

Retirada de productos antirretrovirales de la lista OMS de medicamentos precalificados

Información y orientación para los órganos de reglamentación, los programas nacionales sobre el SIDA, médicos y pacientes

1 de septiembre de 2004

Departamento de Medicamentos Esenciales y Políticas Farmacéuticas;
Departamento de VIH/SIDA

La OMS sigue recibiendo muchas preguntas sobre la reciente retirada de cinco medicamentos de su lista de productos precalificados. Habida cuenta de la importancia de esos medicamentos para los pacientes y los esfuerzos internacionales encaminados a extender el tratamiento, la OMS ofrece a continuación algunas aclaraciones sobre la decisión de retirar de la lista los productos en cuestión, y aconseja a los órganos de reglamentación, directores de programas nacionales sobre el SIDA, prescriptores y pacientes lo que se puede hacer en respuesta a ello a nivel de país.

¿QUÉ HA SUCEDIDO?

En mayo y julio de 2004, la OMS efectuó una serie de inspecciones de organizaciones y/o laboratorios de investigación por contrato (en adelante OIC) en el marco de su vigilancia en curso de los medicamentos precalificados. Las OIC habían sido contratadas por fabricantes para efectuar pruebas destinadas a demostrar la bioequivalencia de medicamentos presentados como candidatos para la precalificación, de conformidad con los requisitos de la OMS. Las pruebas de bioequivalencia consisten en ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos a fin de determinar si la concentración de un medicamento genérico en la sangre de un paciente es equivalente a la del producto original. Inicialmente, los datos (resultados) presentados a la OMS por los fabricantes demostraban que había bioequivalencia.

Durante las inspecciones se encontró que una OIC cumplía con las orientaciones internacionales sobre buenas prácticas clínicas y buenas prácticas de laboratorio en la realización de los estudios en cuestión. Sin embargo, se encontró que otras dos OIC no cumplían porque había discrepancias graves entre los resultados iniciales compilados por las OIC y los presentados a la OMS por los fabricantes.

1. Confirmación de la bioequivalencia de dos medicamentos contra el SIDA

La OIC que había realizado estudios sobre la bioequivalencia de una combinación de tres dosis fijas en dos concentraciones diferentes cumplía con los requisitos. Por lo tanto, se ha demostrado que esos productos (uno precalificado en diciembre de 2003 y el otro en la misma época de la inspección de la OIC) son bioequivalentes y se pueden utilizar como alternativas de dos de los medicamentos retirados recientemente. Son los siguientes:

- lamivudina 150 mg más estavudina 40 mg y nevirapina 200 mg, comprimidos, fabricado por Cipla, *ya presente en la lista*
- lamivudina 150 mg más estavudina 30 mg y nevirapina 200 mg, comprimidos, fabricado por Cipla, *recientemente incorporado a la lista*

2. Cinco medicamentos fueron retirados de la lista por falta de pruebas de bioequivalencia

La OMS no puede aceptar ya el informe presentado por los fabricantes relativo a los estudios sobre la bioequivalencia de cinco medicamentos. Dado que la prueba de bioequivalencia es una

condición previa a la precalificación y que el incumplimiento de parte de las OIC es grave, dos de los productos en cuestión se retiraron de la lista el 27 de mayo y los otros tres el 4 de agosto. Los cinco productos son los siguientes:

- Lamivudina 150 mg más estavudina 30 mg y nevirapina 200 mg, comprimidos, fabricado por Ranbaxy Laboratories Ltd, Dewas (India), en tiras de aluminio, 10 a 60 comprimidos por caja
- Lamivudina 150 mg más estavudina 40 mg y nevirapina 200 mg, comprimidos, fabricado por Ranbaxy Laboratories Ltd, Dewas (India), en tiras de aluminio, 10 a 60 comprimidos por caja
- Lamivudina 150 mg más zidovudina 300 mg, comprimidos, fabricado por Ranbaxy Laboratories Ltd, Dewas (India), en blísteres, envases de 60 a 100 comprimidos
- Lamivudina 150 mg, comprimidos, fabricado por Cipla Ltd, Kurkumbh (India), blísteres de 10 comprimidos
- Lamivudina 150 mg más zidovudina 300 mg, comprimidos, fabricado por Cipla Ltd, Vikhroli (India), blísteres de 10 comprimidos.

