

AUTOR

Francisco Rua

Farmacéutico comunitario en Huelva.

RESUMEN

El interés por los medicamentos genéricos procede de la necesidad de los sistemas sanitarios de reducir la factura sanitaria sin merma de los objetivos de salud. Su expansión y uso requieren la aceptación de la población y de los profesionales. También requieren que se despejen algunas dudas sobre su verdadera equivalencia respecto a los medicamentos originales.

Desde su introducción en el mercado farmacéutico existe el debate de si son correctamente investigados y de alta calidad. No son infrecuentes los conceptos equivocados entre los profesionales sobre los genéricos, en especial, el supuesto hecho de que pueden llegar a contener hasta un 20% menos de concentración en principio activo.

Estas creencias erróneas sugieren una situación de desventaja en la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos genéricos comparados con sus equivalentes de marca, disminuyendo la credibilidad de los mismos. Así, en una encuesta realizada en 2008 los farmacéuticos opinaron que los genéricos y las marcas son diferentes en eficacia (26%), equivalencia (28%) y, sobre todo, en la calidad del excipiente (46%), aumentando la percepción de que los genéricos son diferentes en función del laboratorio que los fabrica (52,8%).

En este artículo, con el fin de ampliar los conocimientos sobre medicamentos genéricos, solucionar dudas y proporcionar información, objetiva, clara y rigurosa, se revisan los posibles prejuicios sobre genéricos y se exponen las evidencias que existen en torno a los mismos, como los requisitos de bioequivalencia de los productos genéricos, analizando si ésta corrobora adecuadamente la equivalencia terapéutica y de intercambio.

ABSTRACT

The interest in generic medicines comes from the health systems' need to reduce the health bill without decreasing health objectives. Their expansion and use requires their acceptance by the general public and by professionals. It also requires some

Continúa ➔

MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y DE MARCA. CALIDAD E INTERCAMBIABILIDAD

INTRODUCCIÓN

En Europa y EE.UU. se reserva el nombre de "genérico" a un equivalente farmacéutico de un medicamento ya existente cuya patente ha caducado. Definiéndose medicamento genérico¹ como "todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio/s activo/s (PA) y la misma forma farmacéutica y cuya equivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad".

El interés por los medicamentos genéricos (EFG) procede de las dificultades de financiación de los sistemas sanitarios y de la necesidad que éstos tienen de reducir la factura sanitaria sin merma de los objetivos de salud. En 1997 se introducen en España los EFG como medida de contención del gasto farmacéutico. El Ministerio de Sanidad realiza las primeras campañas divulgativas, en las que se presentan a los ciudadanos medicamentos sin marca más baratos². Los médicos reciben formación específica y en algunas comunidades autónomas se instaura un incentivo económico para potenciar su prescripción. Ambas medidas, tanto la formativa^{3,4} como la económica⁵, han demostrado su utilidad para incrementar la prescripción de genéricos.

Uno de los objetivos de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹ es garantizar la sostenibilidad financiera del Sistema Nacional de Salud. Su artículo 85 está dedicado a la prescripción por PA e indica que las administraciones sanitarias fomentarán dicha prescripción en receta médica. También señala que, si se prescribe un medicamento por principio activo, los farmacéuticos están obligados a dispensar el de menor precio e idéntica composición, forma farmacéutica, vía de administración, dosifi-

cación y presentación. En Andalucía, entre las directrices del Servicio Andaluz de Salud (SAS) recogidas en el Contrato-Programa de los hospitales 2005/2008⁶, el apartado 8 está dedicado al Área de Promoción del Uso Racional del Medicamento, que es definido como objetivo prioritario de la organización y donde se recogen actuaciones a realizar, entre las que destaca el fomento de la prescripción por PA. En otros países de nuestro entorno, la situación es similar.

No obstante, la expansión y uso de los EFG requieren la aceptación de la población y de los médicos. En cuanto a los pacientes, demandan mejor atención sanitaria y exigen una evaluación coste-efectividad. Al aumentar la información médica hacia los pacientes, la aceptación pública de los genéricos crece. Según datos de 2005⁷, un 69,5% de los consumidores sabe qué son los genéricos, un 76,5% acepta uno de éstos, aunque un 10,3% prefiere uno de marca.

En 2010, una encuesta a 210 pacientes cuyo medicamento de marca fue sustituido por un EFG revelaba: un 79,8% de los pacientes aceptaron la sustitución del medicamento de marca por un EFG, (aunque solo el 6,4% elegiría un EFG, si pudiera escoger), sólo un 55,3% consideró que recibió la información adecuada, un 66,8% creen que los EFG tienen la misma calidad (sin embargo, el 75,8% se encuentra igual que con el medicamento de marca) y a un 61,5% les generan confusión las diferencias en la presentación del producto en su uso regular⁸.

La Confederación de Consumidores y Usuarios considera que los pacientes confían plenamente en su médico y que debe ser éste quien prescriba los genéricos y resuelva las dudas que puedan generar⁹.

En España, en el año 2009 se encontraban incluidos en el "Nomenclátor" oficial de productos farmacéuticos facturables del Sistema Nacional de Salud (SNS) 6.271 medicamentos genéricos,

doubts about their genuine equivalence to the original drugs to be cleared up.

