

Carta Trámite

20 de diciembre de 2021

A: Todos los Proveedores Contratados por First Medical Health Plan, Inc. para el Plan Vital, Región Única y Población Vital-X (Virtual)

Re: *Carta Normativa 21-1214-01 relacionada a Medicamentos Inmunosupresores AC-OPCAC- 2021-P0004 en el Formulario de Medicamentos en Cubierta*

Estimado(a) Proveedor(a):

Reciba un cordial saludo de parte de First Medical Health Plan, Inc.

Adjunto a este comunicado encontrará la Carta Normativa 21-1214-01 y la Política ASES-OPCAC-2021-P004 Política de Inmunosupresores de la Administración de Seguros de Salud de Puerto Rico (ASES).

A través de esta Carta Normativa, la ASES informa sobre cambios al Formulario de Medicamentos Inmunosupresores en Cubierta Regular.

Los siguientes medicamentos se estarán removiendo del formulario de marca con genérico bioequivalente disponible, efectivo el 1 de enero de 2022:

Medicamento que sale del Formulario	Nombre de Referencia (marca)	Guía de Referencia	Formulario donde se excluye
Neoral®	ciclosporine modified cap.	PA	Salud Física, Nefrología, Oncología
Myfortic®	mycophenolate sodium tab.	PA	Salud Física, Nefrología, Oncología

Además, la ASES informa que, los estudios de bioequivalencia para estos medicamentos no han encontrado evidencia científica que indique superioridad en el medicamento inmunosupresor de marca comparado con el genérico bioequivalente.

La ASES se ampara en la evidencia científica y requiere lo siguiente:

1. Los beneficiarios deberán utilizar las alternativas de medicamentos genéricos bioequivalentes incluidos en el Formulario de Medicamentos en Cubierta (FMC).
2. Los proveedores deben reforzar que los medicamentos genéricos bioequivalentes aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) sean sustituibles por los de marca.

3. Todo especialista deberá monitorear los niveles del medicamento, luego del cambio a genérico, para asegurarse que el beneficiario está en los niveles terapéuticos.
4. Para pacientes por primera vez en terapia farmacológica, es obligatoria la prescripción de medicamentos genéricos.
 - a. Sólo se permitirá continuar medicamentos de marca en pacientes que se encuentren estables en el medicamento de marca y según el criterio médico, cambiar al bioequivalente no sea recomendable.
 - b. La documentación de apoyo para continuar un paciente en un medicamento de marca deberá tomar en consideración el historial del paciente, la edad y otras características clínicas.

La ASES ha establecido la Política AC-OPAC-2021-P004, para el uso de los agentes inmunosupresores en el Formulario de Medicamentos en Cubierta (FMC). Por lo cual es obligatorio que se aplique esta política, de manera que se pueda ampliar su uso adecuado y aumentar la base de potenciales beneficiarios.

Le exhortamos a que lea detenidamente la Carta Normativa 21-1214-01 y la Política AC-OPAC-2021-P004 para que se familiarice con las instrucciones impartidas por la ASES.

Si usted tiene alguna pregunta relacionada a este comunicado y/o necesita información adicional, siéntase en la libertad de comunicarse con nuestro Centro de Servicio al Proveedor al número libre de cargos 1-844-347-7802 de lunes a viernes de 7:00 a.m. a 7:00 p.m. También, puede acceder a www.firstmedicalvital.com.

Cordialmente,

Departamento de Cumplimiento
First Medical Health Plan, Inc.



