste, si es necesario, de las herramientas de minimización del riesgo para mejorar el balance R/B

Los resultados de la evaluación del riesgo deben influir en las decisiones del fabricante sobre las actividades de minimización del riesgo.

# Etapas del desarrollo de un Medicamento.

**Toxicidad,  
Modelos de  
animales de  
laboratorio**

**Evaluación  
Preclínica**

**Químico-Farmacéutica  
y Biológica  
Farmacológica  
Toxicológica**

**BPM**

**BPL**

**Relación dosis/  
frecuencia de EA,  
reaccion adversa de  
incidencia 1%**

**Evaluación  
Clínica**

**PROTOCOLOS  
Fase I, II, III  
BE**

**BPC**

**Seguridad a  
largo plazo y  
población de  
alto riesgo**

**Estudios Post  
comercialización**

**Fase IV**

**F. Farmacéutica  
Nueva Indicación  
R. Posológico**

**ENSAYO CLINICO  
AUTORIZACION**

**SANITARIO  
REGISTRO**

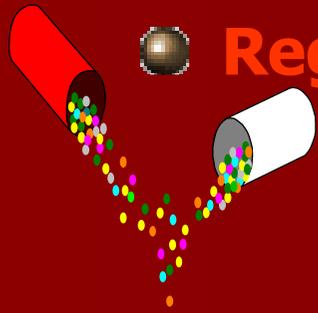
## Consideraciones en la evaluación de la seguridad.

### Diferencias entre los ensayos clínicos y la práctica habitual

<b>Características</b>	<b>Ensayos clínicos</b>	<b>Práctica habitual</b>
Numero de pacientes	Pequeño	Mucho mayor
Tipo de pacientes	Poblacion diana (Adultos)	Adultos, niños, ancianos, Embarazadas
Indicaciones	Muy definida	Menos definida
Patologías concomitantes	Sin otras patologías	Con otras patologías
Posibilidad de Interacciones	Limitada	Amplia
Dosis y pautas	Estandarizada	Variable
Cumplimiento terapéutico	Controlada	Descontrolada
Duración	Corta	Larga

### Determinantes de las reacciones adversas

<b>Fármaco</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Otros</b>
Farmacocinética	edad, sexo, embarazo, desnutrición	Otros farmacos
Formulación	Enfermedades concomitantes	Alcohol
Dosis	Predisposición alérgica	Contaminantes
Vía y velocidad	Predisposición genética	Tabaco



## Regulaciones de Relevancia Internacional en Evaluación de riesgo

FDA. **Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment.** 2005.

FDA. **Guidance for Industry. Premarketing Risk Assessment.** 2005.

FDA. **Concept paper. Risk Management Programs.** 2003

European Medicines Agency. **Post Authorization Evaluation of Medicines for Human Use . Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use.** 2005.

European Medicines Agency. **Reflection Paper on Benefit - Risk Assessment Methods in the Context of the Evaluation of Marketing Authorization Applications of Medicinal Products for human Use.** 2008.

Los productos farmacéuticos multiorigen deben cumplir con los mismos patrones de calidad, seguridad y eficacia que el producto innovador, como surgen después de estar colocados en el mercado los primeros, requieren de las evidencias que demuestren que son **clínicamente intercambiables** (*pueden ser administrados en sustitución de los innovadores con resultados similares*)

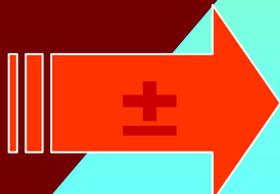


# REQUERIMIENTOS OFICIALES EN LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS DE BD/BE



**Estrecho margen terapéutico**  
**Farmacocinética compleja**  
**Indicación en enfermedades graves**  
**Propiedades fisicoquímicas desfavorables**  
**Evidencia de problemas de BD**

**SI**



**Amplia ventana terapéutica**  
**Medicamentos que sólo difieren en la dosis**  
**Ligeras modificaciones en el método de fabricación**  
**Cuando se dispone de correlaciones *in vitro/in vivo***

