



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Verdades y mentiras sobre los genéricos

Moderador: **Vicente Olmo Quintana**

Farmacéutico de Atención Primaria, Ex Director General de Farmacia, España

En los últimos años hemos asistido a un aumento exponencial del gasto en medicamentos, dentro de los sistemas de salud muy por encima de los presupuestos, aspecto este que no es una característica propia de nuestro sistema, sino que ocurre en el resto de países de nuestro entorno. Esto se debe en base a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas, que afectan a un número importante de pacientes, de edad avanzada y que se relacionan con el envejecimiento de la población, sin olvidar que de todas las moléculas que son investigadas por la industria farmacéutica, sólo unas pocas llegan a su comercialización a un precio muy elevado.

Los recursos disponibles son limitados y más en tiempo de crisis, las comunidades autónomas y los sistemas públicos de salud buscan la eficiencia de esos recursos.

La financiación de la prestación farmacéutica varía de un país a otro, desde países en que los medicamentos son gratuitos hasta países con sistemas de copago, que permiten buscar dicha eficiencia; en los últimos años los nuevos fármacos que se han comercializado lo han hecho a unos precios más elevados que los ya comercializados para la misma patología o indicación terapéutica y en algunos casos con indicaciones en patologías donde hasta ahora no se disponía de tratamiento.

Las administraciones sanitarias tratan de mantener la calidad en la prestación farmacéutica óptima a un coste asumible en la actual situación, mantener una prestación farmacéutica que sea efectiva, es decir que cumpla su objetivo modificando el curso de la evolución de la enfermedad, que además debe ser segura y eficaz, disminuyendo su administración, la aparición de efectos indeseables y efectos adversos, situación esta última que cumplen los medicamentos genéricos con gran amplitud, debido a la necesidad de que hayan transcurrido 10 años de su comercialización en nuestro país antes de alcanzar la condición de especialidad farmacéutica genérica (EFG), unido a los múltiples ensayos clínicos exigidos por las agencias evaluadoras, así como al haber sido empleadas en un gran número de pacientes; a esto debemos considerar que en esta situación los costes para los sistemas sanitarios deben ser menores.

Es por ello que una de las medidas implantadas en los paí-

ses de nuestro entorno y de gran éxito ha sido la prescripción por genéricos. Así, países de nuestro entorno como Holanda, Reino Unido o Alemania tienen un importante mercado de genéricos, superior en algunos casos al 60% de la prescripción farmacéutica. Política esta última que desde hace una decena de años se ha fijado como un objetivo básico de la prestación farmacéutica dentro del conjunto de las diferentes administraciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud.

Los genéricos son medicamentos de calidad, seguridad y eficacia demostrada, elaborados a partir de sustancias bien conocidas y que se comercializan con el nombre de la sustancia medicinal correspondiente seguida de un indicativo de su condición de genérico. Tienen menor precio que los que le sirven de referencia.

Un medicamento genérico es más barato que el medicamento original correspondiente debido a la finalización de la patente del original y su menor inversión en investigación, pero en ningún caso como consecuencia de unas garantías de calidad, seguridad y eficacia inferiores.

El origen de la EFG en nuestro país se sitúa en la Circular 3/1997, de 6 de febrero, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Regulación. Ley 13/1996 de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales y de orden social, que modificaba la ley 25/1990 de 20 de diciembre, del Medicamento. En la misma se define a las especialidades farmacéuticas genéricas como: "una especialidad farmacéutica genérica es aquella con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra, considerada de referencia y cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico, que además haya demostrado que es equivalente terapéutica de la formulación de referencia mediante los pertinentes estudios de bioequivalencia y que pueda ser fácilmente identificada tanto por los pacientes como por los profesionales sanitarios como tal especialidad genérica, ya que su denominación comercial debe estar constituida por la denominación oficial española (DOE) o su denominación común o científica, el nombre del laboratorio titular o fabricante y las siglas EFG".

