

# MEDICAMENTOS GENÉRICOS: GARANTÍAS Y RESULTADOS.

*Pérez Veiga J.P., Jiménez de Andrés E. Área de Farmacia del SESCAM.*

La utilización de medicamentos genéricos se ha consolidado desde hace algo más de una década como una de las estrategias más efectivas para la mejora de la eficiencia de la prestación farmacéutica. En un contexto de recursos limitados, continúa siendo necesario profundizar en las garantías que ofrecen estos medicamentos, en la evidencia disponible sobre sus resultados clínicos y en la constatación de los importantes ahorros que supone su comercialización y consumo.

## CONCEPTO

La legislación española define **medicamento genérico** como 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<sup>1</sup>. A efectos de esta definición, se consideran:

- Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata como una misma forma farmacéutica.
- Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo como un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia.

Los medicamentos genéricos contienen los mismos principios activos y las mismas concentraciones que sus correspondientes medicamentos de referencia y son autorizados sólo si su calidad, seguridad y eficacia han sido demostradas de acuerdo con los estándares internacionales reconocidos. Pueden diferir de los medicamentos originales en los métodos de preparación o en la composición de los excipientes, sin que ello afecte a su seguridad y eficacia<sup>2</sup>.

Para la **autorización** de un medicamento genérico deben de cumplirse los siguientes requisitos específicos<sup>3,4</sup>:

- La demostración de que el medicamento de referencia está autorizado en base a un expediente completo en un estado miembro de la Unión Europea, como mínimo, desde hace 10 años. Este período de **exclusividad** de los datos es independiente del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial. Para medicamentos de referencia, cuya solicitud de autorización de comercialización sea posterior al 1 de noviembre de 2005, está previsto que, para favorecer la rápida comercialización de genéricos transcurridos los 10 años, la información se podrá utilizar a partir del octavo año. Así mismo, se prevé una ampliación a 11 años de exclusividad en casos en los que se valore la aportación terapéutica de nuevas indicaciones del medicamento de referencia. En los casos en que una nueva indicación de un medicamento de referencia esté protegida por el derecho de patentes, la autorización del medicamento genérico puede excluir esa indicación.
- En el expediente se deberá garantizar la calidad del medicamento, con la descripción detallada de los métodos de fabricación y control. El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de ensayos clínicos y preclínicos y sí de demostrar la bioequivalencia mediante **estudios de biodisponibilidad**. Para determinados genéricos, se exige la realización de estos estudios conforme las directrices europeas<sup>5</sup>, como son los casos de los comercializados por el mismo titular que el medicamento de

referencia, dosis diferentes de un medicamento genérico con estudios de bioequivalencia y cinética lineal, soluciones parenterales con igual composición de excipientes y soluciones orales que no contengan excipientes que puedan afectar a la absorción o motilidad intestinal.

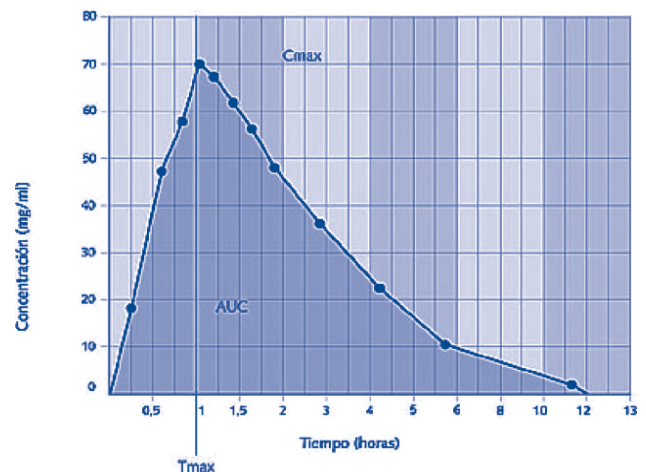
- El medicamento genérico deberá estar identificado por llevar las **siglas EFG**, correspondientes a equivalente farmacéutico genérico, a continuación del nombre, el cual habitualmente es una denominación oficial seguida de una marca o nombre del titular o fabricante. También pueden comercializarse genéricos con una marca comercial como denominación.

## BIOEQUIVALENCIA

De la definición legal de genérico, el aspecto que suscita mayor interés a médicos, farmacéuticos y pacientes, es el de la bioequivalencia, que garantiza que un medicamento genérico sea intercambiable con el de referencia. Esta condición se demuestra mediante ensayos clínicos de bioequivalencia o equivalencia in vivo, que tienen por objeto demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos semejantes.