**NO**

- Administración intravenosa
- Fármacos que se administran disueltos, vía oral
- Fármacos sin absorción sistémica, que no estén en solución, para uso no sistémico (oral, nasal, ocular, dérmicos, rectal, vaginal)
  - Medicamentos tópicos para uso local
- Bioexenciones por Sistema de Clasificación Biofarmacéutica



## L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

### L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

#### L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

<b>L04AA</b> <u>Selective immunosuppressants</u> 14	<b>L04AB</b> <u>Tumor necrosis factor alpha (TNF-<math>\alpha</math>) inhibitors</u> 5	<b>L04AC</b> <u>Interleukin inhibitors</u> 3	<b>L04AD</b> <u>Calcineurin inhibitors</u> 2	<b>L04AX</b> <u>Other immunosuppressants</u> 4
<u>Mycophenolic acid</u> <u>Sirolimus</u> <u>Leflunomide</u> <u>Everolimus</u>	<u>Etanercept</u> <u>Infliximab</u> <u>Afelimomab</u> <u>Adalimumab</u>	<u>Daclizumab</u> <u>Basiliximab</u> <u>Anakinra</u>	<u>Ciclosporin</u> <u>Tacrolimus</u>	<u>Azathioprine</u> <u>Thalidomide</u> <u>Methotrexate</u> <u>Lenalidomide</u>

#### ■ GRUPO TERAPEUTICO

Debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizados para el tratamiento de padecimientos graves:

- |                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| 1. Antibióticos    | 5. Antiepilépticos         |
| 2. Hormonales      | <b>6. Inmunosupresores</b> |
| 3. Antineoplásicos | 7. Antiretrovirales        |
| 4. Cardiotónicos   | 8. Hipoglucemiantes        |

■ **MARGEN TERAPEUTICO ESTRECHO** : (Relación entre su concentración terapéutica y su concentración tóxica sea muy cercana, así como todos aquellos medicamentos que presenten efectos tóxicos a sus concentraciones terapéuticas).

# Agentes Inmunosupresores

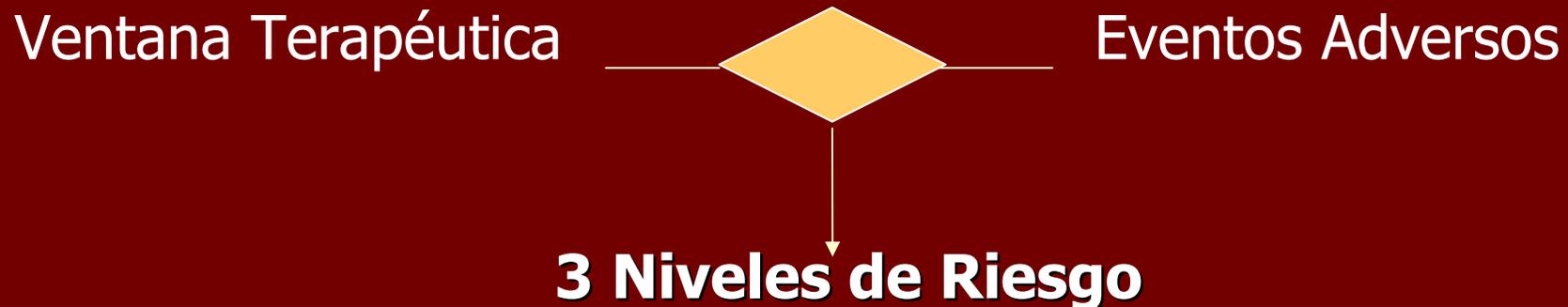
- **Son usados para prolongar la sobrevivencia de órganos y tejidos trasplantados.**
- **Productos con alta variabilidad farmacocinética. BD baja. Biotransformación hepática.**
- **De manera general son de alta toxicidad, están asociados a RAM frecuentes como: nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, alteraciones del TGI, del SNC, hematológicas, cutáneas, metabólicas, HTA, infecciones .**
- **Requieren monitorización estrecha y ajustes en la posología.**
- **Representa determinado riesgo en población vulnerable (embarazo, lactancia, niños ancianos e insuficiencia renal y hepática).**

RED/ PARF. Criterios Científicos para los Ensayos de Bioequivalencia, las bioexenciones y las estrategias para su implementación. 2005.