Posteriormente, esta Ley es derogada por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, y modificada por sucesivas leyes de acompañamiento de medidas fiscales, administrativas y del orden social; ya establecía los fundamentos para la adecuada incorporación al mercado de los medicamentos genéricos y para la consiguiente implantación de un sistema de precios de referencia por el que se rigiera la financiación, con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad, de las presentaciones de medicamentos bioequivalentes. El objetivo último era controlar el gasto en medicamentos garantizando simultáneamente la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

Su consumo en nuestro país varía muchos de una a comunidad a otra, con valores que oscilan entre el 15 y el 35%, dependiendo de la comunidad. En un estudio, a 31 de diciembre de 2008 estaban disponibles en las oficinas de farmacia de España un total de 5.105 presentaciones o formatos comerciales de medicamentos genéricos (EFG), para un montante de 187 principios activos. Esto suponía que había una media de 27,3 formatos por cada principio activo.

Se ha experimentado, con relación a mayo de 2000, un incremento muy importante en el número de principios activos (311%) y especialmente en los formatos comerciales (728%).

El número de formatos de medicamentos en vigor a 31 de diciembre de 2008 era de 16.069, de los que 5.105 eran EFG, lo que supone un 31,8% del total, incluyendo a los envases clínicos (EC) y presentaciones de medicamentos hospitalarios (H). En abril de 2002 el porcentaje de EFG sobre el total era del 13%; por tanto, en 6 años se ha experimentado un aumento en torno a 19 puntos porcentuales. Excluyendo los formatos EC y H, el número de presentaciones dispensables en oficina de farmacia, a 31 de diciembre de 2008, era de 11.761, de las que 3.976 eran EFG, lo que supone un 33,8% frente al 13% que había en abril de 2002.

Paradójicamente, la realidad es que los países con mayor consumo de genéricos son aquellos donde existe una mayor inversión en investigación y desarrollo de fármacos. Así, la media europea de consumo de genéricos se sitúa en torno al 42%, superándolo ampliamente países como Alemania o Gran Bretaña (España ocupa el penúltimo lugar de la Europa Occidental). En EE.UU. el 71,5% de los envases dispensados son genéricos.

A pesar del tiempo transcurrido desde la introducción de los medicamentos genéricos en nuestro país, su prescripción sigue siendo baja comparada con otros países de nuestro entorno. Aspectos como la bioequivalencia, la biodisponibilidad, el margen del intervalo de confianza del área bajo la curva, el desconocimiento entre los profesionales sanitarios de los requerimientos técnicos para la demostración del grado de biodisponibilidad, las iniciativas llevadas a cabo por los laboratorios de medicamentos innovadores, unido todo ello a una opinión pública que ha relacionado la consideración de más barato con menos eficacia y seguridad frente a los medicamentos originales, son posiblemente algunas de las causas de su baja implantación en nuestro sistema de salud.

La bioequivalencia no se inventó para los fármacos genéricos. Es una herramienta habitual en el proceso de investigación y desarrollo de una especialidad farmacéutica, así como en la autorización de nuevas formas farmacéuticas o cambios de dosis de especialidades (marcas) ya comercializadas. La demostración de la bioequivalencia entre 2 espe-

cialidades farmacéuticas es un requisito indispensable en la autorización de comercialización de las nuevas formulaciones del medicamento original.

Tenemos que considerar que el medicamento genérico contiene las mismas cantidades de principio activo, impurezas inferior a los límites establecidos por la legislación en las farmacopeas y vías de administración que el medicamento original, siendo la demostración de la bioequivalencia realizada a través de ensayos clínicos, denominados estudios de bioequivalencia en los que participan voluntarios sanos y con un diseño cruzado a los que se les administra el fármaco y se les extraen varias muestras de sangre sucesivas, en las que se miden los parámetros de Cmax (concentración plasmática máxima), Tmax tiempo en alcanzar esa Cmax y AUC, es decir el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo.

Los ensayos y los procedimientos estadísticos utilizados para determinar la bioequivalencia están normalizados y son comunes a todas las agencias reguladoras: EMEA, FDA y AEMPS. La demostración de bioequivalencia garantiza al profesional que la respuesta del paciente (*eficacia clínica y seguridad*) a ambos fármacos sea la misma, independientemente de los excipientes que contengan.

