

## **RESPUESTA DESDE EL OBSERVATORIO DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MEDICA COLEGIAL A LAS DUDAS SUSCITADAS EN RELACION A LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS Y LA PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO**

Ante la nueva oleada de declaraciones que ponen en entredicho la utilidad de los medicamentos genéricos, el Observatorio de la Prescripción, órgano consultivo de la Organización Médica Colegial en materia de prescripción y uso apropiado de medicamentos,

CONSIDERA:

1.- La medicina es una profesión con una fuerte formación científica. Es por ello que los médicos, de entrada, debemos creernos lo que dice la ciencia y rechazar las creencias y asociaciones anecdóticas que se producen alejadas del rigor científico.

2.- La media europea de consumo de medicamentos genéricos se sitúa en torno al 42%, superado ampliamente en Gran Bretaña y Alemania, donde se llega al 60%. En Estados Unidos se supera el 70%. Curiosamente, los países con mayor tradición investigadora y productora de medicamentos son los que más genéricos consumen sin que estas sociedades se cuestionen la bondad de dichos medicamentos.

3.- Desde 1984, la FDA viene aprobando medicamentos genéricos basándose en estudios que demuestran bioequivalencia farmacocinética (BEQ FC) frente a los medicamentos de marca. La BEQ FC se establece con la concentración máxima en suero del medicamento ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el tiempo hasta que se alcanza la concentración máxima ( $tC_{m\acute{a}x}$ ) y el Área bajo la curva (AUC). Se concede la BEQ FC, cuando el IC al 90% para la ratio del AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de la marca frente al genérico está dentro de un intervalo aceptado de 0,80-1,20 (conocido como la regla -20%/+20%).

4.- Estos ensayos de biodisponibilidad in vitro no deben confundirse con la uniformidad de contenido del lote de fabricación y de la uniformidad de dosis desde la fabricación a la caducidad, según la monografía 2.9.40 de la Farmacopea Europea, que deben cumplir todos los medicamentos comercializados, tanto marcas como que genéricos.

5.- Desde este observatorio, consideramos inaceptable poner en entredicho el prestigio y fiabilidad de los organismos nacionales e internacionales que avalan la calidad de los medicamentos que se dispensan en nuestro país, incluidos los genéricos.

6. En las últimas décadas se han emitido cientos de millones de recetas de medicamentos genéricos que no han refutado la bioequivalencia de estos fármacos. En este sentido, la FDA refresca su página web desde 1998 diciendo que “hasta hoy, no hay ejemplos documentados de productos genéricos que incumplan las especificaciones aprobadas para que dejen de ser intercambiables con el medicamento de marca”.

7.- No sólo los estudios in vitro, que afirman la bioequivalencia, sino que en los ensayos aleatorizados con grupo control (ECA) y metanálisis de ECA que **comparan resultados clínicos** de medicamentos de marca frente a genéricos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas de resultados clínicos entre los medicamentos de marca y sus genéricos. Esto es válido, incluso en fármacos con estrecho margen terapéutico y en aquellos que requieren ajuste de dosis. Concluyendo estos estudios con una recomendación fuerte, a favor del uso de genéricos tanto en primera indicación como en sustitución de una marca previamente prescrita.  
<http://evalmedicamento.blogspot.com>.

8.- Igualmente desde este observatorio, consideramos que el mayor daño que se le hace al medicamento genérico, no son las declaraciones extemporáneas carentes de rigor científico, sino la falta de isoapariencia en el embalaje y presentación de estos medicamentos. La falta de isoapariencia es un riesgo para los pacientes que la comunidad médica ha denunciado reiteradamente ante el Ministerio de Sanidad, sin que las autoridades hayan dado solución a este problema.

9.- Conclusión: la creencia de que con los medicamentos genéricos se obtienen peores resultados en salud que con los medicamentos de marca es, hasta hoy, una hipótesis no probada, y sobre aquellos que sostienen dicha hipótesis recae la carga de la prueba, siendo estos los que tienen la obligación de probarla antes de realizar declaraciones contrarias al conocimiento científico del momento.

La bibliografía en que se apoya la presente declaración se recoge a continuación:

