

Genéricos y prescripción por principio activo

Comité de Farmacia y Terapéutica del Área de Santiago de Compostela

- 1.- Terminología**
- 2.- Tipos de especialidades farmacéuticas**
- 3.- Requisitos de las EFG**
- 4.- LA DCI. Prescripción por principio activo**
- 5.- Ventajas y limitaciones de la prescripción por DCI**
- 6.- Las EFG y las DCI en el sistema público de salud**
- 7.- Sugerencias para la práctica**

1.- Terminología¹

Medicamento. Se consideran medicamentos aquellos fármacos, sustancias medicinales y sus asociaciones y combinaciones que, adaptados a una forma galénica determinada, se destinan a ser aplicados al hombre o a los animales para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias, o para afectar a funciones corporales o al estado mental, así como para regular la fertilidad.

Principio activo. La materia o porción de un medicamento a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

Excipiente. Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un principio activo para facilitar su vehiculización y administración y así formar el medicamento.

Forma farmacéutica. Forma en que se encuentra el medicamento completo (comprimidos, ampollas, comprimidos de liberación controlada, etc.).

Presentación: cada entidad puesta en el mercado que sigue el régimen jurídico de las Especialidades Farmacéuticas y que contiene un medicamento, bajo una denominación comercial, en una forma farmacéutica determinada y con un cierto contenido por envase. Una misma especialidad farmacéutica puede aparecer en el mercado bajo dos o más formatos o presentaciones. A cada especialidad farmacéutica le corresponde un número de inscripción en el Registro de especialidades farmacéuticas. A cada formato o presentación corresponde un número de Código Nacional que la identifica inequívocamente. (100 comp. de 500 mg; caja de 10 ampollas de 1 ml, 10 mg/ml, etc.)

Especialidad farmacéutica. El concepto de especialidad farmacéutica no es científico, sino jurídico, y sirve para individualizar cada entidad medicamentosa que exige una autorización legal de comercialización. De esta forma, se considera especialidad farmacéutica a todo medicamento, alimento-medicamento, producto higiénico o desinfectante, de composición conocida y denominación especial, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta al público, que haya sido inscrito en el correspondiente registro farmacéutico y autorizado su propietario para la preparación y venta.

Equivalentes farmacéuticos: Dos especialidades que contienen la misma composición cuantitativa y cualitativa del mismo principio activo, la misma forma farmacéutica y cumplen las mismas normas o normas comparables. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia ya que diferentes excipientes o procesos de fabricación, pueden suponer cursos temporales diferentes en cuanto a liberación absorción y niveles plasmáticos.

Alternativas farmacéuticas: dos especialidades farmacéuticas que contienen la misma fracción terapéutica pero difieren en la forma química, farmacéutica o potencia de dicha fracción. Por ejemplo cápsulas de 500 mg de amoxicilina vs. sobres de 250 mg de amoxicilina

Especialidades Bioequivalentes (EQ). Dos especialidades son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos y su biodisponibilidad (cantidad y velocidad), tras su administración en la misma dosis molar, es parecida hasta tal punto que sus efectos (en cuanto a eficacia y seguridad) son esencialmente los mismos que la especialidad original. La calificación de especialidad bioequivalente con la de referencia es adjudicada por la Agencia Española del Medicamento cuando cumple con satisfactorios estudios de biodisponibilidad.

Productos esencialmente similares. Especialidades equivalentes farmacéuticas que además han demostrado su bioequivalencia.

Equivalentes terapéuticos Un medicamento que contiene el mismo principio activo y muestra clínicamente la misma seguridad y eficacia que otro cuya eficacia y seguridad han sido establecidas. En la práctica, el método mas adecuado de demostrar equivalencia terapéutica es demostrar bioequivalencia, siempre que ambos contengan excipientes con reconocimiento general de que no influyen en su eficacia y seguridad. Sin embargo, hay ocasiones en que, aunque su velocidad y perfil de absorción no es similar y por tanto no pueden llamarse bioequivalentes, por diferentes excipientes o proceso de fabricación, se consideran equivalentes terapéuticos si estas diferencias no son relevantes clínicamente.

2.- Tipos de especialidades farmacéuticas¹

Especialidad original o de referencia.

La que contiene un principio activo (PA) con el que se ha realizado la investigación y desarrollo completo y es la única que ha aportado los datos de eficacia y seguridad del PA.

Licencias o "segundas marcas".

El mismo producto, comercializado por otra empresa y con otro nombre con autorización del dueño original tras un acuerdo comercial entre ellos. De esta manera la empresa dueña amplía su cuota de mercado a través de una aparente competencia.

"Copias"

Especialidades que salen al mercado con el mismo PA que la especialidad original pero sin el permiso de su dueño y que basan sus datos de seguridad y eficacia no en la documentación cedida por el dueño sino en los datos publicados. Pueden tener un nombre "de fantasía" (comercial) o la DCI; estos últimos son los que han sido considerados en España, antes de 1996, como medicamentos genéricos. Como no tenían obligación de demostrar biodisponibilidad se les llamaba "falsos genéricos". Tras 1996, la Ley de Protección de Patentes imposibilita la autorización de "copias". De las previamente comercializadas, las que tenían la DCI en la marca han tenido que optar entre ser retirados o demostrar bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad y pasar a ser auténticas EFG. Las que tenían un nombre de fantasía han permanecido en el mercado salvo que hayan sido retiradas por diferentes causas.