Como se ha podido observar, continúan existiendo lagunas importantes en la prescripción de medicamentos genéricos, de ahí que haya surgido la necesidad de realizar un seminario titulado *Verdades y mentiras de los genéricos*, cuyo objetivo general es actualizar conocimientos sobre los requisitos de calidad de los medicamentos genéricos. Se trata de revisar los aspectos normativos en los que se sustenta la autorización de uso de los medicamentos genéricos, prestando especial interés a la demostración de bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad comparada in vivo.

Se pretende determinar la metodología, características, aspectos normativos y prácticos, e interpretación de los resultados de este tipo de estudios, planteando como objetivos específicos conocer los aspectos legislativos de la utilización de medicamentos genéricos en España, los requisitos legales para su comercialización, las garantías de calidad exigibles, conocer la metodología e interpretación de los resultados de los estudios de bioequivalencia, saber interpretar críticamente la información disponible sobre medicamentos genéricos e intercambiabilidad.

Estudios de bioequivalencia y calidad de los medicamentos genéricos

Jesús Frías Iniesta

Jefe de Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

El incremento en los costes de los medicamentos se ha convertido en un aspecto trascendente en la política sanitaria

en muchos países, comprometiendo los presupuestos de pacientes particulares, de las aseguradoras proveedoras de medicamentos, e incluso de los propios sistemas nacionales de salud. Uno de los mecanismos potencialmente capaces de limitar el gasto farmacéutico es la convivencia en el mercado farmacéutico de medicamentos originales o innovadores, con otros llamados genéricos, que suelen tener un menor coste que el de los originales durante el periodo de protección de patente o de exclusividad en el mercado. En realidad, un medicamento genérico es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros. El coste de estos productos genéricos debe ser menor que el de sus contrapartidas originales porque su desarrollo y comercialización son mucho más sencillos, puesto que no tiene que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que han sido bien establecidas por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica. De hecho, los fabricantes de estos medicamentos genéricos sólo tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el innovador y que se comporta en el organismo de la misma manera, es decir de manera equivalente.

Es bien sabido que los efectos clínicos y el balance riesgo-beneficio de un medicamento no dependen exclusivamente de la actividad farmacológica de la sustancia activa, sino que también influyen la farmacocinética y la forma de acceder el medicamento al organismo. Así, la demostración de bioequivalencia de los medicamentos genéricos es de gran importancia.

En las sociedades avanzadas el propósito fundamental de las agencias reguladoras es garantizar una regulación sobre fabricación y distribución de productos farmacéuticos para uso humano que permita la salvaguarda de la salud pública. En estos países el proceso de autorización de los productos genéricos está claramente establecido y descansa en la demostración de la bioequivalencia, definida como ausencia de diferencias significativas en la biodisponibilidad del ingrediente activo en el lugar de acción del fármaco.

Existen diversas formas de demostración de equivalencia, pero en Europa la forma clásica de garantizar la equivalencia entre formulaciones diferentes es la llamada equivalencia in vivo, o bioequivalencia, basada en la comparación de la biodisponibilidad in vivo usando parámetros farmacocinéticos.

En Europa y en EE.UU. sólo se pueden comercializar medicamentos genéricos una vez que se han extinguido los derechos de patente, requiriéndose además una evaluación técnica y administrativa que garantice que se cumplen las exigencias establecidas por la ley sobre calidad, seguridad y eficacia. El perfil de seguridad y eficacia debe estar bien establecido y acreditado por su uso clínico, es decir por la experiencia que permite un uso clínico prolongado, mientras que los requisitos de calidad exigidos para los genéricos son exactamente los mismos que para cualquier otro medicamento. Por ello se pide que las especialidades genéricas tengan una calidad demostrada del principio activo, basada en la misma composición cualitativa y cuantitativa que el medicamento de referencia, cumplimiento de buenas prácticas de manufactura, de farmacopeas (farmacopea europea y/o USP) y de Guidelines de la Conferencia Internacio-

nal de Armonización, existencia de estudios de estabilidad y de métodos validados para la valoración del principio activo, impurezas y disolventes residuales.

Asimismo, se tiene que demostrar la calidad del producto terminado mediante la adecuada realización de perfiles de disolución, de estudios de estabilidad, desarrollo de métodos validados para la valoración y certificados de cumplimiento de Buena Práctica de Manufactura y de Laboratorio.