Carta Normativa 21-1214-01

14 de diciembre de 2021

A: **Todas las entidades de salud contratadas para el Plan de Salud del Gobierno, Vital**

Asunto: **Política uniforme para el uso de los Medicamentos Inmunosupresores en Formulario de Medicamentos en Cubierta (FMC)**

La Administración de Seguros de Salud (ASES) desea recordarles a los proveedores del Plan de Salud de Gobierno, Vital que en la cubierta del beneficio de farmacia es obligatorio prescribir y utilizar los medicamentos genéricos bioequivalentes, clasificación "AB" por la Administración de Drogas y Alimentos, FDA por sus siglas en inglés. Este principio aplica de igual forma a los **medicamentos inmunosupresores**; si estos medicamentos están disponibles en el mercado en sus formas genéricas, esa es la alternativa farmacológica que el beneficiario de Vital deberá estar usando. Para apoyar este principio, se estarán removiendo del formulario los medicamentos de marca con genérico bioequivalente disponible, **efectivo el 1 de enero de 2022**. Los pacientes con uso previo establecido no se verán afectados. Los medicamentos **inmunosupresores** de marca que se estarán removiendo del formulario son:

Nombre del medicamento que sale del formulario	Nombre de referencia	Guía de Referencia	Formulario donde se excluye
Neoral®	ciclosporine modified cap.	PA	Salud Física, Nefrología, Oncología
Myfortic®	mycophenolate sodium tab.	PA	Salud Física, Nefrología, Oncología

En general, los estudios de bioequivalencia para estos medicamentos no han encontrado evidencia científica que indique superioridad en el medicamento de marca comparado con el genérico bioequivalente. **Los resultados de estos estudios clínicos no demuestran diferencia en bioequivalencia cuando se intercambia un medicamento inmunosupresor de marca a uno genérico.** Además, análisis de los estudios científicos no han demostrado diferencia significativa en rechazo de órgano cuando se comparan los productos de marca versus los genéricos bioequivalentes. En general, el monitoreo y ajuste de dosis para optimizar la terapia, luego del cambio del medicamento de marca al genérico bioequivalente debe ser suficiente para establecer los niveles terapéuticos.

Enfatizamos que la ASES se ampara en la evidencia científica y requiere lo siguiente:

1. Los beneficiarios deberán utilizar las alternativas genérico bioequivalentes incluidas en el Formulario de Medicamentos en Cubierta (FMC).
2. Los proveedores de salud contratados deben reforzar que los medicamentos genéricos bioequivalentes aprobados por la FDA sean sustituibles por los de marca.
3. Todo especialista deberá monitorear los niveles del medicamento, luego del cambio al genérico, para asegurarse que el beneficiario está en los niveles terapéuticos.
4. Para pacientes por primera vez en terapia farmacológica, es obligatoria la prescripción de medicamentos genéricos.
 - a. Sólo se permitirá continuar medicamentos de marca en pacientes que se encuentren estables en el medicamento de marca y según el criterio médico, cambiar al bioequivalente no sea recomendable.
 - b. La documentación de apoyo para continuar un paciente en un medicamento de marca deberá tomar en consideración el historial del paciente, la edad y otras características clínicas.

La ASES ha establecido una Política uniforme para el uso de los agentes inmunosupresores en el Formulario de Medicamentos en Cubierta (FMC). Es obligatorio el que se aplique esta política sobre el uso de medicamentos genéricos bioequivalentes en los casos de medicamentos **inmunosupresores**, de manera que podamos ampliar su uso adecuado y con ello aumentar la base de potenciales beneficiados.

En la Cubierta del beneficiario del Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico, Vital, estos medicamentos se aprueban bajo la Cubierta Regular cuando se emite la orden o certificación médica. Con esto se pretende ampliar el uso adecuado de este tipo de medicamentos a favor de nuestros beneficiarios que requieran este tipo de terapias farmacológicas.

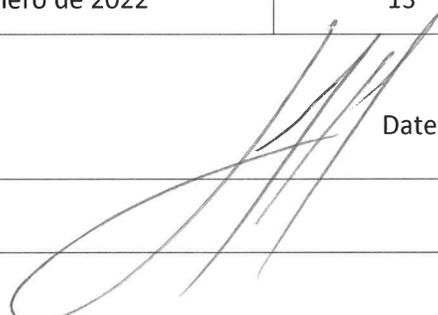
La ASES solicita a todas las aseguradoras contratadas estricto cumplimiento con la política uniforme para el uso de inmunosupresores **AC-OPCAC-2021-P004** aneja, para asegurar la provisión de terapias más costo efectivas que permitan tratar a más pacientes que las necesiten.