Especialidad Farmacéutica Genérica (EFG)

La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁰ define en su artículo 8 como especialidad farmacéutica genérica (EFG) a aquella que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que una especialidad de referencia, se comercializa con la denominación común internacional (DCI) cuando ha finalizado el período de patente de aquél y precisa demostrar su bioequivalencia con el original mediante estudios de biodisponibilidad para ser comercializado. Esta comercialización abreviada ahorra los costosos estudios de eficacia y toxicidad por lo que se obtienen medicamentos considerablemente más baratos pero de igual calidad que los originales.

En algunos países hay una gran tradición, mercado y prescripción de genéricos; por ejemplo, en el Reino Unido la prescripción media de genéricos es de más del 60%², en Alemania 41%, Holanda 48% y Estados Unidos 63%³. En España, sólo desde la aparición del Artículo 169 de ley 13/1996 de 30 de diciembre, "de medidas fiscales, administrativas y del orden social" donde aparecen por primera vez las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG), existe una legislación que permita la comercialización de genéricos. Hasta entonces no había protección de patente de producto por lo que se podían hacer copias que podían ser en muchos casos, incluso más caras que el producto de referencia. El desarrollo del marco legal para la autorización de las EFGs, permitió el inicio de su comercialización en España a mediados del año 1997, llevándose a cabo su introducción de forma gradual desde entonces.

Actualmente en España la proporción de prescripciones de genéricos es variable de una comunidad a otra; las más altas se dan en (datos del año 2006) Madrid (22,7%), Andalucía (22 %), Baleares (21,22%), Cantabria (19,56%) y Cataluña (19,53%). En nuestra comunidad es del 7,48 % (también para el año 2006). En el área de Santiago en este año 2008 un 8,25% de las recetas dispensadas son prescritas como genéricos. Para explicar la gran diferencia entre España y otros países europeos es necesario tener en cuenta la larga tradición de prescripción por principio activo de esos países y también el hecho de que la oferta de genéricos es mucho menor en España ya que en abril de 2007 el número de principios activos con genérico era de 170 en España y de 478 en Alemania, por ejemplo³. Otra razón aducida es la imagen de medicamentos de peor calidad que se ha difundido en nuestro país entre nuestros prescriptores, dispensadores y pacientes³

3.- Requisitos de las EFG¹

Utilizar la DCI

Haber caducado la patente del medicamento original

Haber de mostrado bioequivalencia con él

Menor precio en general

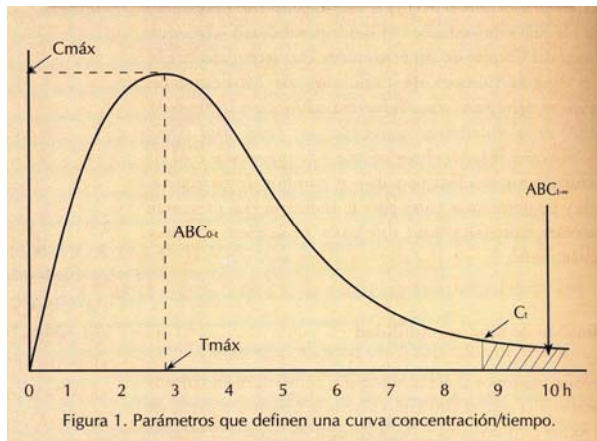
Biodisponibilidad^{1,2}

La biodisponibilidad es un parámetro farmacocinético que mide la velocidad y la magnitud a la que un principio activo (fármaco) accede desde la forma farmacéutica en que se administra al torrente circulatorio sistémico. Se cuantifica mediante unos parámetros farmacocinéticos:

-Cmax: Concentración máxima en sangre que alcanza el principio activo tras la administración de una dosis.

-Tmax: Tiempo en el que se alcanza Cmax.

-AUC: Área bajo la curva concentración plasmática/tiempo tras la administración de una dosis. Cuantifica la cantidad de total de fármaco disponible en la sangre.



Bioequivalencia¹⁻⁶:

Es la igualdad de efectos biológicos de los medicamentos, pudiendo ser intercambiados sin modificación de su eficacia y de su toxicidad. Ello significa que no sería posible establecer diferencias de eficacia y seguridad entre ambos medicamentos a través de ensayos clínicos controlados que evalúen estos parámetros. Se acepta que a igualdad de concentración plasmática de un principio activo, los efectos son los mismos por lo que se considera que dos medicamentos con la misma biodisponibilidad pueden considerarse bioequivalentes.

Sin embargo, ya que la biodisponibilidad está en función de la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica y de su posterior absorción, y en estos procesos son importantes no sólo el principio activo sino los excipientes y el proceso de fabricación entre otros, no puede admitirse que dos medicamentos con igual composición (equivalentes farmacéuticos) sean necesariamente bioequivalentes sino que precisan demostrar su igual biodisponibilidad.

Para valorar la bioequivalencia entre dos medicamentos deben realizarse estudios de biodisponibilidad y en ellos, la diferencia entre sus parámetros farmacocinéticos debe estar dentro de unos límites, universalmente aceptados, **que aseguran que esa diferencia carece de relevancia clínica.**

4.- La DCI. Prescripción por principio activo^{7,8,9}

Las ventajas económicas de la prescripción de EFG en lugar de medicamentos de marca, ha hecho olvidar a algunos que las ventajas van mucho más allá y que, para pacientes y profesionales, es de mucho más valor la innegable mayor calidad que conlleva una prescripción por principio activo (DCI); nos explicamos:

La **DCI** (denominación común internacional) es el nombre oficial y reconocido de los principios activos que forman los medicamentos. La DCI de los medicamentos fue creada hace más de 50 años por la OMS (resolución en 1950 y comienzo del programa en 1953) para servir de lenguaje común para profesionales y pacientes de todo el mundo y evitar confusiones y problemas de comprensión. Existen unas denominaciones comunes nacionales como la DOE (denominación común española) que tienden a desaparecer en beneficio de la internacional; por ejemplo la directiva europea 92/27/EEC recomienda la utilización de la DCI en todos los países de la Unión Europea.

