

LOS GENÉRICOS, 10 años después... ¿seguimos hablando del +/- 20%?

Sumario

- Introducción
- Definición de genérico
- ¿Qué es la bioequivalencia?
- ¿Son los estudios de bioequivalencia exclusivos de los genéricos?
- ¿Qué significa el +/- 20%?
- La variabilidad que no nos cuestionamos...
- Diferencias entre los genéricos y los medicamentos «de marca»
- ¿Cuándo es preferible prescribir por marca?

*A propósito de los genéricos...
¿Por qué nos molesta hablar del
coste de los medicamentos?*

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población»

Introducción

Han pasado ya 10 años desde que se comercializó el primer genérico en España, y muchos más desde que los genéricos están disponibles en el mercado europeo y norteamericano.

Actualmente, en la CAPV, la prescripción de genéricos está en torno al 16-17% del total de envases prescritos, una cifra baja si se compara con el consumo de genéricos en la UE o en EEUU, ya que en países como Alemania, Holanda, Reino Unido o EEUU las cifras alcanzan el 41%, 48%, 49% y 63%, respectivamente¹.

Nos preguntamos cuál será la razón por la que los genéricos no acaban de «calar» en nuestro entorno sanitario. Es obvio que la implantación de los genéricos depende de la cantidad de principios activos comercializados como tales (en España a finales de abril de 2007 había unos 150, frente a 478 disponibles, por ejemplo, en Alemania), pero también de su imagen de calidad ante prescriptores, dispensadores y pacientes¹.

En nuestro caso, a pesar del tiempo transcurrido, todavía hay muchos profesionales que no confían en la eficacia y seguridad de los genéricos. No es infrecuente escuchar, tanto en conversaciones informales como a través de artículos publicados en prensa, que los genéricos tienen menos cantidad de principio activo que los fármacos originales (a veces incluso se cita el «tristemente famoso 20%»).

Por otro lado, un determinado sector de la industria farmacéutica que se autodenomina «innovadora», ve al mercado de genéricos como un enemigo potencial, que amenaza con privarles de una parte de sus beneficios, y también contribuye a la confusión llevando a cabo campañas publicitarias en la prensa general donde transmite la idea de que «la marca sí es importante», con la clara intención de desacreditar a los genéricos, además de presentarlos como un peligro para la investigación de nuevos fármacos. En contra de esta idea está la realidad de que **los países con mayor consumo de genéricos son aquellos donde también se da mayor inversión en investigación y desarrollo de fármacos.**

Toda esta confusión, en ocasiones, es trasladada por algunos médicos a los propios usuarios, haciéndoles desconfiar no sólo de los medicamentos genéricos, sino de los profesionales que los prescriben y del propio sistema sanitario que los promociona. En cualquier caso, deberían evitarse situaciones (no demasiado infrecuentes, desgraciadamente) en las que el paciente se utiliza como «vehículo» entre profesionales de distintos niveles para transmitir las dudas y los celos acerca de los tratamientos instaurados.

¿Por qué surgen estas dudas? ¿Tienen algún fundamento científico? En este boletín trataremos de aclarar algunos conceptos sobre este complejo panorama.

Antes de empezar... unas premisas básicas:

- La prescripción de genéricos no es un fin en sí mismo (o por lo menos no debería serlo), sino que el objetivo es el **uso racional del medicamento**, definido como aquella situación en la que los pacientes reciben los **medicamentos adecuados** a sus necesidades clínicas, en las **dosis** correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de **tiempo adecuado** y al **menor coste** posible para ellos y para la comunidad.
- Es necesario un **correcto diagnóstico** junto con una **correcta selección del principio activo** antes de plantearnos si utilizar genéricos o no (no sería adecuada la prescripción de ningún antibiótico, aun siendo genérico, en un catarro de vías altas).
- Los genéricos no van a resolver la cuestión del gasto farmacéutico, pero contribuyen a su **racionalización**, ya que permiten que **el sistema sanitario pague menos por los mismos fármacos**.