Cordialmente,

Jorge E. Galya, JD, MHA
Director Ejecutivo

anejo (1)



Plan de Salud del Gobierno (PSG) - Vital Oficina de Planificación y Estadísticas		
Policy: Política para el uso de los Agentes Inmunosupresores en el Formulario de Medicamentos en Cubierta (FMC) e inclusión en Cubierta Especial		
Number of Policy: ASES-OPCAC-2021-P004	Efective Date: 1ero de enero de 2022	Number of Pages: 13
Approved By: Jorge F. Galva, JD, MHA. Executive Director	Signature: 	Date: 12/14/21
Reference: Contract 7.5.12 Pharmacy Services		

PROPÓSITO:

Establecer un protocolo uniforme y mandatorio para el uso de medicamentos genéricos bioequivalentes en los casos de inmunosupresores para beneficiarios post trasplantados, de manera que podamos ampliar su uso adecuado y con ello aumentar la base de potenciales beneficiados. En la Cubierta del beneficiario del Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico, Plan Vital, estos medicamentos inmunosupresores se aprueban bajo la Cubierta Especial cuando se emite la certificación.

INTRODUCCIÓN:

El trasplante de órganos es una medida y tratamiento para salvar vidas y que contribuye a mejorar la calidad de vida del recipiente. Un trasplante de órgano es el tratamiento de elección cuando se produce un estadio final o terminal de un órgano vital del ser humano. La sobrevida a este procedimiento se debió al descubrimiento y posterior uso de inmunosupresores, para prevenir el rechazo del tejido trasplantado. Sin embargo, el alto costo de los medicamentos anti rechazo de marca o innovadores, es uno de los factores limitantes en este procedimiento.

Debido a lo específico y necesario del tratamiento con inmunosupresores luego de un trasplante, su uso no es cuestionado ni mucho menos limitado. En sus comienzos no existían opciones bioequivalentes, por lo que el uso de medicamentos de marca era la opción.

Al comenzar a vencerse o expirar las patentes de los medicamentos inmunosupresores más frecuentemente usados, se desarrollan medicamentos bioequivalentes que por su costo reducido provoca la competencia y la disminución de precios, siendo esto muy importante para países y jurisdicciones con recursos limitados. Ahora ante la gran evidencia que favorece el uso de bioequivalentes en el manejo anti rechazo de inmunosupresores en pacientes pos-trasplantados se revisa esta política para actualizarla a las nuevas realidades.

¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE?

Es un medicamento que no presenta diferencia significativa en cuanto a la velocidad (*rate*) y extensión por el cual el ingrediente activo o principal se hace disponible en el destino de actuación de la sustancia cuando es administrado en las mismas dosis moleculares y bajo las mismas condiciones en estudios controlados al compararse con la sustancia, producto o medicamento marca¹.

La bioequivalencia está regulada por el FDA y utiliza criterios estrictos para su aprobación, entre los que citamos:

1. Contiene el mismo ingrediente activo o principal
2. Tiene la misma potencia
3. Usa la misma presentación (tableta, cápsula, líquido, etc.)
4. Se administra por la misma vía o ruta (oral, tópico, inyectable, etc.)

¹ Uber et al. 2009 The Journal of Heart and Lung Transplantation Volume 28, Number 7 www.fda.gov según presentación de MC-21 en inglés el 6/19/2020.

Un producto se considera bioequivalente si el margen de confianza (*confidence interval*), tanto para C_{max}^2 y AUC^3 se sitúan entre el 80% al 125% (*average bioequivalence or ABE*).

¿CUÁL ES LA CONTROVERSIAS HISTORICA?