Since their introduction on the drug market, there has been some debate about whether or not they are correctly researched and of high enough quality. It is not infrequent to find mistaken concepts among professionals about generic medicines, particularly the alleged claim that they may contain up to 20% less concentrate of the main ingredient.

These mistaken beliefs suggest there is a disadvantage in the efficacy and tolerability of generic medicines compared to their brand counterparts, decreasing credibility in them. Therefore, in a survey carried out in 2008, pharmacists stated that generic drugs and brand-name drugs were different with regard to efficacy (26%), equivalence (28%) and, above all, the quality of the excipient (46%), increasing the perception that generic drugs are different depending on which laboratory manufactures them (52.8%).

In this article, in order to increase knowledge about generic drugs, to solve doubts and to provide information which is objective, clear and rigorous, possible prejudices about generic drugs are reviewed and evidence, such as the bioequivalence requirements of generic products, is given about them, analysing whether their therapeutic and exchange equivalence is being suitably corroborated.

PALABRAS CLAVE

PALABRAS CLAVE EN ESPAÑOL

Sustitución, medicamentos genéricos, bioequivalencia.

PALABRAS CLAVE EN INGLÉS

Replacement, generic drugs, bioequivalence.

ABREVIATURAS

Cmáx: concentración máxima.

Tmáx: tiempo en alcanzar Cmáx.

AUC: área bajo la curva.

EFG: equivalente farmacéutico genérico.

PA: principio activo.

SAS: Sistema Andaluz de Salud.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

DCI: denominación común internacional.

BEQFC: bioequivalente farmacocinético.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

FDA: Food and Drug Administration.

IC: índice de confianza.

UE: Unión Europea.

EE.UU.: Estados Unidos de Norteamérica.

Fecha de recepción: 23/7/2011

Fecha de aceptación: 18/10/2011

(EFG), los cuales representan el 42% del total de los medicamentos disponibles en la actualidad. Sin embargo, sólo representan un 24,15%, del total de envases facturados y un 9,66% del total del importe de la facturación¹⁰. Estos valores son menores que los registrados en la media europea (35%), siendo aún inferior a los que se obtienen en Estados Unidos (60%)¹¹. Aún así, en diez años el número de envases de genéricos facturados ha pasado del 3,11% en 2000 al 24,15 % en 2009, y el importe de la facturación de los mismos de un 2,87% en 2000 al 9,66% en 2009, pese a que el precio medio de los genéricos ha caído un 47%, pasando de un precio medio de 10,67 € en 2000 a 5,69 € en 2009¹⁰. Por desgracia, desde los medios de difusión y las asociaciones médicas se lanzan mensajes contradictorios (percepción empírica de que hay marcas que funcionan mejor que los genéricos, variabilidad en la respuesta atribuible al paciente, si es el original, y al medicamento, cuando es genérico; editoriales que continúan aconsejando en contra de la intercambiabilidad¹²), lo cual crea confusión.

En una encuesta realizada en junio de 2007 a 495 médicos¹³ se concluyó que un 43,2% no cree que tengan la misma utilidad terapéutica y un 52% confía más en la marca.

En 2010, otra encuesta realizada a 201 médicos refleja que, aunque un 73,6% de los médicos entrevistados prescribe regularmente EFG y el 87,6% confía en ellos, sólo un 59,2% de los encuestados cree que los EFG tienen una eficacia igual que los medicamentos de marca, y un 57,7% opina que tardan más en conseguir los efectos deseados. Además, el 52,2% se siente "presionados" por la Administración sanitaria para que los receten⁸.

ASPECTOS POSITIVOS DEL USO DE GENÉRICOS

La utilización de genéricos tiene aspectos positivos que es necesario resaltar. En primer lugar, la prevención de errores de medicación que conlleva el hecho de que médico y paciente identifiquen con más fiabilidad el medicamento determinado por un solo nombre (la media española es de cinco nombres comerciales por PA). Además, se favorece la mejor

legibilidad de la orden escrita de medicamentos^{14,15}. Un 17% de los errores de medicación comunicados al ISMP España está causado por similitud en los nombres. En una campaña de prevención de errores de medicación (basada especialmente en la identificación de errores por similitud en la apariencia escrita y en la sonoridad del nombre de los medicamentos) se notificó un total de 1.013 errores de este tipo (válidos 937)¹⁶. También, el uso del nombre genérico facilita la búsqueda y el intercambio de información científica al emplearse una denominación universal. En Francia se llevó a cabo una campaña de fomento del uso del nombre genérico del medicamento similar a la desarrollada en Andalucía (*Campagne DCI, le vrai nom du médicament*)¹⁷. La Organización Mundial de la Salud presentó un documento titulado *Nueve soluciones para la seguridad del paciente, entre ellas, recomendaciones para evitar medicamentos con nombre parecido*¹⁸.

En segundo lugar, los medicamentos genéricos permiten reducir el gasto de medicamentos, ya que tienen un menor coste que los innovadores (los gastos de desarrollo son menores al no existir la misma inversión en investigación y tampoco en promoción¹⁹) y al comercializarse, fuerzan la bajada del precio del medicamento "original". Esta reducción supuso un ahorro del 25% en 2002 y del 50% en 2005 en la diferencia de precio medio por receta de medicamento genérico (EFG) y no EFG consumidos en el SNS, según informe del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos²⁰.

