

Resultados clínicos de medicamentos de marca
frente a genéricos: Una revisión actualizada a 28/02/11.**CONCLUSIONES.**

En los ensayos aleatorizados con grupo control (ECA) y metaanálisis de ECA no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en resultados clínicos entre los medicamentos de marca y sus genéricos. Esta evidencia es de calidad moderada y no confirma la que apunta en otro sentido, obtenida a través de estudios observacionales retrospectivos con registros de base poblacional, que tienen calidad de evidencia baja (en los emparejados) y muy baja (en los no emparejados).

RECOMENDACIONES GRADE PARA LOS MÉDICOS PRESCRIPTORES:

Recomendación fuerte a favor de la utilización de genéricos en primera indicación o en sustitución de una marca previamente prescrita.

Justificación: Al formular esta recomendación hemos tenido en cuenta:

1) Que 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. El conjunto de la evidencia apoya lo contrario, siendo esto así incluso para los fármacos de estrecho margen terapéutico o que requieren ajuste de dosis.

2) Que aunque la calidad de la evidencia es moderada, dados los enormes recursos económicos que podrían quedar disponibles para otros destinos de utilidad probada si se aplica nuestra recomendación, la carga de la prueba corresponde a quienes sostienen la hipótesis de peores resultados en salud con los medicamentos genéricos.

1. INTRODUCCIÓN.

Desde 1984, la FDA ha aprobado medicamentos genéricos basándose en estudios que demuestran una bioequivalencia farmacocinética (BEQ FC) *in vivo* respecto a los de marca, con la concentración máxima en suero del medicamento (C_{máx}), el tiempo hasta que se alcanza la concentración máxima (tC_{máx}) y el área bajo la curva (ABC). La FDA concede la BEQ FC cuando el IC al 90% para la ratio de las medias geométricas de las ABC y C_{máx} de la marca frente al genérico está dentro de un intervalo aceptado de 0,80-1,20 (conocido como la regla -20%/+20%), aunque hoy ya se exige la forma log-transformada, es decir, la conversión logarítmica del ABC y C_{máx}, la elaboración de los cálculos y la vuelta a la forma natural, que conduce al intervalo 0,80-1,25 (conocido como la regla log-transformada -20%/+25%) (1). La tabla 1 muestra un ejemplo real que cumple la BEQ FC y otro que nosotros hemos modificado para que no la cumpla.

Estos ensayos de biodisponibilidad *in vitro* no deben confundirse con la uniformidad de contenido de principio activo del lote de fabricación, según las normas de la United States Pharmacopeia (USP) y la Farmacopea Europea, que deben cumplir todos los medicamentos comercializados (marcas y genéricos).

La FDA ha realizado pruebas post-comercialización con muchos genéricos. En un ejemplo con más de 400 muestras de 24 fármacos comercializados de marca y genéricos encontró que cumplían los estándares establecidos de

pureza y calidad. Ya que los pacientes pueden prestar más atención a sus síntomas cuando se sustituye un medicamento por otro, puede informarse en el tiempo un aumento de sus síntomas y pueden surgir informes anecdóticos de disminución de eficacia o aumento de la toxicidad. Las investigaciones de la FDA al respecto no han detectado ningún problema atribuido a la sustitución de un medicamento aprobado por otro (2).

Los estudios y la clínica han apoyado este estándar de BEQ FC como un medio para afianzar la seguridad de una amplia mayoría de medicamentos genéricos, aunque ha habido informes de casos anecdóticos y alertas en los medios de comunicación sobre la seguridad y efectividad. En particular, algunos han expresado preocupación acerca de los estudios de BEQ FC con los fármacos de estrecho margen terapéutico (carbamazepina, fenitoína, warfarina) porque las dosis efectiva y tóxica están separadas por una pequeña diferencia en la concentración plasmática, y con otros fármacos que no siendo de estrecho margen terapéutico necesitan ajuste de dosis (ej., valproico, lamotrigina).

Abreviaturas: AEMyPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; ABC: área bajo la curva; BEQ: bioequivalencia; BEQ FC: bioequivalencia farmacocinética; C_{máx}: concentración máxima; CV: cardiovascular; ECA: ensayo aleatorizado con grupo control; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; EO: estudio observacional; FC: farmacocinético/a; FDA: Food and Drug Administration; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RA: riesgo relativo; tC_{máx}: tiempo hasta la concentración máxima.



Recomendación Sistema GRADE

	A favor	En contra
Fuerte	Fuerte a Favor	Fuerte en Contra
Débil	Débil a Favor	Débil en Contra