La obtención de una DCI comienza cuando los fabricantes proporcionan al Grupo de Expertos de Farmacopea Internacional de la OMS información precisa sobre el principio activo que quieren desarrollar, su naturaleza química, su actividad farmacológica y su área de utilización y aquel recibe una DCI que debe:

- .- Ser bien reconocible tanto en escritura como en pronunciación
- .- No ser muy larga
- .- No ser susceptible de confusión con otros nombres
- .- Llevar un segmento clave (sufijo, prefijo o segmento intermedio) común a todas las sustancias del mismo grupo (grupo homogéneo en su actividad farmacológica)
- .- Que sea utilizable sin dificultad en las más lenguas posibles

Prescripción por principio activo: por DCI o por EFG^{9,10}

La existencia de la DC I permite que la prescripción y manejo de medicamentos se realice bajo su nombre farmacológico o de principio activo, en contraposición a su nombre comercial o nombre de fantasía, lo que tiene innegables ventajas de tipo profesional, cultural, sanitario y práctico que más adelante comentamos. La existencia de EFG, cuyo nombre debe incluir la DCI, aporta también la posibilidad de ventajas económicas para el sistema público y para el paciente.

En Europa, muchos países tienen una elevada prescripción por DCI pero merece la pena comentar la iniciativa de la plataforma “Europa y Medicamento”, colectivo en el que participan diversas instituciones europeas y organizaciones de usuarios (cita Prescrire) cuyos objetivos son:

Tabla 1. Objetivos del colectivo Europa y Medicamento para la PPA⁹

• Promover la prescripción y uso de la Denominación Común Internacional (DCI) por pacientes, profesionales y cuidadores
• Ayudar y difundir la iniciativa para reconocer las DCI y evitar errores, mediante la elaboración de fichas y documentación de acceso libre
• Simplificar la actividad del médico
• Reducir el número de nombres/marcas a recordar
• Evitar presiones comerciales
• Facilitar el reconocimiento por familia de producto (sufijo – azepam,olol- o prefijo –cef,)

En España, varias comunidades han impulsado la prescripción de genéricos (mas concretamente la prescripción por principio activo -DCI-); las que más han avanzado en los mecanismos de aplicación Andalucía, Baleares, Madrid, Cantabria y Cataluña. El comienzo de los programas en las comunidades fue¹⁰:

- Andalucía: Septiembre 2001
- Aragón: Mayo 2003
- Cantabria: Mayo 2003
- Castilla la Mancha: Febrero 2004
- Extremadura: Marzo 2003
- Canarias: Febrero 2006

Y fue finalmente respaldado por el propio Ministerio de Sanidad y Consumo, al incluir una disposición adicional en la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en la que, entre otros aspectos, se enuncia que cuando la prescripción se efectúe por principio activo sometido a precio de referencia, el farmacéutico “dispensará la especialidad genérica de menor precio”¹¹

Por tanto en España en la actualidad podemos prescribir de tres formas que comentamos más ampliamente más adelante en el apartado 6 (Las EFG y las DCI en el sistema público de Salud):

Marca comercial y presentación (dosis y forma farmacéutica) (Britapén 500 mg, 12 comp.)

Principio activo y presentación (ampicilina 500 mg, 12 comp.)

EFG y presentación (ampicilina EFG 500 mg, 12 comp.)

5.- Ventajas y limitaciones de la prescripción por DCI^{7,8,9}

Sus principales ventajas son:

A) Permite reconocer los medicamentos por familias y por sus acciones farmacológicas, incluidos los efectos indeseados e interacciones. Esto repercute en 1) menor confusión y errores de medicación (duplicidades, sobredosis, interacciones, contraindicaciones, hipersensibilidad, etc.), 2) Permite también utilizar fuentes de información independiente y analizar las publicaciones referentes a ese medicamento; 3) permite sustraerse (en parte) a los efectos promocionales de las marcas y utilizar solamente aquello que se conoce, 4) facilita el aprendizaje: Reduce el número de nombres/marcas a recordar y disminuye la confusión de la oferta. Actualmente existen alrededor de 1300 principios activos, con alrededor de 6000 nombres comerciales y unas 10000 presentaciones (los números en Francia son 1700, 6500, 11000). Reducir de 6000 a 1300 los nombres a recordar tiene un impacto obvio en las posibilidades de confusión.

B) Aunque esto no es aplicable al entorno sanitario español en otros países puede simplificar la actividad del médico y facilita un reparto eficaz de las tareas entre prescriptores y farmacéuticos. El médico decide y escribe, por ejemplo haloperidol 2 mg cada 8 horas durante 3 días y no necesita averiguar si tal o cual marca tienen tantos comprimidos de tal composición. Al farmacéutico le facilita la labor de tener "stocks" razonables y prácticos que mejoran muchas cosas como por ejemplo ahorrar al paciente visitas repetidas a por un medicamento que en ese momento no tiene.

C) Proporciona un lenguaje común internacional en atención primaria, especializada y farmacia comunitaria de todo el mundo. En los hospitales no están disponibles todas las marcas ni las marcas son las mismas en un país que en otro. La prescripción por DCI evita problemas de sustitución. En muchos domicilios no es raro ver varios medicamentos con el mismo principio activo pero de diferentes marcas ya que la prescripción sufrió cambios en su especialidad desde que el paciente pasó por el hospital, después por atención primaria y por último por la farmacia.