Definición de genérico

Los genéricos o equivalentes farmacéuticos genéricos (EFG) se comercializan cuando termina el periodo de patente de los medicamentos originales; por eso son más baratos, aunque mantienen igual calidad y eficacia que las marcas de referencia.

La Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios² define como

«**medicamento genérico**» todo medicamento que tenga la **misma composición cualitativa y cuantitativa** en principios activos y la **misma forma farmacéutica**, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

¿Qué es la bioequivalencia?³⁻⁵

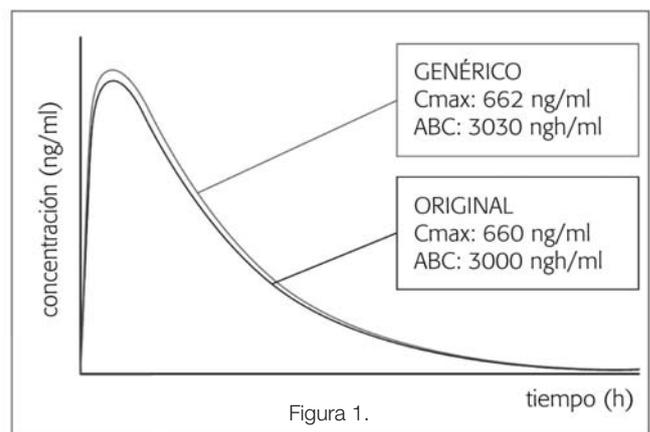
Dos medicamentos son bioequivalentes cuando producen concentraciones plasmáticas del principio activo **tan similares que se puede esperar que sus efectos clínicos sean los mismos**.

Esto se comprueba mediante ensayos clínicos controlados en los que se administran ambos medicamentos a un grupo de voluntarios sanos, comparando sus parámetros farmacocinéticos principales:

- área bajo la curva que representa la concentración plasmática/tiempo (ABC).
- concentración máxima alcanzada (C_{máx}).
- tiempo hasta concentración máxima (t_{máx}).

Así, dos fármacos bioequivalentes originarían dos curvas concentración/tiempo similares a las de la figura 1. A partir de los correspondientes análisis estadísticos se establece la ausencia de diferencias significativas entre ambos medicamentos en estos parámetros farmacocinéticos. De este modo, cuando se emite un dictamen de bioequivalencia entre un EFG y la marca

de referencia se está garantizando al profesional sanitario que el principio activo presente en el genérico accederá al lugar de acción a una velocidad y concentración similares a los del producto de referencia, es decir, **que la respuesta del paciente (eficacia clínica) a ambos fármacos será similar**.



¿Son los estudios de bioequivalencia exclusivos de los medicamentos genéricos?

NO, los estudios de bioequivalencia se utilizan habitualmente por la industria farmacéutica en diversas situaciones. Por ejemplo, para extrapolar los resultados de la investigación clínica realizada con la formulación inicial a la for-

Los medicamentos de marca también utilizan ensayos de bioequivalencia.

mulación galénica con la que finalmente se comercializará el medicamento. También se utilizan en las presentaciones de diferentes dosis de medicamentos ya comercializados o en las «extensiones de línea» (sucesivas formas farmacéuticas,

p. ej. un fármaco comercializado en comprimidos que se quiere comercializar como jarabe)⁶. Parece lógico que el laboratorio no tenga que realizar nuevos ensayos clínicos para demostrar que las nuevas formas farmacéuticas del mismo principio activo son eficaces, siendo suficiente el estudio de bioequivalencia. Por ejemplo, las formas «flash» o «liotabs» de algunos

medicamentos se autorizan en base a estudios de bioequivalencia con las presentaciones que han demostrado eficacia en ensayos clínicos. La validez de estos ensayos para la justificación de la equivalencia terapéutica es reconocida por todas las autoridades sanitarias de la UE, y también de otros países como EEUU, Canadá, Australia, Japón e incluso la OMS⁷.