CRÍTICAS A LOS GENÉRICOS

Existe suficiente evidencia que sugiere que los medicamentos genéricos proporcionan ahorros de costes en comparación con los medicamentos de marca. No obstante, algunos informes de casos y estudios de bioequivalencia sugieren una situación de desventaja en la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos genéricos en comparación con sus equivalentes de marca, por lo que la credibilidad de los mismos por parte de los prescriptores y los pacientes está disminuida. En la decisión de prescribir me-

dicamentos de marca en lugar de sus equivalentes genéricos más económicos puede influir la percepción por parte del médico y/o paciente de su diferente eficacia clínica o tolerabilidad entre ellos, o por la influenciada del marketing de las empresas farmacéuticas. Desde la introducción de los medicamentos genéricos en el mercado farmacéutico existe el debate de si son correctamente investigados y de alta calidad. No son infrecuentes los conceptos equivocados entre los profesionales sobre este grupo de medicamentos, en especial, el supuesto hecho de que pueden llegar a contener hasta un 20% menos de concentración en el principio activo.

1.- Bioequivalencia con un margen excesivo (20%)

El término bioequivalencia acompaña la promoción de los fármacos genéricos. Sin embargo, este término no es unívoco y encierra cuatro aspectos diferentes: a) **equivalencia química**: significa que químicamente la especialidad es cualitativa y cuantitativamente equivalente al original; b) **equivalencia galénica**: significa que la especialidad tiene las mismas características (forma de la cápsula/comprimido, tamaño de las partículas, pureza, etc.); c) **equivalencia farmacocinética (BEQFC)**: la especialidad administrada a voluntarios sanos consigue alcanzar concentraciones en sangre y mantenerlas de forma equivalente a la original, y d) **equivalencia clínica**: la especialidad es capaz de reproducir en enfermos los mismos beneficios clínicos que la original.

La legislación farmacéutica española vigente prácticamente hasta la normativa europea de 1992 otorgaba autorización a un determinado "proceso de fabricación" (patente de procedimiento) de un producto, pero no al "producto" en sí mismo (patente de producto)²¹. Esto significa que, si un fabricante sintetizaba por un procedimiento distinto al original, por ejemplo, *amoxicilina*, este producto podría ser autorizado para su comercialización en el mercado farmacéutico. La única exigencia era demostrar una equivalencia química respecto al original. Esto explica la enorme proliferación de productos "copia" disponibles en la farmacopea española, solamente comparable a la italiana en el panorama europeo.

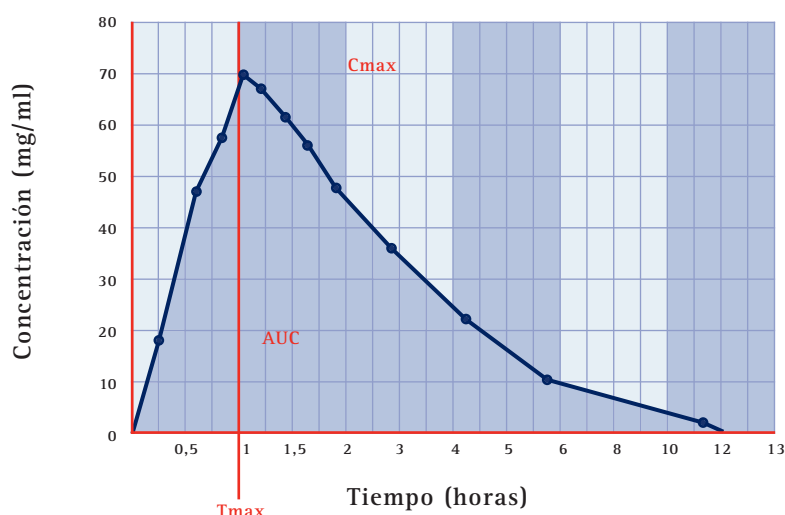
Estos productos "copia" solamente tenían garantizada la equivalencia química y no siempre la equivalencia galénica, ya que no estaban obligados a presentar estudios de equivalencia farmacocinética ni clínica. La aparición de la normativa de EFG supone una exigencia mayor para estas especialidades que deben presentar estudios de BEQFC, es decir, que la velocidad de absorción y la cantidad total absorbida de un mismo principio activo contenido en dos o más formas medicamentosas (genéricas o de marca) habrán de ser equivalentes (similar biodisponibilidad, que permita suponer la suficiente similitud de comportamiento para garantizar su intercambiabilidad¹⁹). Esta exigencia se concreta en la obligación de presentar estudios en voluntarios sa-

nos que demuestren los niveles plasmáticos, concentración máxima que alcanza el fármaco tras la administración de una dosis ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo en alcanzar la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$), y área bajo la curva (AUC), que cuantifica la cantidad total de fármaco disponible en sangre, comparados con el fármaco de referencia. La velocidad de absorción se establece mediante el cálculo de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), mientras que la cantidad total absorbida se mide mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC), (ver figura 1). Para que un medicamento genérico pueda ser aprobado, su $C_{m\acute{a}x}$ y su AUC deben variar dentro un intervalo limitado ($\pm 20\%$), alrededor de esos mismos valores obtenidos para el medicamento de marca²².