Además, debe haber un examen macroscópico del preparado, una determinación de impurezas, estudios de desintegración y disolución in vitro, pruebas de estabilidad bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad a diferentes tiempos y un control microbiológico, repetidos en cada lote de fabricación, a fin de establecer la adecuada garantía de calidad.

Los estudios que avalan la calidad de un medicamento genérico se recogen en la documentación química, farmacéutica y biológica del dossier, y aunque no es necesaria la presentación de estudios toxicológicos y de eficacia, es necesario demostrar que la presentación final es básicamente igual que la del producto innovador que ha demostrado eficacia y seguridad durante su vida comercial. Ello se demuestra mediante un estudio de bioequivalencia.

Estudios de bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia son herramientas metodológicas usadas muy frecuentemente durante el desarrollo de un medicamento para garantizar la validez de los resultados de los ensayos realizados con distintas formas farmacéuticas antes de la comercialización final. También se utilizan para demostrar la equivalencia entre 2 formulaciones y, por tanto, entre especialidades innovadoras y especialidades genéricas.

El objetivo principal de los estudios de bioequivalencia es la demostración de que 2 formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir, sin riesgo a equivocarse, que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes y equivalentes y, por lo tanto, intercambiables. Esta afirmación se basa en el principio de que a iguales concentraciones plasmáticas de una misma sustancia corresponden iguales efectos farmacodinámicos. Cuando 2 medicamentos son equivalentes en la velocidad y cantidad del fármaco activo que se absorbe y llega al tejido o área donde se produce su efecto, se considera que son terapéuticamente equivalentes y pueden usarse indistintamente. Definir a un medicamento como bioequivalente frente a otro es una cuestión de innegable relevancia desde el punto de vista de la salud pública, y, por esta razón, los requisitos de la definición de bioequivalencia y las condiciones en que debe demostrarse, esto es, el tipo y características de los ensayos clínicos con los que se realizará la comparación de la biodisponibilidad, tanto en lo referente a la selección y al número de participantes en el estudio, a las dosis de los fármacos que deben ser analizadas, a las variables y metodología del análisis farmacocinético que debe utilizarse y al tipo de análisis matemático al que deben someterse los resultados obtenidos en el estudio, están suje-

tos a normas de procedimiento bastante homogéneas tanto en el ámbito geográfico de la Unión Europea (EMA) como en los Estados Unidos (FDA).

Estas normas, de obligado cumplimiento, definen con suficiente precisión la forma en que deben realizarse estos ensayos, su diseño, los datos que deben aportarse, su presentación, así como los límites de aceptación para confirmar o rechazar que las formulaciones estudiadas puedan considerarse como equivalentes. En la gran mayoría de los casos, el diseño de los estudios de bioequivalencia es el de un ensayo clínico cruzado y con asignación aleatoria de 2 secuencias de tratamiento, con 2 períodos y con administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada uno de los períodos (diseño cruzado 2×2).

En muchas ocasiones el ensayo de bioequivalencia tiene el enorme peso específico de ser el único ensayo clínico del expediente de registro de una especialidad genérica, antes de conseguir la autorización y puesta en el mercado del medicamento, de ahí que sea tan importante la evaluación

crítica de la calidad y de los datos del estudio. El análisis de un estudio de bioequivalencia debe resolver satisfactoriamente las 2 preguntas clave: ¿son los resultados técnica y científicamente válidos?, y ¿significan los resultados que las 2 formulaciones comparadas son bioequivalentes y por tanto intercambiables? Para ello hay que revisar la corrección de todos y cada uno de los aspectos que influyen en el planteamiento, realización del estudio e interpretación de los resultados. Sólo así se puede garantizar la demostración de la similitud entre las formulaciones de manera que la salud y la seguridad de los pacientes bajo prescripción de medicamentos genéricos descansen en la certeza de que la calidad de estos productos cumple con los estándares adecuados y que el estudio de bioequivalencia se ha realizado con los requerimientos de calidad más exigentes. Sólo bajo estas circunstancias se puede asegurar que las especialidades farmacéuticas genéricas producirán la misma disposición farmacocinética y los mismos efectos farmacológicos que los productos originales.