D) Promueve el uso de especialidades farmacéuticas genéricas (más baratas y de la misma calidad que el original).

E) Disminuye el coste de los medicamentos lo que mejora la eficiencia y mantiene la calidad de la prestación farmacéutica del sistema público de salud.

F) Facilita la comunicación entre sanitarios, cuidadores y pacientes

Limitaciones

Por razones físicas, culturales, psicológicas, religiosas, preferencias de olores, formas y colores, facilidad de manejo y otras, hay pacientes que prefieren unas formas farmacéuticas a otras o unas marcas a otras o unas presentaciones a otras. Es importante conocer y tener en cuenta estas preferencias y en determinados casos, pueden impedir o dificultar la prescripción por DCI.

Por otra parte hay pacientes que deben evitar ciertos excipientes como sacarosa, alcohol, sodio, potasio, pueden ser alérgicos o intolerantes a alguno de ellos y en estos casos la prescripción por DCI no especifica suficientemente estos detalles por lo que lo más conveniente es especificar una especialidad farmacéutica que no

presente estos inconvenientes. Es más, la utilización de un nombre que ha sido ya utilizado satisfactoriamente por el paciente puede facilitar la adherencia al tratamiento y la tranquilidad del paciente con respecto a él.

La bioequivalencia (equivalencia de las biodisponibilidades) está suficientemente asegurada mediante los estudios que se exigen para comercializar una EFG y los márgenes aceptados son menores que los derivados de la variabilidad interindividual en la respuesta. Por tanto, una estricta bioequivalencia, es rara vez necesaria para asegurar la ausencia de infra o sobre dosificaciones; sin embargo en medicamentos con rango terapéutico estrecho y toxicidad apreciable o en determinados pacientes de riesgo puede ser poco recomendable cambiar las especialidades. Aunque las comunicaciones de problemas clínicos tangibles por estos cambios son muy escasas, hay consenso general en que se deben evitar los cambios de especialidad y si son necesarios, se deben acompañar de una vigilancia cuidadosa y especial. Por otra parte, con ciertas formas farmacéuticas y vías de administración no resulta fácil demostrar bioequivalencia por los métodos clásicos (determinación de niveles plasmáticos) como en las formas de aplicación local (parches) o aerosoles dosificadores, o cuando requiera un aprendizaje específico como los inhaladores. Por último, los detractores de la prescripción por DCI aducen que en determinados pacientes muy ancianos o con alteraciones psiquiátricas o psicológicas cambios aparentemente triviales como, por ejemplo, el color de los comprimidos, pueden alterar su cumplimiento y sus expectativas sobre el medicamento.

En este sentido, reproducimos el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que establece que "no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos¹¹:

- a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).
- b) Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico incluidos en el anexo I, excepto cuando se administren por vía intravenosa.
- c) Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad y que se relacionan en el anexo II.
- d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.

Los anexos I y II son actualizados por la agencia española del medicamento y en las siguientes tablas reproducimos el contenido de la última actualización según la orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre de 2007¹²

ANEXO I. Principios activos de estrecho margen terapéutico

Acenocumarol.
Carbamazepina.
Ciclosporina.
Digoxina.
Metildigoxina.
Fenitoina.
Litio.
Teofilina.
Warfarina.
Levotiroxina.

ANEXO II. Principios activos de especial control médico o medidas especiales de seguridad

Derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica.
Ácido acetohidroxámico.

Talidomida.
 Clozapina.
 Pergolida.
 Cabergolina.
 Vigabatrina.
 Sertindol.

6.- Criticas a las EFG

Calidad y procedencia del PA

La materia prima utilizada para la fabricación de genéricos puede proceder de cualquier parte del mundo y éste ha sido un argumento empleado por los detractores de los genéricos aduciendo que no hay garantías de calidad de fabricación. Es pertinente recordar que, para ser autorizados, todos los medicamentos deben aportar pruebas referentes a su seguridad, eficacia y calidad de fabricación. Como hemos visto, la eficacia y la seguridad de las EFG sólo necesitan ser demostradas mediante idéntica composición y certificado de bioequivalencia. Respecto a la calidad, el laboratorio fabricante de genéricos debe aportar las mismas pruebas que para otros medicamentos, respecto a su formulación, elaboración, componentes, métodos analíticos y estabilidad. Los criterios de exigencia, son los mismos y la documentación necesaria superponible a otros medicamentos de marca, cumpliendo todos los estándares requeridos en Europa¹ (ver tabla).

ASPECTOS DE CALIDAD EVALUADOS EN EL EXPEDIENTE DE UN GENÉRICO		
ASPECTO	EXIGENCIA FUNDAMENTAL	DOCUMENTACION REQUERIDA
Composición	La formulación registrada debe ser igual a la utilizada en el estudio de bioequivalencia.	<ul style="list-style-type: none"> Estudios de desarrollo farmacéutico. Características FQ (1) del principio activo. Justificación y función de excipientes y aditivos. Especificaciones del medicamento. Certificados analíticos de los lotes usados en el estudio de bioequivalencia. Tamaño de los lotes utilizados.
Proceso de fabricación	Debe ser el mismo que el del lote utilizado en el estudio de bioequivalencia	<ul style="list-style-type: none"> Descripción del método de fabricación. Validación del proceso. Certificados analíticos, al menos tres lotes.
Materias Primas	Conocer exactamente su proceso de fabricación, características FQ, perfil de impurezas y seguridad avalada.	<ul style="list-style-type: none"> Certificado de Conformidad emitido por Ph. Eur. (2) o DMF (3) o Información completa en el <i>dossier</i> de registro.
Especificaciones y métodos de control de producto terminado	Debe demostrarse que todos los lotes se liberan de acuerdo con las especificaciones aprobadas y que los métodos de control son los adecuados.	<ul style="list-style-type: none"> Descripción de la forma farmacéutica. Identificación del principio activo, colorantes y conservantes. Dosificación del principio activo 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 se mantiene la calidad durante todo el período de validez.	<ul style="list-style-type: none"> Estudios en condiciones forzadas. Estudios formales.