1. 2004-Pearce GA, McLachlan AS, Ramzan I. Bioequivalence: how, why, and what does it really mean? *J Pharm Pract Res* 2004; 34: 195-200.
2. 1998-Food and Drug Administration. Therapeutic equivalence of generic drugs: letter to health practitioners. 1998 Jan 28 [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm> [Consultado 30/01/2011]
3. 2006.García-Arieta A, Blázquez-Pérez A, de la Barrera PP, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillón E. A propósito de los antiepilépticos genéricos. *Rev Neurol* 2006; 43(7):446-448
4. 2011.García-Arieta A, Blázquez-Pérez A. Intercambiabilidad entre equivalentes terapéuticos de lamotrigina [carta]. *Rev Neurol* 2011;52:319-20.
5. 1987-Kasmer RJ, Nara AR, Green JA, Chawla AK, Fleming GM. Comparable steady-state bioavailability between two preparations of conventional-release procainamide hydrochloride. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21(2):183-6
6. 2000-Weibert RT et al. A randomized, crossover comparison of warfarin products in the treatment of chronic atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2000;34(9):981-8  
1998-Benson ST, Vance-Byran K. In favor of Coumadin over generic warfarina. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1998; 55(7):727-9
7. 2005-Lee HL, Kan CD, Yang YJ. Efficacy and tolerability of the switch from a branded to a generic warfarin sodium product: an observer-blinded, randomized, crossover study. *Clin Ther* 2005;27(3):309-19
8. 2005-Pereira JA et al. Are brand-name and generic warfarin interchangeable? Multiple n-of-1 randomized, crossover trials. *Ann Pharmacother* 2005;39(7-8):1188-93
9. 1992-Oles KS et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992;42(6):1147-53
10. 1997-Silpakit O et al. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997;31(5):548-52
11. 1998-Aldenkamp AP et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(2):185-92
12. 1992-Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(8):688-91.
13. 1986-Hodges S et al. Bio-availability and dissolution of three phenytoin preparations for children. *Dev Med Child Neurol* 1986;28(6):708-12.
14. 1997-Vadney VJ; Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997;35(6):468-72

15. 1998-Verster GC et al. Generic substitution--comparing the clinical efficacy of a generic substitute for fluphenazine decanoate with the original product. *S Afr Med J* 1998;88(3):260-2
16. 2001-Kluznik JC, Walbek NK, Farnsworth MG et al. Clinical effects of a randomized switch of patients from Clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 5):14-7.
17. 2010-Olukoba O et al. Does Therapeutic Equivalence Follow Bioequivalence? A Randomized Trial to Assess Clinical Effects After Switching From Clozaril to Generic Clozapine (Gen-Clozapine). *J Clin Pharmacol* 2010;50(5):531-5
18. 1997-Williamson IJ et al. Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomised double-blind study. *Postgrad Med J* 1997;73(857):156-8
19. 1989-Sharoky M et al. Comparative efficacy and bioequivalence of a brand-name and a generic triamterene-hydrochlorothiazide combination product. *Clin Pharm* 1989;8(7):496-500.
20. 1995-Sarkar MA et al. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Comparisons to Evaluate Bioequivalence of Atenolol. *Clinical Research and Regulatory Affairs* 1995;12(1):47-62
21. 1995-Chiang HT et al. A comparison of antihypertensive effects between two formulations of atenolol: tenolol and tenormin. *Zhonghua Yi XueZa Zhi (Taipei)*1995;55(5):366-70 (Abstract)
22. 2007-Kim SH et al. Results of a Phase III, 8-Week, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Clinical Trial to Assess the Effects of Amlodipine Camsylate Versus Amlodipine Besylate in Korean Adults with Mild to Moderate Hypertension. *Clin Ther* 2007;29(9):1924-36
23. 2006-Hong SJ et al. Comparison of efficacy and tolerability of amlodipine orotate versus amlodipine besylate in adult patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 8-week follow-up, noninferiority trial. *Clin Ther* 2006; 28(4):537-51
24. 2008-Kim SA et al. Efficacy and safety profiles of a new S(-)-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin Ther* 2008;30(5):845-57
25. 2002-Wiwanitkit V. LDL-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin compared to simvastatin (Zocor™) in Thai hypercholesterolemic subjects – a randomized crossover study, the first report from Thailand. *BMC Clin Pharmacol* 2002;2:1. Epub 2002 Jan 30
26. 2006-Shimatani T et al. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: Comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. *Dig Liver Dis* 2006;38(8):554-9
27. 2008-Kesselheim AS et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(21):2514-26.
28. 2010-Kesselheim AS et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2010;70(5):605-21
29. 2010-Bobo WV et al. Converting from brand-name to generic clozapine: A review of effectiveness and tolerability data. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(1):27-37.
30. 2003-Borgheini G. The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs. *Clin Ther* 2003 Jun;25(6):1578-92.
31. 2006-Van Wijk BL et al. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2006;40(1):15-20
32. 2010-Sicras Mainar A; Navarro Artieda R. Influencia de la sustitución de medicamentos de marca por genéricos en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial y la dislipemia. *Gac San* 2010;24(6):473-82

33. 2007-Andermann F et al. Compulsory Generic Switching of Antiepileptic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes. *Epilepsia*, 48(3):464–469, 2007
34. 2008-LeLorier J et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2179-86
35. 2009-Duh MS et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009 Jun 16;72(24):2122-9
36. 1996-Crawford P et al. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*.1996;5(1):1-5.
37. 2008-Berg MJ et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71(7):525-30
38. 2009-Torres LM et al. Efectos de la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico. . *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(1):21-28
39. 2008-Berg MJ et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. *Epilepsy Behav* 2008;13(4):693-9.
40. 2004-Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):995-8