¿Qué significa el +/- 20%?^{3,4,6}

Erróneamente, se ha interpretado como que puede haber, entre los dos medicamentos, una diferencia del 20% en la cantidad total del principio activo absorbido o incluso que el genérico puede tener en su composición hasta un 20% menos de principio activo que la marca original. Lo cierto es que, **para que sean bioequivalentes, se establece que los intervalos de confianza del 90% de los cocientes de las medias del ABC y C_{máx} del original y el genérico deben estar dentro de los límites prefijados del 80-120%** (0,8 y 1,25



No es cierto que el genérico pueda tener hasta un 20% menos de principio activo que la marca de referencia.

en forma logarítmica). Se trata de una fórmula estadística complicada, que garantiza que los dos medicamentos sean INTERCAMBIABLES y que nada tiene que ver con el contenido de la forma farmacéutica.

En nuestro ejemplo, como vemos en la tabla 1, el valor de los cocientes entre las medias del ABC y C_{máx} es muy próximo a 1; los intervalos de confianza del 90% son estrechos porque existe poca variabilidad en las medidas, y están dentro de los límites prefijados.

Tabla 1: cocientes entre las medias de ABC y C_{máx}, y sus intervalos de confianza para el ejemplo de la figura 1

	ABC ngh/ml	Ratio ABC original/ABC genérico	IC 90%	C. max ngh/ml	Ratio Cmax original/Cmax genérico	IC 90%
GENÉRICO	3030	3000/3030 = 0,99	0,92-1,07	662	660/662 = 0,99	0,91-1,04
ORIGINAL	3000			660		

En realidad, para que un producto se ajuste a estos límites relativamente estrechos, tanto las medias de la C_{máx} como del ABC tienen que estar muy cercanas, y las diferencias en la biodisponibilidad son, desde luego, menores del 10%⁸. **La diferencia es tan pequeña que no sería posible, en ensayos clínicos controlados, encontrar diferencias estadísticamente significativas** de eficacia y seguridad entre ambos medicamentos⁹.

Si la biodisponibilidad de los dos fármacos fuera muy diferente, el valor del cociente de las medias del ABC sería muy distinto a 1 y el intervalo de confianza del 90% superaría el +/-20% tolerado, tal y como se ilustra en los ejemplos C, D y E en la figura 2 (tomada de ref. 10).

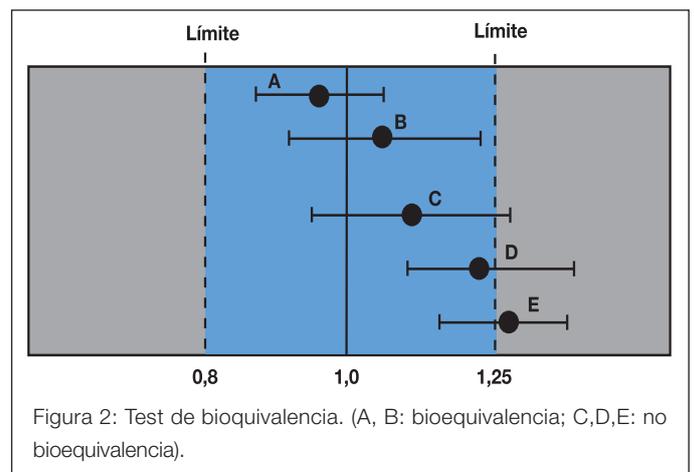


Figura 2: Test de bioequivalencia. (A, B: bioequivalencia; C,D,E: no bioequivalencia).

Por tanto, **es falso que si el medicamento genérico en cuestión dice tener 100 mg de principio activo, sea posible que contenga entre 80 y 120 mg**. En realidad, se admite, tanto para el medicamento original como para el genérico, una pequeña variación, inferior al 5%, justificada por las características de los ensayos de contenido de principio activo⁹.

