Medicamentos genéricos y fármacos innovadores

Jesús Honorato Pérez
Catedrático
de Farmacología.
Universidad de Navarra.
Pamplona (Navarra).

Desde que en 1997 aparecieron en España los primeros medicamentos genéricos, su consumo ha ido creciendo hasta situarse en el 20 % de la cuota media de mercado en cuanto al número de envases dispensados se refiere. Hay alrededor de 250 sustancias activas autorizadas como medicamentos genéricos, y el número de presentaciones disponibles ronda la cifra de 4000. Este crecimiento ha sido propiciado por diversos estamentos que se benefician de su característica más definitoria –su menor coste–, en relación con las moléculas originales. Han sido las administraciones, tanto central como autonómicas, las que han fomentado el uso de genéricos para ahorrar recursos a la hora de pagar la factura farmacéutica. Otros favorecidos son las industrias farmacéuticas no innovadoras, que suelen obtener buenos beneficios sin correr el riesgo que significan las inversiones en investigación y desarrollo dirigidas a la obtención de moléculas innovadoras.

Como la presión publicitaria a favor de las bondades de los genéricos es masiva, no viene mal que citemos algunos inconvenientes que puede conllevar su utilización.

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Un medicamento genérico es el que presenta la misma forma farmacéuti-

ca e igual composición cuantitativa y cualitativa en principio activo que otro considerado de referencia y cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido por su uso clínico. Además, el medicamento genérico tiene que haber demostrado que es equivalente terapéutico del medicamento de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia¹.

BIOEQUIVALENCIA Y MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Los conceptos de bioequivalencia y equivalencia terapéutica entre diferentes formulaciones de un mismo principio activo se basan en la consideración de que, si las concentraciones plasmáticas observadas tras su administración son similares, también lo serán los efectos que produzcan.

La similitud entre dos formulaciones se valora sobre la base de criterios establecidos en las guías oficiales, que consideran equivalentes dos formulaciones cuando la variabilidad en los parámetros de área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) y concentración máxima alcanzada en plasma (Cmax) se sitúa en un entorno entre -20 % y +25 % cuando se utilizan los datos transformados logarítmicamente. El ABC se toma como medi-

da de la cantidad de fármaco absorbido (biodisponibilidad en magnitud) y la Cmax junto con el tiempo concentración máxima alcanzada en plasma (Tmax) se toman como medida de la velocidad de absorción (biodisponibilidad en velocidad)².

Los aspectos técnicos de los estudios de bioequivalencia son puestos periódicamente al día por sucesivas directrices de la Agencia Europea del Medicamento³. Sin embargo, hay bastantes problemas en los estudios de bioequivalencia que no se contemplan en este tipo de guías, como la bioequivalencia en el caso de sustancias endógenas (hormonas, vitaminas), el verdadero valor del Tmax en el caso de fármacos de liberación modificada, la bioequivalencia en fármacos de acción local, etc.⁴. Esto puede llevar a que un paciente, en el que se realicen sustituciones con diferentes formulaciones, reciba un tratamiento con distintas dosificaciones de un mismo principio activo.

No es posible realizar estudios de bioequivalencia entre todos los genéricos de un principio activo, por lo que parece oportuno no hacer cambios, sobre todo cuando existe la experiencia previa de que una determinada formulación está siendo eficaz.

Existen publicaciones que evidencian que, a pesar de haberse demostrado una bioequivalencia farmacocinética con los criterios comentados, no siempre se obtiene la esperada bioequivalencia farmacodinámica⁵. También hay autores que consideran que los criterios para considerar bioequivalentes dos formulaciones son discutibles⁶.

Existe una importante variabilidad en la respuesta –eficacia y tolerancia– que, a menudo, no se relaciona con las concentraciones plasmáticas. En relación con la variabilidad aceptable para admitir la bioequivalencia, y el hecho de que este análisis se realice únicamente con el fármaco innovador como control, puede dar lugar a datos como los siguientes:

	Fármaco de referencia	Fármaco B	Fármaco C
ABC _{0-t}	491,64 ± 35,29	562,43 ± 170,2	436,10 ± 119,6

Tanto el fármaco B como el C son bioequivalentes al de referencia, dado que los intervalos de confianza del cociente (transformación logarítmica) están dentro de los establecidos como criterios de bioequivalencia (0,8-1,25); en cambio, no existe bioequivalencia entre el fármaco B y el fármaco C.

De esta forma, podemos encontrar casos en los que la bioequivalencia de diferentes formulaciones de genéricos respecto a un mismo compuesto control no asegura la bioequivalencia de los diferentes genéricos entre sí.