SIGNIFICADO DE LA RETIRADA DE LOS CINCO MEDICAMENTOS

La OMS no es una autoridad de reglamentación supranacional. En la lista OMS de productos precalificados figuran los medicamentos que han sido evaluados y cuya adquisición por organizaciones de las Naciones Unidas ha sido aprobada. Esa lista no tiene carácter jurídico a nivel nacional. En los países, la responsabilidad plena de autorizar la comercialización y utilización de productos medicinales en programas de salud pública corresponde a las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica. Las normas seguidas por la OMS para la precalificación son más estrictas que las aplicadas por muchos países. Por ejemplo, no todos los países exigen legalmente estudios de bioequivalencia *in vivo* (pequeños ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos) para los medicamentos genéricos; tampoco tienen exigencias estrictas respecto de la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos.

A la hora de decidir acerca de la mejor línea de acción, las autoridades nacionales, así como los programas, prescriptores y pacientes, deben tener en cuenta lo siguiente:

- **Estos productos pueden ser o no bioequivalentes;**
- **La interrupción del tratamiento antirretroviral constituye un riesgo grave para el paciente y puede tener repercusiones negativas desde una perspectiva de salud pública.**

REPERCUSIONES PRÁCTICAS PARA LAS AUTORIDADES NACIONALES DE REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

Explicación adicional

Los cinco productos se han retirado porque, como resultado del incumplimiento de las buenas prácticas clínicas y de laboratorio, faltan pruebas de bioequivalencia. No obstante, satisfacen otras especificaciones relativas a la calidad, como la pureza de los ingredientes farmacéuticos activos, la estabilidad y la elaboración acorde con las buenas prácticas de fabricación en una planta farmacéutica moderna.

Acción recomendada

Muchas autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica no exigen datos de bioequivalencia para autorizar el ingreso de medicamentos genéricos en sus mercados. En ese caso no hay ninguna obligación legal de suspender la autorización de comercialización de los cinco medicamentos retirados de la lista. En los países donde se requieren pruebas de bioequivalencia, la autoridad nacional de reglamentación farmacéutica debe considerar una o más de las siguientes medidas:

- 1) Solicitar una copia confidencial del informe de inspección de la OMS.

- 2) Como medida de emergencia, no aplicar temporalmente sus requisitos de bioequivalencia a estos productos, y pedir que los fabricantes presenten datos sobre nuevos estudios de bioequivalencia dentro de un plazo de cuatro meses; si no se cumplen esos plazos, se ha de considerar la posibilidad de retirar la autorización de comercialización.
- 3) No dar salida para el consumo a las existencias de los productos mientras no se disponga de los resultados de los nuevos estudios de bioequivalencia.
- 4) Retirar la autorización de comercialización de los productos.
- 5) Facilitar información detallada y asesoramiento a los directores de programa, prescriptores y pacientes acerca de la mejor manera de abordar la situación sin comprometer los objetivos de los programas de tratamiento.

REPERCUSIONES PRÁCTICAS PARA LOS DIRECTORES DE PROGRAMA

Explicación adicional

En los países donde la autoridad nacional de reglamentación farmacéutica no exige datos sobre bioequivalencia no es legalmente necesario retirar los productos; incluso en los países donde se exijan esos datos, las autoridades podrán (temporalmente) decidir que no los retirarán (véase más arriba). En todos los casos se deben sopesar atentamente los riesgos asociados a la falta de pruebas de bioequivalencia de los productos y los riesgos individuales y de salud pública de interrumpir el tratamiento si no se encuentran medicamentos alternativos.

En general, la respuesta más apropiada consistiría en sustituir esos antirretrovirales por otros semejantes procedentes de proveedores precalificados, siempre y cuando se disponga de tales productos (véase el anexo 1 más abajo). Sin embargo, no se recomienda la sustitución por antirretrovirales que no estén precalificados, no solamente porque no está confirmada su bioequivalencia, sino porque la OMS tampoco ha verificado otros aspectos relacionados con la calidad.