La autorización de los EFG, como la de todos los medicamentos corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, quien garantiza esa equivalencia con el medicamento original "de marca" que sirve de referencia. Sin embargo, los actuales productos EFG, aun siendo de mayores garantías que las viejas "copias", no están obligados a presentar estudios de equivalencia clínica, por lo que la plena garantía de que los efectos terapéuticos se correspondan con las evidencias científicas de la literatura médica se siguen encontrando en las especialidades farmacéuticas originales o sus licenciarios. Normalmente los fabricantes de genéricos no tienen los suficientes incentivos para desarrollar ensayos clínicos con sus productos, por lo que no es posible demostrar su efectividad clínica en seres humanos enfermos (sólo se hacen en voluntarios sanos), y hay que pensar que todo lo investigado por el fármaco original es aplicable a sus productos "clónicos" bioequivalentes, surgiendo la duda de si simplemente la BEQFC es suficiente para garantizar la eficacia y seguridad del medicamento genérico.

El debate se centra en la variabilidad que permite la legislación en las concentraciones máximas (un 20%). Para explicar qué significa que "los genéricos pueden diferir de los medicamentos de marca en un $\pm 20\%$ ", comenzaremos por señalar lo que NO es, pero que a veces, por ignorancia o confusión de términos -en ocasiones interesada-, se cree o dice que es.

FIGURA 1 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS A EVALUAR EN UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA



- No es que puedan tener una diferencia de composición en principio activo de un 20% (es decir, que al comprimido del genérico de 500 mg se le acepte que pueda llevar realmente 400 mg).
- No es que la diferencia media de los niveles plasmáticos que se alcancen pueda ser de un 20%.
- No es tampoco, aunque este concepto se acerque más a lo que realmente significa, que la biodisponibilidad del fármaco del EFG pueda estar entre el 80 y el 120% de la del medicamento de referencia.

Esa diferencia del 20% significa que, al realizar un estudio de bioequivalencia, la diferencia entre los parámetros farmacocinéticos debe de estar entre unos límites, universalmente aceptados, que aseguren que esa diferencia carece de relevancia clínica.

Se ha mencionado que, según la legislación¹, un EFG debe haber demostrado ser bioequivalente con un medicamento de referencia. Esta bioequivalencia se demuestra mediante el estudio comparativo de su biodisponibilidad, basándose en el principio de que *iguales niveles en sangre de un mismo fármaco producen efectos farmacológicos iguales*. Dos medicamentos con el mismo PA se consideran bioequivalentes cuando, tras la administración de una misma dosis en idénticas condiciones, presentan una biodisponibilidad similar, esto es, la cantidad de PA y la velocidad a la que pasa a la circulación se encuentran dentro de un intervalo considerado equivalente.

Los estudios de biodisponibilidad se realizan en un número de entre 12 y 36 voluntarios sanos, son aleatorizados y doble-ciego, generalmente cruzados. Se administra una dosis única y se realizan sucesivas extracciones de sangre a los sujetos para medir una serie de parámetros: C_{máx}, T_{máx} y AUC.

Estos parámetros se analizan de acuerdo a unas pautas que están normalizadas y son comunes a todas las agencias reguladoras, EMEA (UE), FDA (EE.UU.), etc.

- Se calculan AUC y C_{máx} de los sujetos participantes en el estudio.
- Se calculan las medias de cada parámetro y formulación.
- Se calcula el ratio (cociente) de las medias, por ejemplo: Ratio= AUC_i/AUC_r.
- Se calcula el intervalo de confianza de las ratios.

Considerándose bioequivalentes aquellos medicamentos en los que el IC₉₀ de estas ratios está dentro de unos límites de 80-120%, o 80-125% para parámetros transformados logarítmicamente (esto significa que en 90 de cada 100 personas el valor de la ratio está entre esos límites). En la práctica, para que el IC₉₀ se encuentre entre 0,8 y 1, la ratio de las medias debe estar cerca de 1, como se muestra en el esclarecedor ejemplo recogido por McLachlan y col²³.

En la práctica, diversos estudios realizados a partir de los datos procedentes de estudios de bioequivalencia muestran que esa diferencia no suele superar el 4%^{19,24}. En España, la Universidad Autónoma de Madrid analizó los datos procedentes de 94 estudios de bioequivalencia obteniendo diferencias inferiores a 4,4% en AUC y 4,5% en C_{máx}¹⁹.

Pero, además, y esto a veces se calla, los estudios de bioequivalencia no están específicamente diseñados para los EFG. También son usados para demostrar la equivalencia entre diferentes formulaciones de medicamentos de marca, por ejemplo entre la formulación usada en los ensayos clínicos precomercialización y la posteriormente comercializada, en muchos casos (59%) diferente a aquella¹⁹, o cuando se comercializa una nueva forma farmacéutica o dosificación. Es decir que el famoso y mal entendido $\pm 20\%$ también se aplica, por ejemplo, cuando de un medicamento de marca, hasta ahora en comprimidos, se comercializa una presentación en jarabe y tiene que demostrarse que es bioequivalente con aquel.