1. Se dice que la bioequivalencia entre un medicamento innovador (innovator) o de marca y uno bioequivalente no necesariamente significa lo mismo que dos bioequivalentes de diferentes compañías cuando los niveles se encuentran en los extremos opuestos (uno en el margen de 80% y el otro en el 125%).
2. Las propiedades farmacocinéticas entre un producto genérico bioequivalente y uno innovador o de marca, medidas en voluntarios saludables no necesariamente se reproducen en sujetos que han sido receptores de un trasplante de órgano sólido.
3. Ausencia de evaluaciones de variaciones entre pacientes dado que lo único requerido es una evaluación farmacocinética, en una dosis única, entre el medicamento genérico y el de marca o innovador.
4. La permisibilidad regulatoria que permite la sustitución por bioequivalentes, sin notificación al médico prescriptor.

REVISION SISTEMATICA Y META ANALISIS EN BPAR (BIOPSY PROVEN ACUTE REJECTION) Y BIOEQUIVALENCIA

En respuesta a las inquietudes o controversias antes mencionadas, a petición de la ASES, se presentaron múltiples estudios ante el Comité de Farmacia y Terapéutica (CFT), por lo que citaremos las conclusiones en inglés, según publicadas, **y abajo traduciremos al castellano libremente:**

² C_{max}

Synonym(s): Peak Concentration

A pharmacokinetic measure used to determine drug dosing. C_{max} is the highest concentration of a drug in the blood, cerebrospinal fluid, or target organ after a dose is given, and before a second dose is administered.

³ The AUC (from zero to infinity) represents the *total drug exposure across time*. AUC is a useful metric when trying to determine whether two formulations of the same dose (for example a capsule and a tablet) result in equal amounts of tissue or plasma exposure. Another use is in the therapeutic drug monitoring of drugs with a narrow therapeutic index.

*“Immunosuppression with generic **tacrolimus (TaC)** in liver (LT) and kidney transplantation (KT) —systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection (BPAR) and bioequivalence⁴. The systematic review of immunosuppression with generic and innovator Tac in the prevention of BPAR in adult LT and KT did not reveal a difference. There is some evidence suggesting lower BPAR⁵ risk with generic Tac for de novo use. However, the current evidence is mostly based on observational data.”*

“Inmunosupresión con tacrolimus genérico en pacientes trasplantados de hígado y riñón- evaluación sistemática y meta-análisis en rechazos agudos demostrados por biopsia y bioequivalencia. La revisión sistemática de inmunosupresión con genéricos y productos de marca o innovadores, en la prevención de Rechazos agudos demostrados por biopsia no reveló diferencias. Cierta evidencia sugiere menor riesgo de BPAR con Tac genérico en aquellos usuarios de novo, sin embargo, esta evidencia está basada mayormente en estudios de observación.”

En el caso de estudios con **Tacrolimus (TAC)**:

“Observed equivalence between tacrolimus innovator and 2 generic products as well as between 2 generic products in individuals after kidney or liver transplantation. These results support the position that bioequivalence for tacrolimus translates from healthy volunteers to individuals receiving a kidney or liver transplant and provides evidence that generic products that are bioequivalent with the innovator product are also bioequivalent to each other⁶.”

“Observaciones de equivalencia entre tacrolimus innovador y otros dos productos genéricos, y entre dos productos genéricos entre ellos luego de trasplante de riñón o de hígado. Los resultados sustentan la posición de que los estudios con productos tacrolimus genéricos realizados en individuos saludables se pueden extrapolar a personas recipientes de un trasplante de hígado o de riñón lo que provee evidencia de que los productos genéricos son bioequivalentes con el producto de marca (innovador) y también son bioequivalentes entre productos genéricos”.

En otro estudio se recomienda cierto grado de cautela al producirse cambios entre diferentes productos genéricos bioequivalentes entre sí y en estos casos recomiendan un seguimiento estricto en los primeros 3-10 días del cambio.

