

**PROPOSICIÓN SOBRE LOS REQUISITOS MÍNIMOS DE LOS
MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRALES GENÉRICOS EN CHILE
(CCSIDA)**

Para que las drogas antiretrovirales cumplan con el objetivo de suprimir la replicación viral del VIH en forma sostenida, se requiere de que éstas se absorban en el tubo digestivo, alcancen niveles sanguíneos adecuados y mantengan concentraciones estables en el sitio de acción (biodisponibilidad). La supresión sostenida de la replicación viral es, en la actualidad, el principal factor determinante de una adecuada respuesta inmunológica y del éxito clínico de las terapias. Esto es especialmente importante para este tipo de medicamentos debido a que además la supresión incompleta de la replicación viral permite el rápido desarrollo de resistencia viral y lleva al fracaso inmunológico y clínico, limitándose por otra parte las opciones terapéuticas futuras.

Una de las principales limitantes de la terapia y que puede atentar contra los resultados beneficiosos de largo plazo lo constituye la adherencia al tratamiento, factor íntimamente relacionado a la toxicidad intrínseca de los antiretrovirales. La calidad del compuesto en términos de su pureza y disolubilidad puede ser determinante en la tolerancia al tratamiento antiretroviral.

Es por ello que cuando se considera incorporar antiretrovirales genéricos al arsenal terapéutico, debe exigirse tanto el análisis químico del compuesto con los consiguientes antecedentes relativos a estudios de estabilidad, disolubilidad y pureza como los estudios de bioequivalencia que garanticen la similitud del producto respecto del compuesto original.

I.- ANÁLISIS QUÍMICOS

Los análisis químicos exigibles a medicamentos genéricos que garanticen su calidad deben incluir:

- a) Estudios de pureza.
- b) Estudios de estabilidad
- c) Estudios de disolubilidad que incluyan diferentes pH, perfiles de disolución a distintas velocidades de agitación y requerimiento de surfactantes en drogas de pobre solubilidad.

Además, en el caso de los medicamentos antiretrovirales, se deben efectuar controles aleatorios periódicos en estantería para garantizar la continuidad de la calidad certificada en los estudios de aprobación.

II.- ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

En dichos estudios, se recluta a sujetos sanos que reciben la droga original y posteriormente el compuesto genérico en estudio. Se determina los niveles plasmáticos del fármaco y se construyen curvas en función del tiempo. Se compara entonces a los sujetos con si mismos, en términos de la concentración plasmática máxima alcanzada ($C_{m\acute{a}x}$), el

tiempo en alcanzar dicha concentración ($T_{m\acute{a}x}$), Vida media ($t_{1/2}$) y el área bajo la curva (ABC), entre otros. Un requisito esencial de estos estudios, es que los métodos bioanalíticos utilizados sean precisos, sensibles y reproducibles. Basados en estas recomendaciones, el CCSIDA propone exigir para toda nueva droga antiretroviral genérica estudios de bioequivalencia idealmente efectuados en nuestro país que cumplan con los siguientes requisitos:

- a) Se debe incluir entre 18 a 24 sujetos sanos, quienes reciben el compuesto original o el genérico con 240 ml de agua en condición de ayuno previo, permitiéndoseles posteriormente una comida liviana no antes de 4 horas después de administrado el producto. Se debe consignar números de lotes y fechas de expiración de los productos estudiados.
- b) Se deben recolectar 12 a 18 muestras de sangre (incluyendo un pre-dosis), para la determinación de los niveles plasmáticos de la droga en estudio. Con ello se construye una curva de concentración versus tiempo. El proceso se repite en los mismos sujetos con la droga con que se compara, separado por un intervalo adecuado de “washout” no inferior a 5 vidas medias de la molécula en estudio. Se debe obtener los siguientes datos farmacocinéticos:
 - Características de los sujetos, períodos, secuencias, tratamientos
 - Concentración plasmática en los diferentes tiempos
 - ABC, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$,
 - Variabilidad intra e intersujeto

Los valores de los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y ABC obtenidos para ambas formulaciones, deben ser logaritmizados y sometidos a análisis de varianza (ANOVA). Se debe determinar intervalos de confianza del 95% para la diferencia entre los promedios de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con ambas formulaciones. Se estima como significativas aquellas diferencias en las que el valor de p es menor que 0,05. Se considera bioequivalentes a formulaciones entre las cuales no existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros estudiados.

- c) los métodos bioanalíticos utilizados deben ser conocidos, precisos, sensibles y reproducibles.
- d) Estos estudios se deben repetir con posterioridad a la aprobación del medicamento al menos una vez con muestras obtenidas aleatoriamente, para asegurar la consistencia del producto genérico en uso.

III.- ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA CLÍNICA

No se recomienda efectuar estudios clínicos comparativos para demostrar bioequivalencia, por ser poco sensibles, largos y de alto costo.