La variabilidad que no nos cuestionamos

Hay diversas situaciones en las que podemos encontrar para cualquier medicamento la misma o mayor variabilidad que la que pueda existir entre un fármaco original y su genérico, tanto en la cantidad de principio activo que contienen como en la biodisponibilidad que proporcionan. Sin embargo, lo normal es que ni siquiera nos planteemos dudas sobre su intercambiabilidad o equivalencia, ya que la **mayoría de los medicamentos tienen una ventana terapéutica ancha y no se va a ver afectada la efectividad clínica**⁷. En la práctica, son muy raras las comunicaciones de problemas clínicos asociados a falta de bioequivalencia.

Éstos son algunos ejemplos de estas situaciones¹⁰:

- La variación en la cantidad de principio activo entre lotes de una misma marca comercial puede llegar a ser de hasta el 5%.

- La diferencia de cantidad de principio activo del medicamento, desde el momento en que se fabrica hasta el final del período de caducidad, puede llegar a ser del 10%.
- También hay una amplia variabilidad en la biodisponibilidad entre distintos individuos, en función de las características de los mismos (peso, grasa corporal, etc.) pero habitualmente no ajustamos la dosis. Así, el volumen en el que se distribuye un medicamento es muy distinto para una persona de 50 kg que para otra de 90 kg y se les administra la misma dosis.
- En el mismo individuo, en diferentes situaciones clínicas, también se dan diferencias en la biodisponibilidad; por ejemplo, si un determinado medicamento se administra con o sin alimentos.

Diferencias entre los genéricos y los medicamentos «de marca»

Los genéricos no tienen diferencias con los medicamentos de marca en composición, ni en eficacia y seguridad. Tampoco se distinguen en calidad, ya que en España, los medicamentos genéricos se ven sometidos a la **misma normativa y controles de calidad**, tanto de fabricación como de comercialización¹¹. De hecho, muchas veces el mismo laboratorio de marca también fabrica el correspondiente genérico. Las principales diferencias, aunque no siempre, van a ser en **apariencia** (pueden diferir en tamaño, color, forma, sabor y empaquetado) y en **excipientes**, lo que únicamente tendrá importancia en casos de alergia o intolerancia al excipiente, por otra parte, raros. Por último, se dan diferencias en el precio: al comercializarse los genéricos son normalmente entre un 20-30% más baratos que las marcas de referencia, si bien es habitual que las marcas bajen sus precios al comercializarse el genérico correspondiente^{1,3,4}.

Los EFG son necesariamente iguales en eficacia, seguridad y calidad.

La aparición de los genéricos ha dado lugar a algunas estrategias comerciales por parte de la industria farmacéutica, que intenta evitar la pérdida de cuota de mercado que supone la competencia de estos medicamentos. En algunos casos, cuando está próxima la caducidad de la patente de un medicamento «superventas», el laboratorio lanza al mercado una modificación de la molécula original, sin que ello suponga ningún valor terapéutico añadido (ejemplos de estas «supuestas novedades» son escitalopram, desloratadina, levocetirizina...) o comercializa como «novedad» el principio activo en asociación con otro (el lanzamiento de Fosavance®, por ejemplo, coincide con la pérdida de la patente de alendronato por parte del laboratorio, por lo que se recurre al lanzamiento de la asociación alendronato+Vit D, sin ninguna ventaja práctica).

Una cuestión de principio. Prescribir por principio activo¹²

La **Denominación Oficial Española (DOE)** o Denominación Común Internacional (DCI) es simplemente el nombre verdadero del medicamento, el nombre del principio activo. Creada por la OMS, se usa a nivel mundial. **Permite a los profesionales sanitarios y a los pacientes identificar los medicamentos** de una manera precisa y **evitar posibles efectos adversos graves debido a confusión** entre medicamentos. Todos los medicamentos tienen su DOE (o DCI), pero no todos tienen genérico.

