

## CARTAS AL DIRECTOR

### Contestación al editorial de ATENCIÓN PRIMARIA «Especialidades farmacéuticas genéricas: no es oro todo lo que reluce»

Farmacología; Fármacos genéricos; Prescripción farmacológica; Utilización medicamentos.

**Sr. Director:** Nos gustaría aclarar o puntualizar determinados aspectos legislativos o reguladores citados en el editorial sobre especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) publicado en su revista del pasado 31 de octubre. Los diferentes términos sobre equivalencia utilizados en su editorial pueden prestarse a confusión; en nuestra opinión, bioequivalencia se refiere a la equivalencia biológica que usted cita (el término de equivalencia farmacológica sería mucho más inespecífico o amplio). El prefijo «bio» en los otros términos empleados no es correcto.

En términos reguladores, se considera más apropiado referirnos a «equivalentes farmacéuticos» cuando se trata de productos que contienen el mismo principio activo en igual cantidad y en la misma forma farmacéutica, y «alternativas farmacéuticas» en caso de productos con el mismo principio activo pero diferente cantidad de sustancia o forma farmacéutica.

La bioequivalencia clínica a la que se refiere correspondería a otro término ampliamente utilizado en ámbitos reguladores, la «equivalencia terapéutica». Se considera que en un mismo sujeto perfiles concentración-tiempo en plasma esencialmente similares de un mismo principio activo darán lugar a concentraciones similares en el lugar de acción y, consecuentemente, un efecto terapéutico similar. Por ello se asume la equivalencia terapéutica cuando 2 productos son biequivalentes. Se exigen estudios clínicos de equivalencia terapéutica cuando se comparan diferentes principios activos con la misma indicación o incluso alternativas farmacéuticas no bioequivalentes de un mismo principio activo. En este caso también se permiten diferencias o variaciones no predefinidas, pero que se consideren clínicamente aceptables según la patología y la variable de evaluación utilizada ( $\pm 5-10-15\%$ ).

La bioequivalencia o equivalencia biológica sólo exige, generalmente en estudios con voluntarios sanos, la confirmación de los parámetros farmacocinéticos (en magnitud y velocidad) mencionados en su editorial, requisitos aceptados en todo el mundo para considerar ambos productos esencialmente similares. Este criterio, que desde siempre ha despertado una evidente preocupación a los médicos prescriptores de EFG, se ha aceptado en la evaluación de los fármacos innovadores; por ejemplo, no se exige repetir todos los estudios de eficacia clínica para comercializar alternativas farmacéuticas que demuestren ser bioequivalentes (por ejemplo, comprimidos y cápsulas con la misma dosis). Otro ejemplo frecuente sería cuando el producto finalmente comercializado es diferente del que se ha utilizado en parte de la investigación clínica; muchas veces el desarrollo galénico de un nuevo principio activo prosigue una vez iniciado el programa de investigación clínica para mejorar la forma farmacéutica, su estabilidad u otros aspectos, y sólo se exigen estudios de bioequivalencia para asumir los resultados previos.

Respecto a las variaciones permitidas en los parámetros farmacocinéticos exigidos, por ejemplo,  $\pm 20\%$  en el área bajo la curva (AUC), debería puntualizarse que no se trata de diferencias absolutas, y sería más acertado decir que las diferencias entre ambos principios activos con su margen de confianza del 90% se encuentran entre dicho  $\pm 20\%$  (80-120%). Con toda probabilidad, diferencias próximas a los límites no cumplirían dicho requisito para su margen de confianza y no serían bioequivalentes. Por otra parte, no se permite comercializar como EFG principios activos en que dicho margen pudiera tener repercusión clínica en eficacia y/o seguridad (fármacos con margen terapéutico estrecho).

La frase a la que se refiere en su escrito, «su perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico», constituye un requisito indispensable del principio activo para que se autorice una EFG de éste. Dichos perfiles se establecen a partir de toda la evidencia científica disponible del fármaco en forma de ensayos clínicos u otros

estudios pre y poscomercialización y de los datos aportados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y no se refiere a la experiencia clínica derivada del uso de la nueva EFG.

**R. Morros Pedrós  
y A. Velázquez García**

Miembros del Comité de Evaluación de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento.

Boletín Oficial del Estado. Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social de 30 de diciembre de 1996.

Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products -General considerations. Rockville: Food and Drug Administration, 1999.

Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Londres, 17 de diciembre de 1998.

Córdoba García R. Especialidades farmacéuticas genéricas: no es oro todo lo que reluce. Aten Primaria 1999; 24: 387-389.

### Respuesta del autor

**Sr. Director:** En relación con nuestro editorial sobre los fármacos genéricos<sup>1</sup>, y a la réplica de R. Morros y A. Velázquez, deseamos reargumentar algunos puntos.

Nos reafirmamos en los 4 niveles de *bioequivalencia*, aun asumiendo que la bioequivalencia clínica puede ser sinónimo de equivalencia terapéutica (dos formas distintas de denominar una misma cosa).

En ningún caso podemos aceptar, sin embargo, que hablando de genéricos o de copias la «garantía administrativa» sea «equivalente» a «garantía clínica» para aceptar el principio de «sustitución» o de que 2 especialidades con método de fabricación distinto son perfectamente intercambiables, que es al terreno al que continuamente se nos quiere llevar.

La calidad de los genéricos no se puede garantizar al 100%. En noviembre de 1996 se tuvo que retirar del mercado francés el genérico Xenid LP 100, genérico del Voltaren® LP 100 (diclofenaco), precisamente por problemas de biodisponibilidad<sup>2</sup>. Es