⁴ Judith Kahn^{1,2} , Gudrun Pregartner³ & Peter Schemmer^{1,2} Transplant International 2020; 33: 356–372

⁵ BPAR **B**iopsy **P**roven **A**cute **R**ejection

⁶ Alloway et al., **2017** Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial

“Results suggest that generic-to-generic substitutions should be carried out very carefully in a closely observed setting in patients with renal transplants. We recommend repeating CO at least 3 times over a period of 7 to 10 days with a generic substitution⁷.”

En el caso de mycophenolate mofetil (MMF):

“Clinical experience as well as research data showed that generic MMF was comparable in efficacy to the brand-name drug. Given the lack of adverse events and the safety findings, conversion from brand-name MMF to generic MMF should be encouraged⁸.”

“La experiencia clínica e investigacional muestra que el MMF genérico es comparable en eficacia al producto de marca. En vista de la falta de eventos adversos y los hallazgos de seguridad, la conversión de MMF de marca al genérico, debe ser promovida.”

“Cyclosporine: the generic formulation exhibited a comparable efficacy and safety profile to the innovator drug⁹.”

“La formulación genérica muestra eficacia y perfil de seguridad comparables al producto de marca o innovador.”

Azathioprine: *“Azathioprine is one of the oldest immunosuppressants used for allograft rejection prevention. Routine dosage is not required with azathioprine. Doses are generally based on body weight.”*

“La azatioprina es uno de los inmunosupresores más antiguos, usados en la prevención de rechazo en a los trasplantes. Se dosifica en base al peso corporal.”

La mayoría de los datos recopilados acerca de los medicamentos inmunosupresores genéricos, demuestran su eficacia y seguridad, cuando se usan de novo y para convertir a pacientes de un medicamento de innovador o de marca a uno genérico siempre que el cambio y seguimiento inicial sea por un médico del equipo de trasplante.

⁷ Naithani et al. 2020, Real-life Bioequivalence of Tacrolimus in Patients with Living-Related Donor De Novo Renal Transplantation: An Observational Study

⁸ Kim et al. 2014, A multicenter experience with generic mycophenolate mofetil conversion in stable liver transplant recipients

⁹ Roza A, Tomlanovich S, Merion R, Pollak R, Wright F, et al. (2002) Conversion of stable renal allograft recipients to a bioequivalent cyclosporine formulation. Transplantation 74: 1013-1017

CONCLUSIONES GENERALES:

En resumen, y basado en la bioequivalencia, seguridad, eficacia y costo la evidencia es significativa a favor del uso de medicamentos genéricos bioequivalentes en pacientes de novo.

La conversión de medicamento innovador o de marca a genérico bioequivalente se deberá hacer por el médico especialista en trasplante o especialista con experiencia en el tratamiento de trasplantes debido a su especialidad y requiere inicialmente de un seguimiento y monitoreo estricto, junto a el proceso de educación al paciente o familiares.

Se usarán los genéricos en los que se ha establecido su bioequivalencia y se encuentren listados el libro FDA Orange Book. Los médicos deben de revisar las evidencias recientes que apoyan, sugieren o recomiendan estos cambios.

MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES, MECANISMO DE ACCION Y EFECTOS SECUNDARIOS GENERALES

A manera de repaso, ofrecemos un resumen tabulado actualizado al 12 de noviembre de 2019, según publicada en el Journal of Immunological sciences, y que añadimos como ANEJO 1.

También sometemos como ANEJO 2, y en forma de tabla las indicaciones aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para los medicamentos inmunosupresores más usados en personas post-trasplantadas.

CRITERIOS PARA LA AUTORIZACION DE AGENTES INMUNOSUPRESORES DISPONIBLES EN EL FORMULARIO DE MEDICAMENTOS EN CUBIERTA (FMC)

Criterios Generales

Amparada en los resultados de los estudios de bioequivalencia con terapias inmunosupresoras realizados por la Administración de Alimentación y Medicamentos (FDA), la ASES ha establecido su política para la cubierta de los inmunosupresores incluidos en el FMC.