La comparación de las concentraciones plasmáticas se realiza mediante datos de biodisponibilidad, entendiéndose ésta como la velocidad y la magnitud con la que un principio activo es absorbido desde un producto farmacológico y está disponible en el lugar de acción (Figura 1). Como medida de la cantidad de fármaco absorbido, se utiliza el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y como indicador de la velocidad de absorción, se mide la concentración máxima (C<sub>max</sub>) en la curva concentración-tiempo y el tiempo al que se alcanza (T<sub>max</sub>).

**Figura 1. Curva concentración tiempo**



Para que dos productos sean bioequivalentes, según normas internacionales de consenso (EMEA 2001, FDA 2002), se requiere que el intervalo de confianza (IC) del 90% para la diferencia o razón entre las medias de la AUC y la C<sub>max</sub> de las dos formulaciones debe estar incluido entre el  $\pm 20\%$  del valor de referencia (80-125% para parámetros transformados logarítmicamente). Estos valores se aceptan por las autoridades reguladoras como la máxima diferencia aceptable carente de relevancia clínica<sup>6</sup>.

En relación con este criterio, que con frecuencia da lugar a interpretaciones erróneas, se debe aclarar que los valores se corresponden con una inferencia estadística (dependiente del tamaño y la variabilidad de los individuos de una muestra habitualmente pequeña de voluntarios sanos) y no con medidas directas de la diferencia de concentraciones sistémicas. En realidad, para que un fármaco se ajuste a los límites de variabilidad, tanto **las medias de la C<sub>max</sub> como el AUC tienen que estar muy cercanas y las diferencias en biodisponibilidad deben ser menores del 10%**<sup>7</sup>.

En todo caso, la magnitud de las diferencias de biodisponibilidad que pueden existir no sólo son irrelevantes, sino que en la mayoría de los casos son de la misma magnitud que las diferencias que se encuentran entre lotes del mismo fármaco, individuos tratados con el mismo fármaco, o distintas situaciones en un mismo individuo.

## RESULTADOS CLÍNICOS

Se ha publicado recientemente una **revisión sistemática**<sup>8</sup> de los resultados clínicos de medicamentos de marca y genéricos utilizados en enfermedad cardiovascular. Se seleccionaron 47 artículos, 38 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y, el resto, estudios observacionales, en los que se estudia comparativamente al menos, una variable relacionada con la eficacia y seguridad de ambos tipos de medicamentos. En esta revisión, que incluía 9 subgrupos diferentes de medicamentos, los resultados clínicos de los medicamentos de marca y genéricos han sido similares en 35 de los 38 ensayos, incluidos todos los estudios realizados con los 2 subgrupos de medicamentos considerados como de estrecho margen terapéutico. En el meta-análisis efectuado, el efecto agregado total y por subgrupos, en ningún caso, muestra superioridad de los medicamentos de marca respecto a los genéricos.

Los datos anteriores se contrastaban en la misma revisión con el análisis de 43 **editoriales** y comentarios, de los cuales 23 expresaban un punto de vista negativo sobre la sustitución de los medicamentos de marca por genéricos. Según los autores, una posible explicación de esta discordancia es que las opiniones podrían ser más propensas a subrayar las preocupaciones de los médicos basadas en experiencias anecdóticas u otros ensayos no clínicos. Otra posible explicación es que las conclusiones podrían estar sesgadas por las relaciones financieras de los editorialistas con las compañías farmacéuticas de productos de marca, que no siempre se revelan.

Respecto a los **fármacos de estrecho margen terapéutico**, aunque en la revisión anterior, los 6 ensayos con warfarina mostraban una equivalencia clínica entre medicamentos de marca y genéricos que sugería que el intercambio entre ellos es seguro, los autores indicaban que podría

ser útil la monitorización en pacientes de alto riesgo en el período de cambio de la medicación. Estas precauciones también se apoyan en la bibliografía, en relación con otros fármacos como son los antiepilépticos<sup>9</sup>, y, en particular, en los casos de la fenitoina y carbamazepina, calificados en la legislación como no sustituibles en la dispensación<sup>10</sup>. En cualquier caso, en los fármacos que requieren una monitorización, la opción inicial por un medicamento genérico debe ser considerada como igualmente válida que si se tratara de un medicamento con marca.