(1) FQ: físico-químicas. (2) Ph Eur.: Farmacopea Europea. (3) DMF: *Drug Master File*.

Excipientes dudosos

Los detractores de las EFG aducen que un excipiente distinto puede modificar las características cinéticas de un principio activo e incorpora un grado mayor de

variabilidad en lo que respecta a la equivalencia terapéutica y por tanto, no resultar intercambiable. Es cierto que no hay obligación expresa de utilizar los mismos excipientes en una EFG que en la especialidad de referencia. Sin embargo es importante aclarar que, la exigencia de bioequivalencia a través de estudios de biodisponibilidad, asegura esta equivalencia terapéutica y que cualquier excipiente empleado debe ser seguro, bien conocido y autorizado.

Es cierto que hay pacientes que han mostrado problemas o intolerancia a determinados excipientes, pero éstos excipientes son igualmente probables sean especialidades de marca o EFG, y la obligatoriedad de declaración de determinados excipientes es común a ambos tipos de especialidades. Por tanto, ante pacientes que presentan estos problemas con excipientes, es necesario, en ambos casos, asegurarse de que la especialidad a prescribir no lo contiene; una vez identificada una especialidad que sea inocua en este paciente sigue siendo factible la utilización de una EFG pero la prescripción no se hará por DCI o EFG de forma general sino prescribiendo la EFG identificada como bien tolerada.

Bioequivalencia con un margen “excesivo” (20%)

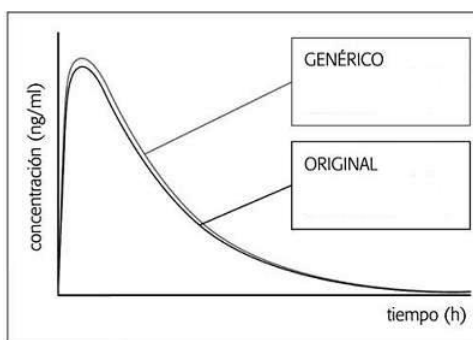
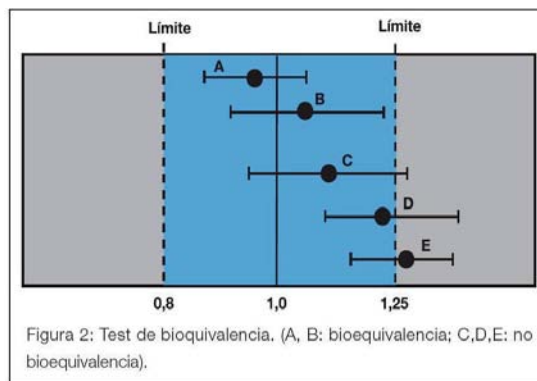
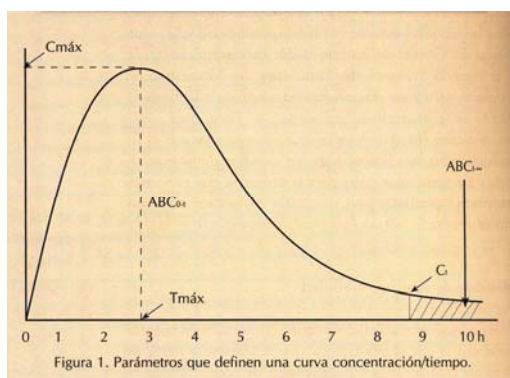
La exigencia de bioequivalencia para una EFG específica, que los parámetros farmacocinéticos que definen la biodisponibilidad, no deben diferir del de la especialidad de referencia en más de un 20%. Este requisito ha sido mal interpretado y en ocasiones mal explicado por lo que muchos profesionales, consideran que un 20% de diferencia puede conllevar diferencias clínicas relevantes. La realidad es muy diferente, ya que dentro de ese 20% debe moverse el valor central más los intervalos de confianza del 90% lo que origina que en la práctica el valor medio rara vez exceda el 3-5% o dicho de otra forma la diferencia del 20% no tiene relevancia clínica ni justifica la afirmación de que los medicamentos genéricos son menos eficaces que los de marca. Para entenderlo de forma mas clara, explicamos cómo se realiza esta valoración de la bioequivalencia a través de estudios de biodisponibilidad^{1-6,13-15}:

Los estudios de biodisponibilidad exigidos se realizan en un número de entre 12 y 36 voluntarios sanos, son aleatorizados y doble-ciego, generalmente cruzados¹⁻⁶. Se administra una dosis única y se realizan sucesivas extracciones de sangre a los sujetos para medir los parámetros que nos darán su biodisponibilidad de acuerdo a unas pautas que están normalizadas y son comunes a todas las agencias reguladoras incluidas la europea (EMA) y la estadounidense (FDA). Estos parámetros que permiten comparar la biodisponibilidad (y por tanto la bioequivalencia) son:

-Cmax: Concentración máxima en sangre que alcanza el principio activo tras la administración de una dosis.

-Tmax: Tiempo en el que se alcanza Cmax.