Este hecho, junto a la gran variabilidad en la respuesta, muchas veces no dependiente de la concentración plasmática, hace que en los tratamientos a largo plazo, en pacientes bien controlados con la medicación que estén recibiendo, el cambio de formulaciones pueda tener consecuencias clínicas importantes.

ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Generalmente, los estudios de bioequivalencia se realizan en voluntarios sanos siguiendo un diseño aleatorizado, cruzado de dos secuencias y dos períodos (2×2), y está balanceado por secuencia, es decir, se utiliza el mismo número de voluntarios sanos por secuencia. Los criterios de inclusión de los voluntarios tienen el objetivo de reducir la variabilidad aportada, por las características demográficas y antropométricas de los participantes en el estudio o por situaciones patológicas. Además, se estandarizan al máximo durante el estudio circunstancias como reposo, tipo de alimentación, ingesta de líquidos, exclusión de bebidas alcohólicas o que contengan xantinas, etc.

Es decir, la bioequivalencia se estudia en situaciones absolutamente ideales que tienen poco que ver con las situaciones reales que se producen en la práctica clínica habitual. Resulta problemático asumir que dos medicamentos que se comportan

de forma similar, aunque solo sea desde el punto de vista de sus características farmacocinéticas, en voluntarios sanos que no reciben otro tipo de medicación, puedan comportarse de igual forma en ancianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con alteraciones digestivas, frecuentes en la tercera edad, que pueden modificar la absorción de fármacos que se administran por vía oral, que tienen distintos excipientes y que además se utilizan en pacientes que están recibiendo otros medicamentos que pueden producir interacciones.

Todo ello anima a considerar la conveniencia de no realizar sustituciones con medicamentos genéricos en aquellos pacientes que están siendo tratados con el medicamento innovador y el tratamiento está siendo eficaz y seguro.

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Un asunto que ha sido soslayado en prácticamente toda la argumentación sobre la que se sostiene la equivalencia de los genéricos en relación con los fármacos originales es hasta qué punto la similitud de las concentraciones plasmáticas puede ser utilizada como parámetro para asegurar un comportamiento igual de ambos tipos de fármacos en lo que se refiere a su eficacia y seguridad. En realidad, la semejanza farmacocinética es importante, pero no lo es todo para asegurar una farmacodinamia igual. Para los fármacos que ejercen su efecto a nivel local, como sucede con muchos fármacos utilizados en dermatología, sería razonable conocer hasta qué punto los genéricos difunden y alcanzan concentraciones semejantes a los fármacos innovadores en el lugar donde tienen que producir su efecto. Ese debería ser el parámetro fundamental y no la concentración plasmática, que en definitiva es un dato valorable pero indirecto sobre su farmacodinamia.

PROCESOS DE FABRICACIÓN Y EXCIPIENTES

La ventaja fundamental de un medicamento genérico frente a un medicamento de marca reside

en su menor coste, ya que el genérico no requiere muchas inversiones en investigación, desarrollo y promoción. Sin embargo, hay que tener en cuenta que diferencias entre los distintos genéricos y el medicamento innovador pueden trascender en relación a su eficacia y seguridad. Por ejemplo, no está asegurada suficientemente la calidad del proceso de fabricación, que puede ser muy diferente de unas industrias a otras. Esto no significa que la calidad de fabricación sea deficiente, sino que pueden existir distintos grados de calidad que influyan en la clínica a la hora de utilizar el medicamento.

Diferentes procesos de fabricación pueden traducirse en la formulación de diversas maneras, y en ellas pueden influir por ejemplo el tamaño de las partículas, sus formas e isómeros, la forma de la sustancia química, los recubrimientos, los colorantes, aromatizantes, acidulantes, antimicrobianos, humectantes, edulcorantes, disolventes, el tamaño de los comprimidos en su caso, el número de impurezas, el tipo de recubrimiento entérico cuando sea preciso, la solubilidad, el vehículo, base o agente de suspensión, los contaminantes, las sustancias alergénicas en el producto final, el punto de fusión, la ionización de los ingredientes, la tensión superficial con agentes de acción superficial, etc.

En ocasiones, los genéricos, con el objetivo de rebajar costes, pueden incluir excipientes de poca calidad con trazas de azúcar o gluten (incluso en algunos casos de yodo), y además en su fabricación pueden ser menos cuidadosos con el sabor, especialmente importante en niños.