1. La ASES recomienda mantener el **uso de los medicamentos genéricos bioequivalentes disponibles en el FMC como primera opción para pacientes trasplantados** que inician tratamiento con inmunosupresores.
2. La receta inicial debe ser prescrita por un médico especialista que trata la condición sujeta a trasplante.
3. El médico especialista debe documentar el diagnóstico para el cual el medicamento será utilizado (*refiérase a la tabla 1*).
4. El médico especialista debe monitorear la función renal de los pacientes trasplantados y los niveles en sangre de los inmunosupresores en la primera y tercera semana luego del intercambio (*post-conversion*) del medicamento.
5. **Inhibidores de Calcineurina (CNI)**- Los hallazgos de los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia disponibles hasta el momento para aquellos productos de estrecho margen terapéutico - como lo son los inhibidores de calcineurina (*ciclosporina, tacrolimus*)-, son inconclusos. Las variaciones en las concentraciones en sangre de los inhibidores de calcineurina pueden causar preocupación y el diseño de los estudios realizados no ha podido garantizar de manera categórica que éstos provean seguridad en términos de posibles consecuencias o efectos adversos en estos pacientes. Se necesitan estudios clínicos más robustos y adecuadamente diseñados que provean evidencia inequívoca de que la intercambiabilidad es segura entre las formulaciones de inmunosupresores genéricos y los de marca.

Los niveles en sangre en estos medicamentos suelen monitorearse. Los niveles en sangre se monitorean para los CNI, según explicado por los especialistas de esta forma: el primer año tres veces en semana, luego dos veces en semana y luego cada dos semanas. Al año del trasplante se mide mensual.

En estos casos, el especialista puede justificar médicamente la necesidad de un producto de marca, y el MCO contratado por la ASES podrá autorizar el medicamento de marca. La petición debe incluir lo siguiente:

- a. Evidencia de uso previo de los inhibidores de calcineurina genéricos bioequivalentes disponibles en el FMC

- b. Evidencia de que el paciente no ha logrado mantenerse de manera continua dentro del rango terapéutico establecido **O** no ha logrado alcanzar de forma continua los niveles adecuados de supresión de anticuerpos.

6. **Micofenolato** – La evidencia científica en relación con el medicamento micofenolato indica que las concentraciones en sangre y biodisponibilidad de las versiones genéricas no difieren de las del medicamento de marca. Es decir, no hay diferencia estadísticamente significativa en la bioequivalencia entre las formulaciones genéricas y las formulaciones de marca. Incluso, los estudios **no** han detectado heterogeneidad en las concentraciones máximas alcanzadas (Cmax) ni en el área bajo la curva (AUC).

Basado en esta evidencia, la ASES recomienda que los médicos que tengan a pacientes en tratamiento con micofenolato de marca hagan una reevaluación y cambien a estos pacientes al medicamento genérico bioequivalente.

El monitoreo de niveles terapéuticos de la droga micofenolato no se considera clínicamente útil en adultos. Sin embargo, sí se deben realizar en el caso de **pacientes pediátricos**. Además, si se observan eventos adversos (ej. diarrea, mielosupresión o rechazo) o un efecto reducido, debe hacerse un monitoreo para excluir dosis supra o infra terapéuticas. Por otro lado, es importante que el médico continúe la evaluación de pruebas de sangre y monitoreo de los signos de mielosupresión.

INCLUSION EN CUBIERTA ESPECIAL Y Otros Asuntos:

El Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico (GHP) no incluye en su cubierta trasplantes de órganos excepto hueso, córnea y piel, sin embargo, los medicamentos utilizados para evitar rechazo post-trasplante si están cubiertos bajo la Cubierta Especial. La inclusión en la cubierta especial de post-trasplantados se originaría a la fecha que se reciba por ASES o el MCO la certificación diagnóstica del trasplante.