-AUC: Area bajo la curva concentración plasmática/tiempo tras la administración de una dosis. Cuantifica la cantidad de total de fármaco disponible en la sangre.



A continuación se calcula **el cociente entre las medias de AUC y Cmax del genérico y del medicamento de referencia** y el resultado se presenta, no como el valor en sí, sino de forma más restrictiva, **como el intervalo de confianza en el percentil 90 (IC90%)** (es decir el intervalo que engloba el 90% de los valores posibles en una población) **y se consideran bioequivalentes aquellos medicamentos en los que, éste IC 90% está dentro de unos límites de 0,8-1,2**. Para que el IC90% se encuentre entre 0,8 y 1,2, la razón de las medias debe estar cerca de 1. En la práctica, diversos estudios realizados a partir de los datos procedentes de estudios de bioequivalencia muestran que esa diferencia incluso no suele superar el 4%¹⁵.

Es pertinente recordar que la variabilidad habitual en los parámetros farmacocinéticos, incluida el AUC, en voluntarios sanos, suele ser superior al 10-15%⁸, por lo que utilizar como criterio de decisión general el $\pm 20\%$ del valor medio del AUC resulta un umbral muy restrictivo que fortalece el fundamento del ensayo y que permite detectar fácilmente la existencia de pequeñas variaciones en las AUC establecidas para los mismos individuos con las dos formulaciones del mismo fármaco¹⁵.

Los requerimientos a demostrar bioequivalencia no están específicamente diseñados para los genéricos. También son exigidos para demostrar equivalencia entre diferentes formulaciones de fármacos de marca, por ejemplo entre la formulación usada en los ensayos clínicos precomercialización y la posteriormente comercializada, en muchos casos diferente de aquella; o cuando se comercializa una nueva forma farmacéutica o dosificación. Es decir, que el famoso y mal entendido 20% también se aplica, por ejemplo, cuando de un medicamento de marca, hasta ahora en comprimidos, se comercializa una presentación en jarabe para demostrar que es bioequivalente con aquél¹⁵.

Los genéricos “disminuyen el interés por la investigación”

Cada vez hay más estudios que demuestran que, aunque la protección de patentes se ha incrementado durante los últimos 15 años, la tasa de innovaciones ha

disminuido, con un aumento del número de medicamentos réplica que aportan poco o ningún nuevo beneficio terapéutico"^{16,17}. Un análisis de nuestro entorno muestra cómo los medicamentos que mas gasto suponen para nuestro sistema público (año 2003) no son auténticas innovaciones terapéuticas y en muchas ocasiones tienen ventajas no demostradas y riesgos inciertos e inadecuadamente estudiados¹⁸. Una investigación publicada en el 2001 por la revista *Prescrire International* concluyó que de los 2300 nuevos productos o nuevas indicaciones para productos existentes aprobados en Francia entre 1981 y 2000, sólo 74 (3%) suponían una ganancia terapéutica importante¹⁹. En Canadá, sólo un 5% de todos los nuevos medicamentos patentados se pueden catalogar como innovación, de acuerdo con el análisis publicado en *British Medical Journal*²⁰. Menos del 10% de medicamentos biotecnológicos y antineoplásicos desarrollados a principios del presente siglo han demostrado ofrecer mejoría sustancial en cuanto a variables clínicas "duras"^{21,22}. Según otra investigación de los institutos de salud de Estados Unidos entre 1989 y 2000, sólo el 24% de los productos comercializados en USA por la FDA, aportaban alguna ventaja clínica a los medicamentos ya existentes y en esta categoría hay que incluir medicamentos con un principio activo ya comercializado que representa alguna mejora galénica o de índole práctica (como cumplimiento terapéutico); así, sólo el 15% de los medicamentos aprobados en ese periodo cumplía las dos condiciones para ser considerado una innovación : ser molécula nueva y obtener la categoría de « alta prioridad » en base a posibles ventajas clínicas²³

Por otra parte, es en países con gran tradición de genéricos (Alemania, UK, USA), donde se concentra precisamente la investigación. El factor clave de competitividad en el sector farmacéutico, y lo que marca la diferencia entre unas y otras empresas, es su capacidad de investigación y desarrollo de nuevas moléculas. La investigación es mayor y mas eficaz allí donde hay mas competitividad y, los medicamentos genéricos contribuyen a un mayor nivel de competitividad

Por último, mencionar que las grandes multinacionales también tienen sus divisiones que se dedican a producción y venta de genéricos.

7.- Las EFG y las DCI en el sistema público de Salud^{1,2,11,12,24}

La implantación de las EFG en España va ligada a un sistema de regulación de la financiación pública, sistema de precios de referencia (SPR) y la prescripción por EFG o por DCI conlleva una regulación sobre la intercambiabilidad y sustitución por parte de las oficinas de farmacia. Intentamos clarificar estos conceptos a continuación.

Precio de referencia.

Una vez que la Administración garantiza que existan alternativas de la misma calidad y bioequivalentes a los productos "innovadores", es decir, las EFG, establece que no está dispuesta a financiar más allá de la cuantía que estos productos requieran y a esta cuantía se le llama precio de referencia. Este precio se establece para todas las especialidades que contengan el mismo principio activo y para ello se crearon los conjuntos homogéneos, es decir el conjunto de especialidades que pueden considerarse "equivalentes farmacéuticos". Originalmente se exigía además, que para pertenecer a ese conjunto homogéneo, todas las especialidades debían haber demostrado la bioequivalencia con el producto original. Uno de los aspectos más relevantes del nuevo sistema de precios de referencia de La Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios que entró en vigor en marzo del 2007, es la eliminación del requisito de la declaración de bioequivalencia previa a la inclusión de una especialidad en un "conjunto" (que, por este motivo, ha perdido la calificación de "homogéneo"). Así, a partir de la aprobación del Proyecto de Orden, los "conjuntos" estarán integrados por la totalidad de las presentaciones de especialidades

financiadas que tengan el mismo principio activo e igual vía de administración, entre las que debe existir al menos una especialidad genérica y sin necesidad de que sean declaradas bioequivalentes. Las "formas farmacéuticas innovadoras" (innovaciones galénicas, es decir, formulaciones "retard" por ejemplo, véase más adelante) quedan expresamente excluidas. Las especialidades que cumplan con la Bioequivalencia llevarán las siglas EQ.