2.- Calidad y procedencia del principio activo

Otro problema reseñable es que los suministradores de materia prima pueden ser de lugares tan variados como las repúblicas ex yugoslavas, India o Brasil y no en todos estos países hay exigencias de calidad y control de los procesos como puede haber en la UE o en EE.UU. Por otro lado, la identidad química cuantitativa o cualitativa de un medicamento en dos formas farmacéuticas similares no asegura la misma eficacia terapéutica de ambas. Dos formas sólo pueden considerarse bioequivalentes cuando lo son también las características químicas, galénicas, biológicas y clínicas del medicamento, tal y como han señalado hace tiempo numerosos y presti-

giosos farmacólogos clínicos como Godman & Gilman, Litter o Sadove^{25,26}. El principal motivo de esto es la enorme dificultad en conseguir que dos sustancias de diferente origen alcancen la misma biodisponibilidad debido al tamaño de las partículas, excipiente, grado de pureza, forma farmacéutica, proceso de elaboración, solubilidad, etc., como ya manifestaron en su momento la *Office of Technology Assessment* del Congreso de EE.UU. y la Organización Mundial de la Salud²⁷. En la práctica, a pesar de la legislación exige la demostración de BEQFC, lo que garantiza la seguridad y eficacia del producto, los EFG pueden diferir significativamente del medicamento de referencia y entre ellos. Estas diferencias a menudo se refieren a diferencias técnicas en la producción del principio activo (por ejemplo, diferentes formas cristalinas o tamaño de las partículas) con el uso de excipientes (como el azúcar) o en el propio proceso de fabricación (como la fabricación de comprimidos)²⁸.

También podría pensarse que, cuanto más bajo el precio de un medicamento, peores serán los excipientes, el origen de los principios activos y mayor su tamaño de partícula (porque se realizará peor la micronización, por ejemplo con maquinaria mucho más barata que la que se usaba en el medicamento original de marca). Sin embargo, es pertinente recordar que para ser autorizados todos los medicamentos deben aportar pruebas de su seguridad, eficacia y calidad de fabricación. Respecto a la calidad, el laboratorio fabricante de EFG debe aportar las mismas pruebas que para otros medicamentos, respecto a su formulación, componentes, métodos analíticos y estabilidad. Los criterios de exigencia son los mismos y la documentación necesaria superponible a la de los medicamentos originales "de marca", cumpliendo todos los estándares requeridos en Europa (ver Tabla 1).

3.- Excipientes dudosos

En cuanto a los excipientes, es cierto que un excipiente distinto puede modificar las características farmacocinéticas de la formulación e incorporar un mayor grado de variabilidad en lo tocante a la equivalencia terapéutica, no resultando, por tanto, intercambiable con su equivalente original. También es cierto que no hay obligación expresa de usar los

TABLA 1 ASPECTOS DE CALIDAD EVALUADOS EN EL EXPEDIENTE DE UN GENÉRICO

ASPECTO	EXPERIENCIA FUNDAMENTAL	DOCUMENTACIÓN REQUERIDA
Composición	La formulación registrada debe ser igual a la usada en el estudio de bioequivalencia	Estudios de desarrollo farmacéutico Características fisicoquímicas del PA Justificación y función de los excipientes y aditivos Especificaciones del medicamento Certificados analíticos de los lotes usados en el estudio de equivalencia Tamaño de los lotes utilizados
Proceso de fabricación	Debe ser el mismo que el del lote usado para el estudio de equivalencia	Descripción del método de fabricación Validación del proceso Certificados analíticos de al menos tres lotes
Materias primas	Conocer exactamente el proceso de fabricación, características fisicoquímicas, perfil de impurezas, seguridad avalada	Certificado de conformidad emitido por Ph E1 o DMF2 o información completa en el dossier de registro
Especificaciones y método de control de producto terminado	Debe demostrarse que todos los lotes se liberan con las especificaciones aprobadas y que los métodos de control son adecuados	Descripción de la forma farmacéutica Identificación de PA, colorantes y conservantes Dosificación del PA y conservantes Determinación de productos de degradación Ensayos farmacotécnicos Ensayos de seguridad Descripción de los métodos de control Material de referencia y validación analítica
Estudios de estabilidad	Garantizar que la calidad se mantiene durante el periodo de validez	Estudios en condiciones forzadas Estudios formales

1.- Ph E: Farmacopea Europea.

2.- DMF: Documento preparado por un laboratorio farmacéutico que proporciona a la autoridad reguladora información confidencial y detallada sobre las instalaciones, procesos o artículos usados en la fabricación, elaboración, envasado y almacenamiento de uno o más fármacos de uso humano.

mismos excipientes en un EFG y en su equivalente de marca -de hecho, la composición de excipientes de la formulación de referencia suele ser desconocida y puede patentarse-. No obstante, la exigencia de BEQFC, a través de los estudios de biodisponibilidad, aseguran la equivalencia terapéutica y cualquier excipiente empleado debe ser autorizado, seguro, sobradamente conocido y de calidad contrastada, pues tiene que cumplir las normativas europeas.