## FIJACIÓN DE PRECIOS Y REPERCUSIÓN.

La  **fijación del precio** máximo industrial de los medicamentos genéricos es una decisión nacional<sup>4</sup>. Los costes que se valoran en el procedimiento que se inicia a propuesta del laboratorio comercializador, en ningún caso tienen relación con la calidad del medicamento, sujeta en su autorización a las mismas exigencias que el medicamento de referencia. El ahorro de costes resulta de las siguientes circunstancias:

- Los laboratorios comercializadores no tienen que amortizar en el precio los gastos correspondientes a la investigación.
- El precio de las materias primas se reduce al desaparecer la protección de la patente.
- Existe un notable ahorro de los costes imputables a información y promoción, ya que se trata de principios activos sobradamente conocidos.

A partir del Nomenclátor de diciembre de 2008, se ha cuantificado el ahorro en el precio que ha supuesto la comercialización de genéricos en el año 2008 de principios activos en los que, hasta ese año, no se disponían de genéricos. Las diferencias medias de precio entre los medicamentos genéricos y los medicamentos de referencia se encuentran en la mayoría de los casos cercanas al 30% (Tabla 1).

**Tabla 1. Ahorro medio del genérico respecto al medicamento de referencia en principios activos con EFG, a partir de 2008.**

Principios activos con EFG a partir de 2008	Ahorro medio del genérico
Anastrozol	32%
Cabergolina	30%
Famiciclovir	30%
Fexogenadina	30%
Fluvastatina	30%
Glicazida	30%
Levofloxacin	30%
Metoclopramida	20%
Quetiapina	26%
Ropinirol	30%

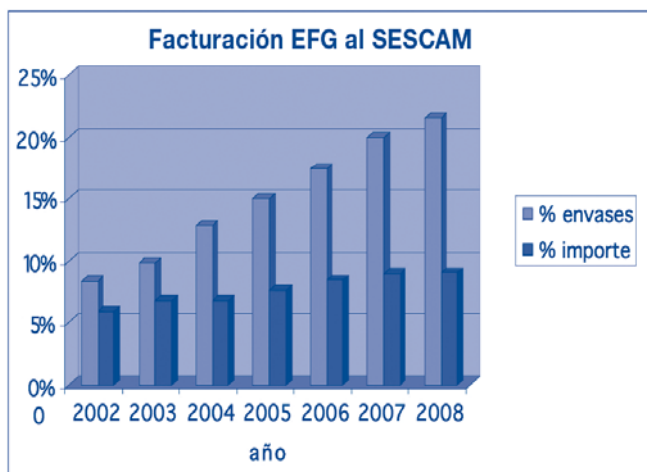
La aparición de medicamentos genéricos de un determinado principio activo no sólo permite disponer de equivalentes de menor coste, sino que, además, como resultado de la aplicación a la financiación pública del sistema de precios de referencia<sup>1</sup>, tiene con el tiempo una importante repercusión en el precio de todos los medicamentos con el mismo principio activo y vía de administración. Así, es requisito para la fijación de un precio de referencia que en el conjunto de medicamentos exista, por lo menos, un genérico. **El precio de referencia, o precio máximo financiable** para cada conjunto, viene determinado como la media aritmética de los tres costes/tratamiento/día menores de las presentaciones de medicamentos en él agrupadas por cada vía de administración, calculados según la dosis diaria definida. Los medicamentos genéricos no pueden superar el precio de referencia fijado para su conjunto. En los medicamentos con marca comercial, en la mayoría de casos, ajustan sus precios, mediante una bajada voluntaria, al precio de referencia para evitar quedar excluidos de la financiación.

Finalmente, la competencia de precios entre medicamentos genéricos se fomenta a través de las disposiciones que obligan a que, en caso de **prescripción por principio activo** o de sustitución legítima, se proceda a dispensar el medicamento con el precio menor<sup>1</sup>. Así, si se analizan los precios menores oficiales vigentes en el año 2009 con los del 2008, se observa, que mientras en el caso de los grupos de presentaciones sin genérico no existe apenas variación de precios, en los que sí tienen genéricos la reducción de precios es superior al 10% en 104 grupos, de los cuales, en casi la mitad, este porcentaje supera el 30%.

## CONSUMO DE GENÉRICOS EN CASTILLA LA MANCHA.

Conforme los datos procedentes del sistema de información sobre consumo farmacéutico mediante receta oficial (DIGITALIS), el porcentaje de envases de medicamentos genéricos facturados al SESCAM respecto al total de medicamentos, se ha ido incrementando durante los últimos años hasta situarse en el 21,6% en envases en el año 2008 (Figura 2).