Esta certificación debe de contener al menos la siguiente información:

- Órgano u órganos trasplantados con diagnósticos ICD-10:

Z94 Transplanted organ and tissue status

Z94.0 Kidney transplant status

Z94.1 Heart transplant status

Z94.2 Lung transplant status

Z94.3 Heart and lungs transplant status

Z94.4 Liver transplant status

Z94.8 Other transplanted organ and tissue status

Z94.81 Bone marrow transplant status

Z94.82 Intestine transplant status

Z94.83 Pancreas transplant status

Z94.84 Stem cells transplant status

Z94.89 Other transplanted organ and tissue status

- Fecha cuando se realizó el trasplante.
- Lugar donde se realizó el trasplante:(hospital, ciudad, estado y país).
- Plan de tratamiento actual.
- Medicamentos específicos con dosis y vía de administración para medicamentos inmunosupresores anti-rechazo.

Una vez recibida la información arriba requerida, el MCO **deberá** codificar a este beneficiario en los archivos de elegibilidad con el código provisto por el PBM para que se catalogue al beneficiario como post-trasplantado y tenga acceso a su tratamiento con medicamentos especializados para trasplantes [**“ADJUDICATION LOGIC SIMILAR TO VIRTUAL”**]. El médico prescriptor inicial y hasta la estabilización del paciente ha de ser el médico especialista en trasplante, cirujano de trasplante o especialista de la condición u órgano trasplantado.

Actualmente, los medicamentos incluidos en el FMC no requieren de pre-autorizaciones para la receta de inmunosupresores en pacientes trasplantados. Los cuidados relacionados con su condición de trasplantes tampoco requerirán de pre-autorización del médico primario. Esto incluye los servicios que requiera su condición y ordenados por el médico especialista en trasplante o cirujano de trasplante o especialista de la condición trasplantada (órdenes de laboratorios, órdenes de medicamentos, estudios especializados relacionados, referidos a otros especialistas o subespecialistas).

La ASES reconoce que puede haber casos en los que el médico primario o PCP del beneficiario tenga que emitir una receta de seguimiento porque el especialista no esté disponible, en estos

casos, la utilización para efectos estadísticos mostrará que el PCP emitió esa receta. El historial de utilización de ese beneficiario reflejará la fecha en la que el especialista de trasplante lo inició en el tratamiento y el nombre del especialista, por lo que para efectos de la documentación y evaluación de patrones de prescripción, esta información estará disponible en el sistema de adjudicación por el PBM. [OJO: Si el médico que prescribe es el PCP porque el paciente no consiguió al especialista, la especialidad que se refleja en la utilización es la del PCP].

Paciente que se suscriba al Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico, de novo o que procedan de otro plan médico comercial y que al ingresar requiera de estos medicamentos serán tratado para efectos de esta política como un paciente de novo.

Aquellos casos de pacientes con diagnósticos post trasplantados y que se muden a Puerto Rico de otras jurisdicciones y se acojan al Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico, se les debe de explicar las directrices relacionadas a medicamentos genéricos bioequivalentes muy en particular a los inmunosupresores en post trasplantados.

REFERENCIAS

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta481/chapter/4-Committee-discussion>
2. <https://www.karger.com/Article/FullText/449020>
3. <https://www.pharmaceutical-journal.com/career/career-feature/generic-or-branded-mycophenolate-what-strategy-should-the-nhs-adopt/11049632.article>
4. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. The Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2010;5(2):341–58
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance TA481: Immunosuppressive therapy for kidney transplants in adults. October 2017
6. Claeys E, Vermeire K. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: Mode of action and side effects. J Immunological Sci. (2019); 3(4): 14-21
7. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation Article in The Netherlands Journal of Medicine · August 2013 M.S. van Sandwijk*, F.J. Bemelman, I.J.M. ten Berge
8. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 Mar; 58(3): 183–193. Bioequivalence of two tacrolimus 1-mg formulations under fasting conditions in healthy subjects: A randomized, two-period crossover trial Lalitendu Mohanty,1 Sumit Bhushan,1 and Bernd Rüttger2
9. Generic Immunosuppression in Transplantation: A Controversial Analysis; Jacques Rottembourg Journal of Medical Toxicology and Clinical Forensic Medicine. Vol 5 No. 1:4, 2019
10. Immunosuppressive drugs: Evidence reviewed for Generic vs. Brand, June 19,2020. MC21 presentation.