Acción recomendada

- 1) Consultar con la autoridad nacional de reglamentación farmacéutica para determinar la mejor línea de acción.
- 2) Preparar y aplicar una estrategia de comunicación dirigida a los prescriptores y pacientes.
- 3) Adoptar las medidas necesarias para sustituir esos productos por otros precalificados (la lista figura más abajo en el anexo 1). A este respecto se recomienda lo siguiente en situaciones específicas:
 - a) **Se considera la posibilidad de adquirir los medicamentos retirados de la lista, pero éstos todavía no se han encargado.** Los productos retirados de la lista no se deben encargar. En su lugar se deben encargar otros productos precalificados, a menos que los que han sido retirados se vuelvan a incorporar en la lista OMS de productos precalificados.
 - b) **Los productos retirados de la lista han sido encargados para continuar o extender los programas de tratamiento.** Los productos retirados de la lista que se hayan encargado pero no recibido no se deben aceptar. En ese caso, se deben encargar en su lugar otros productos precalificados. Sin embargo, si no se encuentran inmediatamente otros proveedores y la no aceptación de los productos encargados puede dar lugar a una incapacidad para seguir tratando a pacientes o iniciar tratamientos, los riesgos de ello son mayores que los de administrar medicamentos cuya bioequivalencia no esté demostrada, pero que por otro lado hayan sido precalificados. En ese caso se justifica aceptar y utilizar los productos retirados de la lista. Después de ello se deben encargar exclusivamente productos precalificados.

REPERCUSIONES PRÁCTICAS PARA LOS PRESCRIPTORES Y PACIENTES

En principio, los pacientes deben dejar de tomar los medicamentos retirados de la lista y sustituirlos por otros precalificados (véase el anexo 1). Sin embargo, en muchos casos será difícil encontrar inmediatamente productos precalificados alternativos. En esa situación se recomienda que los pacientes sigan tomando los productos retirados de la lista porque el riesgo de interrumpir el tratamiento es mayor que el de tomar medicamentos cuya bioequivalencia no esté demostrada pero que por otro lado hayan sido precalificados. No se recomienda sustituir esos productos por otros no precalificados porque su calidad no ha sido documentada por la OMS.

Se debe informar al paciente de que no hay razones para creer que seguir tomando los productos retirados de la lista sea peligroso, pero sí se les debe advertir que la interrupción del tratamiento o la sustitución de los antirretrovirales por otros cuya calidad no esté garantizada son mucho más arriesgadas.

PRÓXIMAS MEDIDAS

Próximas medidas de los fabricantes

Los fabricantes han indicado que volverán a someter los productos en cuestión a nuevos estudios de bioequivalencia por laboratorios diferentes. Cuando esos productos y laboratorios satisfagan los requisitos especificados, la OMS volverá a incorporarlos en su lista de medicamentos precalificados.

Los pasos siguientes de la OMS

- A petición y con carácter confidencial, la OMS pondrá a disposición de las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica los informes de inspección sobre los productos retirados de la lista.
- Apenas haya recibido nuevos datos sobre la bioequivalencia de los productos retirados de la lista, la OMS dispondrá inmediatamente evaluaciones de los datos e inspecciones de los sitios a fin de reducir al mínimo los retrasos administrativos de la posible reincorporación de los productos en la lista.
- La OMS enviará a todos los fabricantes de productos precalificados una carta en la que les pedirá que adopten todas las medidas necesarias para cerciorarse de que los datos presentados a la OMS sean correctos y completos y verifiquen que las OIC hayan seguido las normas apropiadas.
- La OMS inspeccionará con urgencia todas las demás OIC que hayan realizados estudios sobre la bioequivalencia de productos precalificados, comenzando por los medicamentos prioritarios.
- En lo concerniente a las nuevas solicitudes, la OMS introducirá inspecciones de las OIC y laboratorios para determinar la observancia de las buenas prácticas clínicas y las buenas prácticas de laboratorio como requisito previo a la precalificación.
- La OMS también iniciará un programa de inspecciones de fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos (materias primas), concentrando inicialmente la atención en los antirretrovirales.

PREGUNTAS FRECUENTES

¿Cómo es posible que estos productos retirados de la lista hayan sido precalificados?