**Figura 2. Evolución de la facturación de medicamentos genéricos al SESCAM.**



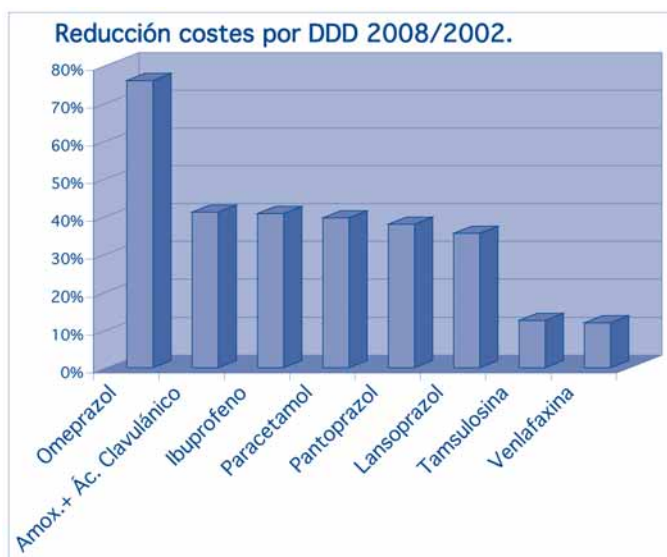
Este porcentaje, si se cuantifica únicamente en aquellos principios activos con medicamentos genéricos comercializados, asciende al 38%. El total de envases de EFG facturados en el año se aproximó a los 9 millones. Si se analizan los porcentajes de utilización en los 10 principios activos con genéricos comercializados, que mayor importe representan al SESCAM, se obtienen los porcentajes que figuran en la tabla 2, en la cual, también, se significan los años de aparición de los genéricos:

**Tabla 2. Utilización de EFG en el SESCAM año 2008 en los principios activos cuya facturación representó mayor importe.**

Principios activos	% EFG (envases) 2008	Año de alta de la primera EFG en Nomenclátor
Omeprazol	74%	1999
Pantoprazol	30%	2007
Risperidona	14%	2005
Venlafaxina	3%	2005
Tamsulosina	10%	2006
Fentanilo	10%	2006
Lansoprazol	27%	2004
Ibuprofeno	52%	2000
Amoxicilina + Ác. Clavulánico	37%	2000
Paracetamol	36%	2001

Como estimación del ahorro que ha supuesto el consumo de medicamentos genéricos, se ha estudiado en estos principios activos la evolución de los costes por dosis diaria definida desde el año 2002 hasta el 2008. Salvo en los casos del fentanilo y la risperidona, en que los costes están influenciados por la utilización de distintas formas farmacéuticas, en los ocho principios activos estudiados se ha evidenciado una importante reducción de costes, que llega hasta el 76% en el caso del omeprazol (Figura 3).

**Figura 3. Reducción porcentual de costes por DDD en principios con EFG en 2008, respecto a costes en 2002.**



Si se tiene en cuenta el diferencial de la reducción de costes entre los años 2002-2008, para el conjunto de principios activos con genéricos, respecto al conjunto de principios

activos sin genéricos, y se aplica al total de recetas facturadas al SESCAM en el año 2008, se puede estimar que el **ahorro como consecuencia de la existencia de genéricos ascendió, en ese año, a 97 millones de euros** (49% del coste de los principios activos con genéricos)

## CONCLUSIONES

1. Los medicamentos genéricos tienen la misma composición en principios activos y forma farmacéutica que el medicamento de referencia, y las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia.
2. Los criterios de bioequivalencia internacionalmente aceptados garantizan que las diferencias de biodisponibilidad sean clínicamente irrelevantes.
3. La evidencia científica avala la equivalencia terapéutica entre medicamentos de marca y genéricos.
4. De la reducción de costes y del incremento de la utilización de genéricos, resultan ahorros muy importantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 178, de 27/7/2006.
2. Nota informativa de la AEMPS sobre medicamentos genéricos. 29/09/2006.
3. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE n.º 267, 7/11/2007.
4. Laguna N, Blázquez A, Pozo C. Legislación sobre autorización de genéricos. Farmacia Hospitalaria. Vol. 30. N.º 6, pp. 379-384, 2006.
5. CPMP (Comite for Proprietary Medicinal Products). Note for Guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence. Draft document. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human medicines Evaluation Unit. (CPMP/EWP/QWP/1401/98/Dratt). Dec. 98.
6. Díez MV, Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: EDIMSA; 1999.
7. McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW. Frequently asked questions about generic medicines. Aust Presc. 2007; 30:41-3.
8. Aaron S, Alexander S, Joy Lee, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008; 300(21); 2514-2526 (doi: 10.1001/jama.2008.758).
9. González de Dios J, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. REV NEUROL 2005; 41:676-683.
10. 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. BOE n.º 239, 5/10/2007.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altgracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.

Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000