También puede argumentarse que hay pacientes que han mostrado problemas o intolerancia a determinados excipientes, pero dichos excipientes son igualmente probables en medicamentos de marca o EFG, y la obligatoriedad de declarar determinados excipientes es común a ambos tipos de medicamentos. En estos pacientes (con problemas a determinados excipientes), no debe describirse por PA de forma general, sino que una vez identificado un medicamento (de marca o genérico), bien tolerado que no contiene el excipiente problemático, prescribirlo de forma identificada.

4.- Fármacos con un margen terapéutico estrecho o con alta variabilidad interindividual

Un tercer problema, con los criterios actuales IC₉₀, es que siempre hay un pequeño porcentaje de población (inferior al 10%) en los que los EFG y el fármaco original presentan una biodisponibilidad distinta, y con ello efectos diferentes a los esperados, bien por exceso, bien por defecto. Los datos disponibles sugieren que, cuando el principio activo tiene un margen terapéutico estrecho -sus dosis efectivas y tóxicas están separadas por una pequeña diferencia en las concentraciones plasmáticas-, o se emplea a dosis críticas o su farmacocinética es compleja o muy variable, pequeños cambios en la BEQFC pueden dar lugar a respuestas inesperadas que impiden el que puedan ser intercambiados rutinariamente. No son malos o buenos, sino simplemente diferentes en su comportamiento clínico. Una vez que el paciente se ha adaptado a su medicamento (de marca o genérico), no es buena idea cambiarlo automáticamente sólo porque no está disponible en ese momento o

hay otro más barato o por cualquier otra causa similar²⁹. En estos casos, los parámetros farmacocinéticos pasan a un segundo plano, siendo lo más importante los resultados clínicos ya que al fin y al cabo la bioequivalencia significa también equivalencia terapéutica^{30,31}. El problema parece radicar en la demostración fehaciente de esa equivalencia clínica. Serían necesarios estudios randomizados y controlados doble ciego para evaluar las diferencias. El problema de los estudios no controlados es que están sujetos a múltiples factores de confusión y desviaciones. Así, si un cambio en la medicación coincide con una recaída en la enfermedad, puede ser dicho cambio el responsable, pero también es difícil de distinguir de la normal evolución clínica de la enfermedad como causa de la recaída. También efectos adversos que aparecen con el cambio de medicación pueden ser debidos a ese cambio, pero también puede ser una especie de "efecto nocebo" al percibir el paciente el cambio como una pérdida de "categoría" en su tratamiento³². A la vista de esta información, la actitud

que debería tomarse sería la de prudencia en los cambios de medicamentos, recomendándose vigilar a un paciente cuya medicación se ha cambiado^{22,29-32}:

1. Para todos los medicamentos, cuando se inicie por primera vez un tratamiento, es posible elegir indistintamente entre productos de marca o genéricos, ya que la Unión Europea garantiza su seguridad y eficacia. El nuevo paciente no tiene con qué comparar sus resultados clínicos.
2. Para la mayoría de los medicamentos, una vez iniciado el tratamiento, los datos actuales de bioequivalencia son suficientes como para que médicos o farmacéuticos puedan recomendar su sustitución de forma rutinaria en lugar del producto de marca o de cualquier otro genérico. El paciente puede detectar diferencias, aunque no críticas, de comportamiento. Ese porcentaje es debido en parte a diferencias en las técnicas farmacéuticas de producción del principio activo (por ejemplo formas cristalinas o tamaño de las partículas diferentes), o diferencias en los excipientes o diferencias en el proceso de manufacturación propiamente dicho (por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, etc.)²⁸.
3. Para una lista limitada, pero importante, de medicamentos (que contienen fármacos de comportamiento cinético complejo, de margen terapéutico estrecho o que se usan a dosis críticas), una vez iniciado el tratamiento, no es recomendable sugerir cambios del producto sea genérico o de marca, porque puede haber diferencias críticas en el comportamiento terapéutico.

PRECIOS DE REFERENCIA Y SUSTITUCIÓN POR EL FARMACÉUTICO

Otra cuestión relacionada con los EFG es la relativa a los precios de referencia. Según la normativa, si se prescribe un medicamento por principio activo, los farmacéuticos están obligados a dispensar el de menor precio e idéntica composición, forma farmacéutica, vía de administración, dosificación y presentación^{33,34}. Esta situación puede deteriorar la confianza médico-paciente y médico-farmacéutico. Pongamos un ejemplo: desde que se está aplicando el pago del precio menor en Andalucía, se ha cam-

biado cada seis meses el precio de los medicamentos que financia el Sistema de Salud Pública de Andalucía (siempre a la baja), y habrá pacientes que hayan cambiado ocho o diez veces de genérico (aunque algunos pueden haber tenido algo más de suerte). Más aún, si se aplica la licitación mediante concurso público de los medicamentos que se dispensan en las oficinas andaluzas (conocida comúnmente como "subasta de fármacos"), supondría que sólo un laboratorio -el que haga la oferta más ventajosa- se haría con el abastecimiento de las farmacias andaluzas, cercenando el acceso de los andaluces a cientos de medicamentos que están cubiertos por la prestación farmacéutica del SNS y todos los pacientes verán cambiar su medicación. En la primera subasta se decidirá financiar sólo una presentación comercial, que en la segunda y sucesivas subastas probablemente será otra distinta (si las demás marcas comerciales, como se supone, entran a pujar con la seleccionada en primer lugar). ¿Qué ocurre si cada cierto tiempo, cuando el paciente acude a la farmacia, se le ofrece un medicamento de diferente fabricante con distinto envase, "apellido", forma, color de rotulación, etc.? Esta situación es factible en función de criterios legales, pero pone en cuestión la coherencia clínica y los principios de confianza que deben regir la relación profesional-paciente. El cambio de medicamento podría originar errores, duplicidades, efectos adversos o infradosificación del tratamiento, especialmente en ancianos que forman la población más polimedicaada. Y, desde luego, en contra de lo que propugna el SAS, no "propicia que el ciudadano reciba habitualmente su medicamento con la misma presentación comercial, al objeto de evitarle posibles errores y facilitar su adherencia al tratamiento".