La prescripción por principio activo da lugar en la CAPV a la dispensación de un genérico**, si es que lo hubiera. Si no lo hubiera, se dispensará una marca. Permite, por tanto, ser solidario con el sistema sanitario público, al ser la mayor parte de las veces la alternativa con mejor relación coste-efectividad, manteniendo la calidad en la prescripción.

**Segundo Acuerdo de Modificación del Concierto por el que se fijan las condiciones para la ejecución de la Prestación Farmacéutica y la Colaboración Sanitaria con el Departamento de Sanidad a través de las Oficinas de Farmacia «ACUERDO DOE».

¿Cuándo es preferible prescribir por marca***?

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido mediante una orden ministerial¹³ los medicamentos que NO PODRÁN SUSTITUIRSE en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor. Esto es debido a sus características de biodisponibilidad o por su estrecho rango terapéutico. Son los siguientes:

- a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).
- b) Los medicamentos que contengan principios activos de estrecho margen terapéutico: acenocumarol, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, metildigoxina, fenitoína, litio, teofilina, warfarina, levotiroxina.
- c) Los medicamentos sometidos a especial control médico o medidas especiales de seguridad: derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica, ácido acetohidroxámico, talidomida, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina y sertindol.
- d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.

Mención aparte merecen aspectos psicosociales que pueden influir en la decisión de prescribir por principio activo. Pacientes ancianos con problemas cognitivos o pacientes psiquiátricos pueden verse perturbados y confundidos con el cambio en la apariencia de sus pastillas. Esto podría verse agravado si se da rotación de genéricos en las oficinas de farmacia. Mientras que en tratamientos agudos (antiálgicos, antibióticos) no tiene mayor importancia, en los crónicos **se hace necesaria la colaboración de las oficinas de farmacia para que se dispense a los pacientes siempre el mismo medicamento** y, de esta manera, minimizar riesgos y facilitar el cumplimiento. Para estos pacientes sería muy importante que se cambiara la legislación, de manera que se garantizara que los medicamentos genéricos de un mismo principio activo tengan todos la misma apariencia (bioaparencia).

***Se entiende como marca también la prescripción del genérico con «apellido», es decir con el nombre del laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iñesta A. Genéricos: medidas para el aumento de su prescripción y uso en el Sistema Nacional de Salud. Fundación Alternativas. Documento de trabajo 123/2007. http://www.falternativas.org/base/download/12c0_08-11-07_doc123.pdf
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178, de 27 de julio de 2006.
3. Anónimo. Generic medicines: same difference? NPS News nº 44. 2006. Disponible en: http://www.nps.org.au/resources/NPS_News/news44/news44.pdf
4. Anónimo. EFG vs marca. Bioequivalencia. El Ojo de Markov nº 10. 2006. Dirección Técnica de Farmacia Sacyl. Junta de Castilla y León. Disponible en: http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/tkContent?pgseed=1144054962266&idContent=19557&locale=es_ES&textOnly=false
5. Bioequivalencia y su relación con las especialidades farmacéuticas genéricas. Documento SEFAP. Octubre 1998.
6. Bioequivalencia: hablemos del +/- 20%. Documento SEFAP.
7. Palma D, Domínguez JC. Genéricos, cuestión de bioequivalencia. Farm Hosp. 2007;31:73-4.
8. McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW. Frequently asked questions about generic medicines. Aust Prescr. 2007;30:41-3.
9. Domínguez-Gil A. Los medicamentos genéricos y el 20%. El Global. 9 de julio de 2007.
10. Medicamentos genéricos y su aplicación a la práctica asistencial: ventajas e inconvenientes. Mesa redonda I. Material educativo del programa INFORMED para el uso racional del medicamento. Servicio de Salud de las Islas Baleares. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/INFORMED/PDC1.htm>
11. Nota Informativa de la AEMPS sobre medicamentos genéricos. 29 de septiembre 2006. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/documentos/infolnteres/docs/notaGenericos-sept06.pdf>
12. ISDB Newsletter. 2006;20(3):1-27. Disponible en: http://66.71.191.169/isdbweb/pag/documents/NewsletterINNs_Nov06_WhatsNew_000.pdf
13. Orden 2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 239, de 5 de octubre de 2007.