Actualmente en cada conjunto están las especialidades que pueden considerarse "equivalentes farmacéuticos", sean originales, copias o EFG. Las EFG por su condición de tal, tienen que haber demostrado bioequivalencia.

Conjunto homogéneo,

Es el constituido por todas las especialidades farmacéuticas con las misma composición en principio activo y dosis, misma forma farmacéutica, vía de administración y presentación que son calificadas de bioequivalentes y que están obligadas a someterse a un determinado precio marcado como de referencia. Como hemos dicho, en la actualidad, ya no es necesario cumplir con el requisito de bioequivalencia y actualmente no hablamos de conjuntos homogéneos sino de conjuntos. En cada uno habrá especialidades bioequivalentes (la original, las licencias y las EFG) y podría haber algunas no bioequivalentes (copias con nombre de fantasía y comercialización anterior a 1996); aparte de la rareza numérica de este supuesto, los defensores de los genéricos consideran improbable que en todo este tiempo no se hayan detectados posibles problemas que pudiera originar la no bioequivalencia real.

Medicamento de menor precio

La nueva Ley de Garantías establece un "precio menor", no sólo para los medicamentos incluidos en un conjunto como ocurría en el anterior SPR, sino para todos los medicamentos comercializados. Este precio menor será el que tendrá en cuenta el farmacéutico a efectos de sustitución. Sanidad ha optado por fijar como precio de referencia el de los tres fármacos más baratos de cada grupo homogéneo, 'garantizando el abastecimiento del mercado'. Quedan excluidas las medicinas innovadoras y las no orales. El farmacéutico deberá sustituir la especialidad prescrita por el médico si es más cara que otra de las mismas características y el mismo grupo homogéneo; y cuando se produzca igualdad de precio entre un fármaco con marca comercial y un genérico deberá ser sustituido por este último.

Sustitución farmacéutica

La Ley de Garantías y URM y PS, en su artículo 93, establece:

La dispensación de productos afectados por el sistema de precios de referencia se realizará conforme a los siguientes criterios:

- a) Cuando se prescriba una marca que forme parte de un conjunto y que tenga un precio igual o inferior al de referencia no procederá la sustitución.
- b) Cuando se prescriba una marca que forme parte de un conjunto y que tenga un precio superior al de referencia, el farmacéutico deberá sustituirlo por el medicamento de menor precio, y en caso de igualdad de precio, por el medicamento genérico.
- c) Cuando la prescripción se efectúe por principio activo sometido a precio de referencia, el farmacéutico dispensará el medicamento de menor precio y, en caso de igualdad de precio, un genérico.

d) Cuando la prescripción se efectúe por genérico EFG se dispensará el genérico de precio menor fijado

e) Cuando la prescripción se efectúe por genérico EFG con marca se dispensará el genérico prescrito

Es decir, que ahora hay tres formas de prescribir (ver tabla):

DCI: se dispensa un medicamento de precio "menor" y a igualdad, un genérico

DCI + EFG: se dispensa el genérico con precio menor fijado

Marca: se dispensa la marca prescrita si es < PR; si es >PR: como DCI

ÁMBITO GENERAL			
	PRESCRIPCIÓN	DISPENSACIÓN	SUSTITUCIÓN
EFG	DOE + MARCA+EFG	EFG prescrita	Causa legítima
	DOE/DCI+MARCA	EFG prescrita	Causa legítima
	DOE/DCI+EFG	EFG a elección del farmacéutico	<ul style="list-style-type: none"> - No se produce sustitución - Sólo puede dispensar una EFG
	DOE/DCI	1.º DOE-EFG DOE-NO EFG 2.º MARCA	No se produce sustitución
	DOE/DCI+MARCA (NO EFG)	DOE/DCI+MARCA (NO EFG)	Causa legítima
	MARCA	MARCA	Causa legítima

EFG = Especialidad farmacéutica genérica. DOE = Denominación Oficial Española.
 DCI = Denominación Común Internacional. PR = Precio de Referencia
 SNS = Sistema Nacional de Salud. LM = Ley del Medicamento.

"Innovación Galénica"

La pérdida de la protección de patente que experimenta una marca original cuando prescribe esta protección, permite la elaboración de genéricos y obliga a la marca original a adaptarse al sistema de precios de referencia (la nueva ley le permite una integración gradual en tres años) y su integración en un conjunto con el mismo "precio menor". Una manera de evitar esto es modificar la especialidad de tal forma que no pueda considerarse un equivalente farmacéutico, por ejemplo, mediante un cambio en la formulación galénica: liberación controlada, liberación retardada, sistema "flas", etc. Esta modificación permite su exclusión del sistema de precios de referencia durante otros 5 años más, pasados los cuales, esta nueva especialidad quedará integrada en el conjunto correspondiente.