PROPUESTAS PROPUESTAS DE FUTURO

En medio de este panorama, ¿qué propuestas se pueden hacer para el futuro? Hay algunas afirmaciones evidentes. Aunque uno de los objetivos de la Ley 29/2006 es consolidar el uso de genéricos, hasta ahora no se ha logrado. El menor precio de los genéricos no supone falta de calidad en sus requisitos técnicos. El ahorro económico por utilizar estas es-

pecialidades oscila entre el 11 y el 70%, con una media del 30% sobre el producto más caro. Sin embargo, no hay que olvidar que, en los países en que ha habido experiencias de este tipo, como en el Reino Unido, se ha demostrado que esta medida puede contener el gasto durante uno o dos años, pero no está claro que eso se consiga a largo plazo. Es evidente que el dinamismo de la industria farmacéutica hace "envejecer" rápidamente estos fármacos para sustituirlos en poco tiempo por otros protegidos por licencia que no tienen competencia de genéricos, por lo que no están afectados por el precio de referencia. Otra estrategia es hacer modificaciones galénicas de "liberación sostenida" o combinaciones a dosis fijas para conservar la patente durante más años. Últimamente las formas galénicas de liberación sostenida también deben someterse al precio de referencia debido a que se estima que su aportación terapéutica no es tan relevante como para justificar un precio superior.

La experiencia mundial muestra que la extensión en la prescripción y el uso de genéricos no afectan a la capacidad investigadora de la industria, ya que la mayoría de los genéricos se fabrican y comercializan por los laboratorios más importantes. Constituyen una práctica solidaria con el sistema sanitario y son una realidad creciente en la mayoría de los países de nuestro entorno. Hay que seguir informando, tanto al usuario como a los profesionales implicados, para eliminar posibles dudas. El éxito en la implantación del uso de genéricos depende fundamentalmente de la adhesión de los profesionales sanitarios. La experiencia en países con importante mercado de genéricos (EEUU, Alemania, Gran Bretaña) demuestra que, en la práctica clínica, los EFG son plenamente intercambiables con los medicamentos de

TABLA 2 CAUSAS QUE PUEDEN EXPLICAR LAS DIFERENCIAS TERAPÉUTICAS ENTRE MEDICAMENTOS DE MARCA Y SUS GENÉRICOS³⁸

Usar la bioequivalencia como único marcador de equivalencia terapéutica o clínica.

A fecha de hoy, la ausencia de estudios adecuados que comparen directamente productos de marca y sus genéricos²².

Diferencias en el proceso farmacéutico de elaboración, incluidas las diferencias en los excipientes²⁸.