En los envases puede ser distinto el grado de hidratación del cristal o adición de sustancias deshidratantes o hidratación del diluyente, vehículos, sustancias de protección bacteriana, antioxidantes, tapón de vidrio o plástico, contaminación por metales en el proceso de fabricación o envasado, etc.

Todos estos parámetros pueden no influir de manera importante a la hora de valorar la bioequivalencia entre dos medicamentos, pero pue-

den tener trascendencia en el momento de su aplicación clínica.

CUMPLIMIENTO

La utilización de genéricos puede tener otro tipo de desventajas, como es la mayor facilidad de inducir errores en los pacientes a la hora de su manejo práctico, debido a la confusión de nombres y aspecto de los envases. Los genéricos permiten que haya un mayor número de laboratorios farmacéuticos fabricando el mismo producto, cada uno con su envase característico y con variaciones en el color, tamaño, formas, marcas, etc. de la presentación concreta. Aunque en todos ellos figure el mismo principio activo, suelen ser más llamativos otros detalles del envase. El cambio frecuente de medicamentos con distinta bioaparición puede dar lugar a un número significativo de equivocaciones, no sabemos cuántas porque no se ha estudiado seriamente, y ello puede tener consecuencias de trascendencia imprevisible. Un grupo poblacional especialmente sensible a este problema son los ancianos, que tienen enfermedades crónicas, consumen muchos fármacos y tienen una alta incidencia de enfermedades que pueden disminuir su capacidad cognitiva y aumentar la incidencia de errores. Si ya de por sí la variabilidad de la respuesta a los fármacos es grande en los ancianos, la intercambiabilidad de los medicamentos puede agravar el problema y tener consecuencias difíciles de prever.

SEGURIDAD

No es posible descartar que el espectro de reacciones adversas que produzca un genérico sea distinto que el del fármaco de referencia, ya que, si bien el principio activo es el mismo, y en principio en la misma cantidad, todas las diferencias galénicas que se han señalado pueden conducir a la aparición de nuevos efectos secundarios. La seguridad del fármaco original se ha estudiado suficientemente durante las fases I, II y III de su investigación clínica y en estudios

de farmacovigilancia durante los primeros años de su comercialización. Sin embargo, la seguridad de los medicamentos genéricos se da por conocida en función del principio activo, pero no se estudia la realidad de la formulación galénica que sale al mercado como medicamento genérico.

COMPETITIVIDAD Y CALIDAD

Algunas consecuencias muy difíciles de valorar y de demostrar, pero que conviene tener presentes, son la gran competitividad entre las industrias que producen genéricos y la necesidad de obtener beneficios, junto con la imposibilidad de establecer un control de calidad estricto en el mercado, lo que puede llevar a una competencia desleal que se traduzca en la calidad de los preparados. Nunca se ha demostrado nada claro en este sentido, pero son circunstancias sobre las que es necesario reflexionar.

Es preciso citar las bonificaciones y descuentos que compañías productoras de genéricos hacen a los farmacéuticos que dispensan sus productos. Estas bonificaciones pueden suponer cantidades importantes sobre el precio de un genérico determinado y ello hace pensar hasta qué punto pueden repercutir sobre la calidad del producto elaborado, puesto que de algún sitio tiene que salir la reducción del beneficio que significan estas bonificaciones.

CONSECUENCIAS GENERALES

Desde un punto de vista más general, conviene tener en cuenta que la aparición de los medicamentos genéricos ha llevado a la interrupción o al menos al deterioro de la secuencia de educación-investigación-desarrollo que ha presidido la innovación farmacológica durante muchos años.

En conjunto, la utilización de medicamentos genéricos puede tener aspectos positivos y negativos. No conviene ofuscarse únicamente en lo que significa de ahorro para los sistemas de salud.

Merece la pena valorar serenamente cuánto puede costarnos ese ahorro y si de verdad se ahorra, ver a dónde van a parar esos recursos e incluso estimar si se puede ahorrar más de otras partidas del Sistema Nacional de Salud que no implican riesgo para la evolución de los pacientes, que son lo verdaderamente importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. BOE. 1996;315:38974-9064.
2. Morais JA, Lobato Mdo R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(3):221-5.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. EMEA, CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1. Londres: EMEA; 2010.
4. Marzo A, Fontana E. Critical considerations into the new EMA guideline on bioequivalence. *Arzneimittelforschung*. 2011; 61(4):207-20.
5. Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2000;85(10A):46D-52D.1
6. Ngo SN, Stupans I, McKinnon RA. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient attitudes and perceptions. *Epilepsy Behav*. 2013;26(1):64-6.