ANEJO 1

Table 1. Immunosuppressive drugs and their mechanisms of action and side effects

Immunosuppressive drug	Mechanism of action	Side effects
Antithymocyte globulin	Blocks T cell membrane proteins, resulting in T cell depletion	Cytokine-release syndrome Lymphopenia Increased risk of post-transplant lymphoma
Alemtuzumab (CAMPATH-1H)	Directed against CD52, thereby depleting T cells, B cells, NK cells and monocytes	Cytokine-release syndrome Lymphopenia Autoimmune phenomena
Rituximab	Directed against CD20, inducing B cell depletion	Infusion-related reactions
Basiliximab	Directed against CD25, thereby inhibiting IL-2-induced T cell proliferation	Hypersensitivity reactions
Daclizumab	Directed against CD25, thereby inhibiting IL-2-induced T cell proliferation	Withdrawn from market due to reports of serious inflammatory brain disorders
Belatacept	Blocks co-stimulation by binding to CD80 and CD86 receptors on APCs and thereby prevents binding to CD28 on the T cell	Increased risk of post-transplant lymphoproliferative disease? Bone marrow suppression Hypertension Dyslipidemia
Azathioprine	Inhibits purine synthesis, resulting in reduced T cell proliferation	Leukopenia and thrombocytopenia Nausea and vomiting Hepatotoxicity Increased incidence of malignancies
Mycophenolate mofetil	Inhibits inosine monophosphate dehydrogenase, resulting in inhibition of T and B cell proliferation	Neutropenia Anorexia, abdominal pain, gastritis and diarrhea Opportunistic infections Teratogenic effects
Cyclosporine	Binds to cyclophilin and forms a complex that inhibits calcineurin, leading to reduced cytokine production and decreased T cell proliferation	Acute and chronic nephrotoxicity Hypomagnesemia and hyperkalemia Neurotoxicity Increased risk of malignancies Increased risk of diabetes
Tacrolimus	Binds to FK506-binding protein 12 and forms a complex that inhibits calcineurin, leading to reduced cytokine production and decreased T cell proliferation	Similar to cyclosporine except: Lower incidence of hyperlipidemia, hypertension, hirsutism, and gingival hyperplasia Higher incidence of diabetes and neurotoxicity
Sirolimus and everolimus	Bind to FK506-binding protein 12, thereby inhibiting mTOR, resulting in	Delayed wound healing Leukopenia and thrombocytopenia Increased risk of infections

	decreased cytokine-driven T cell proliferation	Anaphylaxis and hypersensitivity reactions Hyperlipidemia Life-threatening pneumonitis Mouth ulcers and increased mortality with sirolimus
Corticosteroids	Reduce the number of circulating lymphocytes, monocytes and eosinophils and inhibit cytokine production	Impaired wound healing Opportunistic infections Psychiatric and sleep disturbances Mood changes Cushing's syndrome Hyperglycemia Hypertension Dyslipidemia Osteoporosis Cardiovascular side effects

ANEJO 2

Tabla 2. Indicaciones Aprobadas por la FDA				
Nombre de Marca	Nombre Genérico	Transplante Renal	Transplante de Corazón	Transplante de Hígado
SandIMMUNE	Cyclosporine *	√	√	√
Neoral	Cyclosporine Modified *	√	√	√
CellCept	Mycophenolate Mofetil **	√	√	√
Myfortic	Mycophenolate Sodium **	√		
Rapamune	Sirolimus **	√		
Prograf	Tacrolimus *	√	√	√
Imuran, Azasan	Azathioprine **	√		
Zortress	Everolimus	√		√
*Calcineurin Inhibitors (CNI): cyclosporine, tacrolimus (plus prednisone)				
**Antiproliferative Agents: Mycophenolate, Everolimus, Azathioprine, Sirolimus				