marca. Hay estudios publicados como el de Pearce y cols que, analizando más de 5.000 EFG, no encontró ningún caso de falta de eficacia o de toxicidad que pudiera atribuirse a diferencias de bioequivalencia respecto al original³⁵. Décadas de experiencia y numerosos estudios clínicos sugieren que puede confiarse en la bioequivalencia de los medicamentos de marca y genéricos aprobados por las autoridades reguladoras. En las circunstancias excepcionales en que existe preocupación por la intercambiabilidad, por ejemplo, para pacientes de alto riesgo, puede ser razonable un control adicional, cuando la sustitución se produce³⁶. Los países con mayor inversión en investigación farmacéutica son los que reflejan una mayor utilización de genéricos³⁷, el factor clave de competitividad en el sector farmacéutico y lo que marca la diferencia entre unas empresas y otras es la capacidad de investigación y desarrollo de nuevas moléculas. La investigación es mayor y más eficaz donde hay más competitividad y los EFG contribuyen a una mayor competitividad. En Suecia y Dinamarca, el uso extendido del genérico contribuye a financiar la innovación³⁸: con una fuerte competencia genérica y acuerdos entre industria y administración, los ahorros obtenidos permiten pagar fármacos en investigación. **FC**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
2. Nota de prensa del Ministerio de Sanidad 4 de octubre de 2001. [Monografía en Internet] [accedido 11/Jul/11]. Disponible en: <http://www.msc.es>.
3. López-Picazo Ferrer JJ, Sanz Moreno JA, Bernal Montañés JM, Sánchez Ruiz JF. Evaluación, mejora y monitorización de la prescripción de medicamentos genéricos. *Aten Primaria*. 2002;29:397-406.
4. Calvo MJ, Iñesta A. Impacto de una estrategia de intervención en la prescripción de genéricos en un área de atención primaria. *Aten Primaria*. 1999;23:419-24.
5. Vallés JA, Barreiro M, Cereza G, Ferro JJ, Martínez MJ, Cucurull E, et al. Aceptación de los fármacos genéricos en equipos de atención primaria: efecto de una intervención educativa y de los precios de referencia. *Gac Sanit*. 2002;16:505-10.
6. Contrato-Programa de los hospitales del Servicio Andaluz de Salud 2005-2008. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2005.
7. El consumo de medicamentos genéricos casi se ha duplicado desde el inicio de la legislatura hasta junio de 2006, alcanzando ya el 15,87% del número total de envases vendidos. [Monografía en Internet]. Fuente: Nota de prensa del Ministerio de Sanidad y Consumo. [accedido 15/Jul/11]. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa>
8. Sicras Maynar A, Navarro Artieda R. Influencia de la sustitución de medicamentos de marca por genéricos en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial. *Gac sanitaria* 2010;24(6):473-82.
9. Escárraga T. Medicamentos genéricos. [Monografía en Internet] [accedido 14/Jul/11]. Disponible en: <http://www.consumer.es>
10. Ángel Hortal Reina. Impacto de las medidas de control del gasto farmacéutico en las oficinas de farmacia (2000-2010). XVII Congreso nacional Farmacéutico. Bilbao, octubre 2010.
11. Ministerio de Sanidad y Política Social. Briefing para la realización de creatividad y producción de una campaña de publicidad institucional del ministerio de sanidad y política social, relativa a la promoción del uso de medicamentos genéricos en España.
12. Kesselheim AS et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(21): 2514-26.
13. Ferrando L. El 52% de los médicos confía más en los fármacos de marca que en los EFG. [Monografía en Internet] Fuente: Diario Médico. [accedido 15/Jul/11]. Disponible en: <http://www.smacor.com>
14. Vitillo JA, Lesar TS. Preventing medication prescribing errors. *Ann Pharmacother* 1991;25:1388-94.
15. Martínez J. Errores en la prescripción. En: Lacasa C, Humet C, Cot R, editores. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: EASO 242; 2001. p. 197-204.
16. Campaña de Prevención de Errores de Medicación causados por Similitud en los Nombres de los Medicamentos. Noviembre 2003-marzo 2004. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
17. Campagne DC.I, le vrai nom du médicament. Le Collectif Europe et Médicament. Disponible en: l'Association Mieux Prescrire. [Monografía en Internet] [accedido 15/Jul/11]. Disponible en: www.prescrire.org.
18. Soluciones para la Seguridad del paciente. Joint Commission International Center for Patient Safety. Centro Colaborador de la OMS. [Monografía en Internet] [accedido 11/Jul/11]. Disponible en: <http://www.jcipa-tientsafety.org/24725/>
19. Guerra López P, Frías Iniesta J. Genéricos, creencias y evidencias. COF de Toledo. Mayo 2011.
20. Informe del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Medicamentos genéricos en España: una visión actualizada. *Farmacéuticos*. 2007;324:52-7.
21. Real Decreto 1564/1992 de 18 de diciembre por el que se regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos.
22. Howland RH. Evaluating the bioavailability and bioequivalence of generic medications. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010 Jan; 48(1):13-6.
23. McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW. Frequently asked question about generic medicines. *Aust Prescr* 2007;30:41-43.
24. Henney J. Review of generic Bioequivalence Studies. *JAMA* 1999;281:1995.
25. Hardman JG, Goodman LD y Gilman A, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Madrid: McGraw Hill, 2003.
26. Salva JA, González J. Elección de medicamento y calidad de tratamiento. *Atención Médica*. 1986:14-24.
27. Organización Mundial de la Salud. Informe técnico n.º 27. Ginebra: OMS; 1989.
28. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs R D*. 2008; 9(2):65-72.
29. Al-Jazairi AS, Bhareth S, Eqtefan IS, Al-Suwayeh SA. Brand and generic medications: are they interchangeable? *Ann Saudi Med*. 2008 Jan-Feb; 28(1):33-41.
30. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability. *Wien Klin Wochenschr*. 2008; 120(3-4):63-9.
31. Rheinstein , Peter H. Therapeutic Inequivalence. *Drug Saf*. 1990; 5 Suppl 1:114-9.
32. Dupont AG, Heller F. Generics and cost-effective prescribing in Belgium: does bioequivalence always translate in therapeutic equivalence? *Acta Clin Belg*. 2009 Sep-Oct; 64(5):406-14.
33. Real Decreto 1035/1999 de 18 de junio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos estatales afectos a la sanidad.
34. Real Decreto 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia.
35. Pearce G, McLachlan AJ, Ramzan I. Bioequivalence - how is it determined, what does it really mean and what use is it? *J Pharm Prac Res* 2004;34:195-200.
36. Kesselheim AS. The backlash against bioequivalence and the interchangeability of brand-name and generic drugs. *CMAJ*. 2011 Jul 11.
37. Medicamentos genéricos: la política de los sin marca. *Bol Ter Andal*. 1997;13:1-4.
38. Sevilla V.V. El ejemplo sueco [Monografía en Internet] [accedido 14/Jul/11]. Disponible en: <http://www.correofarmacéutico.com>
39. Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, Beauclair L. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 May;25(3):180-2.