## Clasificación de los principios activos de acuerdo a su riesgo sanitario (PARF/OPS)

**Variante:** Identificar IFA que por sus características farmacológicas, deben ser controlados mediante determinaciones en sangre.

***Definición en el contexto de la BE:***



# ■ Categorías de riesgo sanitario

## ***Riesgo Sanitario Alto (3):***

Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

## ***Riesgo Sanitario Intermedio (2):***

... reacciones adversas, no necesariamente graves...

## ***Riesgo Sanitario Bajo (1):***

Probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o reacciones adversas leves...

# METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN DE RIESGO

Clasificación de los principios activos del Listado de Medicamentos Esenciales de la OMS, por su riesgo sanitario

Riesgo sanitario	Total de IFA
3	16
2	54
1	24

1. <b>Ácido Valproico</b>	9. <b>Griseofulvina</b>
2. <b>Carbamazepina</b>	10. <b>Oxcarbazepina</b>
3. <b>Carbonato de Litio</b>	11. <b>Procainamida</b>
4. <b>Ciclosporina</b>	12. <b>Quinidina</b>
5. <b>Digoxina</b>	13. <b>Teofilina</b>
6. <b>Etambutol</b>	14. <b>Tolbutamida</b>
7. <b>Etosuximida</b>	15. <b>Verapamilo</b>
8. <b>Fenitoína</b>	16. <b>Warfarina</b>

# Categorías de riesgo sanitario

Modelo ponderado

Riesgo sanitario

Realidad observada

$$\text{Puntaje Total} = \left[ \text{Riesgo Sanitario} \times 3 \right] + \left[ \text{No. de países que exigen estudios} \times 1 \right]$$

Riesgo sanitario (RS):

3 puntos al RS alto

2 puntos al RS intermedio

1 punto al RS bajo

Países: EUA, Canada y 8 Latinoamericanos

Principio Activo	R/RP	P/PP	Ptos
Ciclosporina	3/9	10/10	19
Metrotexato	2/6	7/7	13

## Importante:



Según OMS el fundamento de la metodología para la evaluación de las Categorías de riesgo sanitario, lleva implícito:

- Limitación de los países en la aplicación de las normas de BE.
- Selección racional de los IFA que se le exigirá estudios de BE
- Decisión de Salud Pública, al evaluar la relación beneficio/riesgo.

El grupo de riesgo trabajó en la discriminación reguladora de la necesidad de realizar estudios de BE, en CUBA:

- Prioridad Sanitaria Nacional.
- Productos tributarios de demostración de intercambiabilidad y BE.
- Clasificación de prioridad sanitaria acuerdo al Sistema VEN.
- Revisión de los listados que aparecen en la Reg 18/99 Requerimientos para Estudios de BD y BE
- Clasificación de riesgo según modelo ponderado (PANDRH)
- Lista armonizada de principios activos prioritarios para la realización de estudios de bioequivalencia (Cuba/ Venezuela).

## Se desarrolla:

Algoritmo para el establecimiento de las Categorías de Riesgo:

- ✓ Información de seguridad de los medicamentos.

Ventana Terapéutica: dosis para producir un efecto deseado /dosis que provoca un efecto indeseado.

(VT= Conc. Max no tóxica/ Conc. Mín tóxica).

Margen Terapéutico Estimado: Relación dosis mínima establecida/dosis máxima reconocida. Valor límite 2.