A PROPÓSITO DE LOS GENÉRICOS...

¿Por qué nos molesta hablar del coste de los medicamentos?

Una de las críticas que más frecuentemente recibe nuestro boletín INFAC, así como la «Ficha de Nuevo Medicamento a Examen» se refiere a su enfoque, en opinión de algunos lectores, «demasiado economicista», que da una importancia excesiva al coste de los medicamentos a la hora de evaluar su lugar en terapéutica. A propósito de estas críticas, deseamos compartir con nuestros lectores algunas reflexiones que consideramos importantes.

Queremos aclarar que el comité de redacción del INFAC es independiente de los gestores de la administración sanitaria a la hora de elaborar el boletín, tanto en la selección de los temas a tratar como en la forma de abordarlos. Seleccionamos los temas a partir de las sugerencias de los lectores, en las encuestas periódicas, o bien por tratarse de asuntos de actualidad. Y hablamos del coste porque, simplemente, consideramos que es un aspecto más que no hay que olvidar si queremos usar racionalmente los medicamentos; no es el más importante, pero hay que tenerlo en cuenta.

El recurso más fácil para eludir la responsabilidad de considerar el coste de lo que prescribimos es bien conocido: «yo prescribo lo mejor para mi paciente»; «si es demasiado caro, que no lo financie el sistema»; o «¿por qué se registran fármacos si luego se dice que no aportan nada nuevo?»...

¿Acaso nosotros no somos también gestores de los recursos públicos? Lo hacemos cada día, al pedir pruebas diagnósticas, al derivar los pacientes a otros niveles asistenciales, en la toma de decisiones terapéuticas, quirúrgicas, etc. ¿Somos concientes de que nuestras decisiones afectan, aunque sea en una pequeña parte, a la forma en que se gasta el dinero público?

Una revisión sistemática reciente muestra cómo una mayoría de prescriptores son poco concientes del

coste de los medicamentos que prescriben (*PLoS Medicine* 4 (9) e283 doi:10.1371/journal.pmed.0040283) y también hace relativamente poco se ha señalado que la mayoría de los médicos de AP no desean conocer el gasto que generan (El Global, 2003).

Trabajamos en una empresa pública, con unos recursos que no son infinitos, sino limitados. Debemos pensar que todo lo que nos gastamos en medicamentos no lo estamos gastando en otras partidas. Es lo que en economía se llama **coste-oportunidad**: perdemos la oportunidad de destinar esos fondos a otras finalidades en las que podrían ser más útiles, e incluso más deseables desde el punto de vista de los pacientes (¿financiación de medicamentos antitabaco?, ¿aumento de la plantilla en los centros de salud y hospitales?).

Con el crecimiento del gasto farmacéutico, debido entre otras cosas al envejecimiento de la población y a nuevos medicamentos que ocupan vacíos terapéuticos, es imprescindible que se haga una buena gestión de los recursos disponibles con el fin de llegar a un equilibrio financiero, fundamental para seguir manteniendo las prestaciones farmacéuticas actuales. Sería muy importante incluir en los programas de formación sanitaria aspectos relacionados con la EFICIENCIA en el uso de recursos.

La libertad de prescripción no puede servir como excusa para que no se tenga en cuenta el coste que suponen los medicamentos que prescribimos; no hay duda de que todos queremos lo mejor para nuestros pacientes, pero «lo mejor», y lo más ético, incluye posibilitar que el paciente (y la sociedad en su conjunto), no pague más innecesariamente por un medicamento que no le aporta ninguna ventaja adicional sobre otras alternativas más baratas.

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Aritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Garbiñe López, M^{re} José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99