Hasta ahora, la evaluación de los datos sobre bioequivalencia (suministrados por el fabricante) formaba parte del procedimiento estándar de precalificación; no formaba parte de éste la inspección regular *in situ* de las OIC donde se efectuaban los estudios de bioequivalencia. Ésta es la práctica corriente de muchas autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica. El 1 de mayo de 2004 entró en vigor la Directiva 2001/10/EC de la Comisión Europea, por la que se exige que los países

realicen esas inspecciones. Habida cuenta de que la OMS se compromete a velar por una calidad óptima, la Directiva de la Comisión Europea llevó a efectuar inspecciones de las OIC que realizaban estudios de bioequivalencia (comenzando por los productos para tratar enfermedades prioritarias), y ello llevó después a retirar de la lista los cinco productos mencionados.

¿Qué significa esto respecto de los demás productos de la lista?

Todos los productos que figuran en la lista han sido sometidos a lo siguiente: evaluación de los datos presentados en las carpetas sobre el producto acerca de la eficacia, seguridad, calidad y bioequivalencia; inspección de las plantas para determinar la observancia de las buenas prácticas de fabricación; y pruebas de muestras en laboratorios independientes para determinar el cumplimiento con las especificaciones del producto. De acuerdo con la Directiva Europea de 1 de mayo de 2004, los requisitos comprenden ahora inspecciones de las prácticas clínicas y de laboratorio. Por ejemplo, una inspección reciente de la OIC que realizó los estudios de bioequivalencia de dos concentraciones diferentes de la combinación triple de Cipla reveló que se habían seguido buenas prácticas clínicas y de laboratorio y que esos productos (uno precalificado en diciembre de 2003 y el otro en agosto de 2004) eran bioequivalentes a los medicamentos originales.

Muchas autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica retiran de tiempo en tiempo productos registrados. Esto no significa que el registro inicial estaba injustificado, sino que el sistema de verificación es riguroso y que la eficacia, seguridad y calidad de los productos registrados se sigue verificando después de ese registro.

Información complementaria

Se pueden encontrar declaraciones sobre la retirada de los productos en:

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr53/es/>

http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2004/statement_aidsprequal/en/

Se puede encontrar más información sobre el proyecto de precalificación, incluso una lista completa de los productos precalificados por la OMS, en: <http://mednet3.who.int/prequal/>

La OMS presenta información sobre los precios en:

<http://www.who.int/medicines/organization/par/ipc/s&pScreen/S&Pscreen.pdf>

MSF presenta esa información en:

<http://www.accessmed-msf.org/documents/untanglingtheweb6.pdf>

Para más información, los contactos son los siguientes:

Cuestiones técnicas reglamentarias: André van Zyl, Científico, tel.: +41 22 7913598, móvil: +41 79 4755527; email: vanzyla@who.int

Cuestiones clínicas y terapéuticas: Jos Perriens, Director del Servicio de Medicamentos y Diagnóstico del SIDA, Departamento de VIH/SIDA, tel.: + 41 22 79134456, móvil: + 41 79 2173422; email: perriensj@who.int

Preguntas de los medios de difusión: Daniela Bagozzi, Responsable de Comunicaciones, tel.: + 41 22 7914544, móvil: +41 79 4755490, email: bagozzid@who.int

ANEXO 1:

MEDICAMENTOS Y PROVEEDORES PRECALIFICADOS ALTERNATIVOS

- Lamivudina 150 mg más zidovudina 300 mg, comprimidos, fabricado por GSK, en blísteres (60), en frascos (60)
- Lamivudina 150 mg más zidovudina 300 mg, comprimidos, fabricado por Hetero, en blísteres (10), en frascos (60)
- Lamivudina 150 mg más estavudina 40 mg y nevirapina 200 mg, comprimidos, fabricado por Cipla Ltd, en frascos (60)

- Lamivudina 150 mg más estavudina 30 mg y nevirapina 200 mg, comprimidos, fabricado por Cipla Ltd, en frascos (60)
- Lamivudina 150 mg, comprimidos, fabricado por GSK, 10 mg/ml, solución oral, fabricado por GSK, en frascos (60) y frascos (240 ml), respectivamente
- Lamivudina 150 mg, comprimidos, fabricado por Hetero, en blísteres (10), en frascos (60)
- Lamivudina 150 mg, comprimidos, fabricado por Strides, en blísteres (10), en frascos (60)