- ✓ Tiempo de comercialización y prevalencia de uso del producto ( $\pm$  5 años)
- ✓ Clasificación farmacológica, según el Clasificación ATC
- ✓ Población a la que va dirigida (poblaciones especiales y precauciones especiales)
- ✓ Gravedad de las RAM

**La clasificación de riesgo dependerá de la magnitud y/o, complejidad y/o características de cada uno de estos elementos.**



## Algoritmo para evaluación de riesgo

Aspectos a tomar en cuenta	Categorías de riesgo		
	Mayor/Alto	Medio/aceptable /moderado	Menor / bajo
<b>Margen Terapéutico Estimado (Dosis mín estudiada/ Dosis máx reconocida) = 2</b>			
≤ 2	<b>3</b>		
> 2		<b>2</b>	
Productos que se administran a dosis única, los que no se puede establecer dosis máxima, uso profiláctico, entre otros.			<b>1</b>
<b>Tiempo de comercialización:</b>			
+ de 5 años			<b>1</b>
- de 5 años		<b>2</b>	
Nuevo Producto	<b>3</b>		
<b>Clasificación farmacológica:</b>			
Antiinfeccioso, CVr, Nervioso, Antineoplásicos, Sangre, Inmunomoduladores, otros Biológicos	<b>3</b>		
Endocrino Metabólico, Músculo esquelético, Parasitología, Respiratorio		<b>2</b>	
Dermatológico, Digestivo, Genitourinario, Órganos sensoriales, Varios.			<b>1</b>

# Algoritmo para evaluación de riesgo

Aspectos a tomar en cuenta	Categorías de riesgo		
	Mayor/Alto	Medio/aceptable /moderado	Menor / bajo
<b>Población a la que va dirigida (Precauciones Especiales)</b>			
Poblaciones especiales (Embarazo, Lactancia, Pediatría, Geriatría)	3		
Casos especiales (Insuf. Renal y hepática)	3		
Población diana (específica para una indicación determinada)		2	
No aparezca en los grupos anteriores			1
<b>Gravedad de la RAM:</b>			
Aumento de la mortalidad Amenaza vital	3		
Aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía, o enfermedad incapacitante, o RAM moderada		2	
RAM leve			1

## Algoritmo para evaluación de riesgo

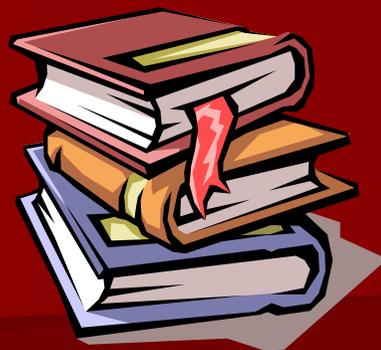
En el algoritmo propuesto se hace la sumatoria y se establecen las categorías según el puntaje siguiente:



<b>RIESGO</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>I (Mayor/Alto)</b>	11 – 18 Puntos
<b>II (Medio/Aceptable/Moderado)</b>	6 – 10 Puntos
<b>III (Menor / Bajo)</b>	$\leq 5$ Puntos

EJEMPLO

<b>PRODUCTO</b>	<b>MTE</b>	<b>TC</b>	<b>ATC</b>	<b>PE</b>	<b>RAM</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Ciclosporina 200 mg, capsulas y 25 y 100 mg, tabletas</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>L04 A 3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>12</b>



## Beneficios de la aplicación



- ☺ Una vez establecida la categoría de riesgo del producto, se puede ubicar en el contexto de la clasificación de VEN (Vitales, Esenciales, No Esenciales y Especiales) adoptada en Cuba, por la cual se establece la condición de Uso del Cuadro Básico de Medicamentos del país.
- ☺ Se incluye en los documentos normativos, para la obtención de Registro Sanitario y/o Autorización de Ensayos Clínicos.
- ☺ Los resultados de la evaluación deben ser incluidos por el solicitante, en cada trámite de Registro o Ensayo clínico que se presente al CECMED.



***Quien hace, puede equivocarse.  
Quien nada hace, ya está equivocado.***

***Daniel Kon.***

**Muchas Gracias**