8.- Conclusiones y sugerencias para la práctica

La prescripción por DCI o EFG tiene innegables ventajas prácticas, sanitarias, científicas y profesionales y además, puede disminuir el impacto económico de la prescripción farmacéutica en el sistema público de salud y en los pacientes. Los argumentos en su contra tienen escasa justificación, salvo en situaciones especiales que están adecuadamente contempladas en la legislación actual. Desde un punto de vista práctico sugerimos el siguiente esquema de prescripción:

Cuando un paciente tiene necesidad de un tratamiento puntual, de duración corta-media (infecciones, traumatismos, etc.) lo esencial es el principio activo y la posología y es la situación mas clara para prescribir por DCI (o EFG) ya que permite

al paciente comprender mejor como ha sido tratado y ser capaz de identificar la sustancia en otras situaciones de su vida o de la de sus allegados.

Cuando hay que instaurar un tratamiento de larga duración, la situación es similar a la anterior: el paciente no ha tomado previamente el medicamento y es posible elegir por DCI, escogiendo la forma farmacéutica preferida, verificando la ausencia de posibles reacciones indeseadas a excipientes, etc.; esto permite que paciente y cuidadores conozcan su tratamiento.

Por último, cuando se trata de renovar un tratamiento que ha sido satisfactorio y ha conseguido la relación beneficio/riesgo esperada, también se puede realizar la nueva prescripción en DCI pero argumentos cinéticos, psicológicos o prácticos pueden recomendar la prescripción de una determinada marca comercial.

Cuando se decida prescribir un medicamento con estrecho rango terapéutico o sujeto a formulaciones galénicas especiales, o cuando el paciente ha presentado problemas previos a excipientes, debe asegurarse que, se prescriba una EFG o se prescriba una marca, el paciente va a llevar siempre la misma especialidad y ésta, está desprovista del excipiente problemático.

9.- Referencias bibliográficas

- 1.- Genéricos, claves para su conocimiento y comprensión. María del Mar Díez Rodrigálvarez. Editores Médicos EDIMSA, Madrid 1999
- 2.- Moreno González A, Cuellar Rodríguez S, Díez Rodrigálvarez M, García Arenillas M, Portolés Pérez A, Vargas Castrillón E, Raposo Simón C, Zaragoza García F. Genéricos 100 preguntas más frecuentes. Ed A Moreno González, Editores médicos SA EDIMSA, Madrid 2000
- 3.- Comité de Readacción de INFAC (gobierno vasco). Los genéricos 10 años después...¿Seguimos hablando del +/- 20%? Información Farmacoterapéutica De La Comarca 2007;15: 35-40
- 4.- EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for guidance: investigation of bioavailability and bioequivalence. 1991.
- 5.- EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (draft). December, 1998
- 6.- FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guía para la industria. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente, consideraciones generales en <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 7.- Bloor K, Freemantle N. Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure. II: influencing doctors. BMJ 1996; 312: 1525-7
- 8.- Anónimo La dénomination commune internationale (DCI) : un outil au service du bon usage du médicament Rev Prescrire 2007 ; 27 (290) : 881.
<http://www.prescrire.org/cahiers/dossierDciSommaire.php>
- 9.- Anónimo: Europe et Médicament : les points-clés. La revue Prescrire 1er juin 2008
<http://www.prescrire.org/cahiers/dossierEuropeMedAccueil.php#haut>
- 10.- Nieves Martin Sobrino. La prescripción por principio activo en el ámbito autonómico. Sistema de precios máximos. En Prescripción por principio activo: problemática y desafíos pp 21-27 INESME
[http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/70EBB745578E8EC9C1257173002EDA58/\\$FILE/INESME.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb43811prod.nsf/70EBB745578E8EC9C1257173002EDA58/$FILE/INESME.pdf)

- 11.- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado (BOE), n.º. 178, de 27 de julio de 2006,28122-28165.
http://www.actualidadsanitaria.com/leyes/170706Ley_Garantias_Uso_Racional.pdf
- 12.- ORDEN SCO/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. Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 239 de 5 octubre 2007, 40495.
<http://www.actualidadsanitaria.com/leyes/Decreto%20medicamentos%20no%20sustitu.pdf>
- 13.- McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW. Frequently asked questions about generic medicines. *Aust Prescr* 2007; 30: 41-43
- 14.- Henney J. Review of generic Bioequivalence Studies. *JAMA* 1999; 21: 1995
- 15.- Dominguez-Gil Hurlé, A: Los medicamentos genéricos y el 20%. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6(5):266-7.
- 16.- International Society of Drug Bulletins. ISDB declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris: International Society of Drug Bulletins; 2001.
- 17.- Steven Morgan, Ruth Lopert, Devon Greyson. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Medicine*, 2008; 2.
<http://www.openmedicine.ca/article/viewArticle/153/106>
- 18.- Anónimo: Gasto en medicamentos e innovación terapéutica. *Butlletí Groc* 2004; 17, n.º 4 y 5: 13-18
- 19.- Anónimo: A look back at 2000: overabundance and deregulation. *Prescrire Int* 2001; 10(52):52-4.
- 20.- Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005; 331 (7520):815-6.
- 21.- Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ* 2002; 325 (7358):269-71.
- 22.- Joppi R, Bertele V, Garattini S. Disappointing biotech. *BMJ* 2005; 331 (7521):895-7.
- 23.- National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation. NICHM foundation 2002 www.nihcm.org
- 24.- Arritxu Etxeberria Aguirre, Josune Iribar Sorazu, Carmela Mozo Avellanad. Actualización del sistema de precios de referencia. Farmacia Comarca Ekialde, Hoja Informativa n.º 1 marzo 2007 <http://www.ekialde.net>