Posiblemente ha sido la neurología la especialidad más resistente a la intercambiabilidad, fundamentalmente por los antiepilépticos, planteando dudas sobre: a) los productos muy poco solubles *in vitro* (ej., fenitoína y CBZ); b) la dosis única sin alcanzar el estado estacionario (aunque se exige la dosis múltiple cuando para la respuesta se necesita alcanzar el estado estacionario); c) la utilización de sujetos sanos para las tres variables de BEQ FC en lugar de sujetos enfermos; d) la exigencia de demostrar BEQ FC sin exigir demostrar la equivalencia farmacodinámica y la equivalencia de resultados en salud; e) la farmacocinética no lineal; y f) el aclaramiento metabólico cuando depende del polimorfismo genético. Algunas de estas dudas han sido contestadas en dos artículos por García-Arieta y col, en los que explica que tales exigencias se hacen en defensa del paciente porque son las condiciones más desfavorables para el genérico. Se asume que cuando un fármaco se encuentra en estado estacionario en el plasma (donde se puede medir), su concentración está en equilibrio con la concentración en el órgano diana (donde no se puede medir), y la concentración en el órgano diana es proporcional al número de moléculas que se unen a receptores y/o atraviesan las membranas por difusión pasiva, lo cual es proporcional a la modificación de la acción farmacodinámica (aumentando o deprimiendo la función). Esta es la razón de que las agencias reguladoras no exijan la equivalencia terapéutica ni la farmacodinámica, tanto para las marcas cuando solicitan nuevas presentaciones como para los genéricos cuando solicitan la intercambiabilidad, pues se asume que puede haber equivalencia farmacodinámica o terapéutica sin que haya BEQ FC, pero no se espera que habiendo BEQ FC haya diferencias farmacodinámicas o terapéuticas. La BEQ FC *in vivo* es un parámetro más rápido, barato y constante para pronosticar que no habrá diferencias estadísticas en la farmacodinamia y terapéutica respecto al de referencia (3, 4). Además de éstas, se han planteado otras dos dudas: 1) las mezclas racémicas cuando un isómero es la sustancia activa, y 2) la esterificación en el genérico con un ácido distinto a la marca.

A continuación presentamos un resumen de todos los prototipos de evidencia disponible con resultados clínicos de medicamentos de marca frente a sus genéricos, ordenándolos desde la mayor calidad de evidencia a la menor: 1º) ECA y metaanálisis de ECA; 2º) estudios observacionales retrospectivos sobre registros en bases de datos con y sin emparejamiento a un control extraído de los mismos registros; 3º) descripción de casos espontáneos o solicitados a los médicos mediante cartas; y 4º) encuestas a médicos y usuarios.

II. ECA CON FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO.

A) PROCAINAMIDA. Dado su estrecho margen terapéutico, en 1987 Kasmer y col hicieron un ECA cruzado sobre 20 pacientes ambulatorios con disritmias ventriculares tratados con procaínamida oral, a los que se les asignó sucesivamente la toma de la marca o el genérico durante dos periodos de 36 horas, con una semana entre ambos tomando el fármaco originariamente prescrito por su médico. Los pacientes, con sus otras medicaciones (salvo las excluidas para este estudio), ingresaron en el hospital durante 36 horas, y una vez conseguido el estado estacionario, se les tomaron las muestras de sangre habituales para establecer la C_{máx}, tC_{máx} y ABC. Utilizando la diferencia de medias de cada una de las tomas mediante la *t* de Student para datos emparejados, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la C_{máx} ni en el ABC, aunque el tC_{máx} fue de 90 minutos para la marca y 60 minutos para el genérico. Como medida de seguridad monitorizaron el ritmo cardíaco en continuo durante las 36 horas por si en los intercambios de fármaco aparecía alguna disritmia por una mayor o menor concentración del genérico, y no encontraron cambio significativo en la frecuencia de latidos ventriculares prematuros (5).

B) WARFARINA. La atribución de BEQ mediante la medida de su concentración en plasma (en sujetos sanos) se complica en el caso de warfarina por cuatro razones: 1) La terapia de warfarina no se monitoriza por su concentración en sangre, sino por la inhibición de la coagulación en una muestra de plasma, que manifiesta una sustancial variabilidad interindividual; 2) La warfarina es una mezcla racémica, cuyo enantiómero S tiene un efecto mucho más elevado que el enantiómero R; 3) Es de estrecho margen terapéutico; 4) La tolerancia de unidad de contenido de materia activa del lote de fabricación unida al rango del IC 90% de BEQ *in vivo*, podría perjudicar a los pacientes que se encuentran en los bordes terapéuticos 2 ó 3 del INR (6). Sin embargo este último temor no estaba justificado porque warfarina tiene un tiempo de vida media de casi dos días y generalmente se administra cada día, lo que conduce a una acumulación de warfarina de al menos 3 a 4 veces comparada con la administración de una dosis única, por lo que el impacto clínico de la uniformidad de contenido de las tabletas está minimizado.

1º Para resolver estas las dudas Weibert y col llevaron a cabo en el año 2000 un ECA multicéntrico simple ciego, cruzado, entre

Tabla 1: Estimación puntual e IC 90% del ratio entre las ABC del genérico y la marca

Ejemplo real de un ensayo clínico con carbamezepina en pacientes epilépticos		
	ABC-Genérico	ABC-Marca
Paciente nº 1	69,68	70,96
Paciente nº 2	52,50	49,39
Paciente nº 3	57,28	50,68
Paciente nº 4	36,58	38,78
Paciente nº 5	67,60	40,92
Paciente nº 6	49,50	50,15
Paciente nº 7	72,50	62,83
Paciente nº 8	56,85	62,25
Paciente nº 9	56,06	64,85
Paciente nº 10	63,55	51,70
Paciente nº 11	43,75	48,90
Paciente nº 12	38,35	40,00
Paciente nº 13	43,39	55,77
Paciente nº 14	54,60	68,10
Paciente nº 15	48,45	43,47
Paciente nº 16	76,25	46,22
Paciente nº 17	58,35	59,25
Paciente nº 18	38,48	72,03
Paciente nº 19	58,11	71,70
Ratio de las medias geométricas ABC genérico / ABC marca e IC al 90%		
Estimación puntual	Límite inferior IC 90%	Límite superior IC 90%
1,013	0,917	1,119
Está dentro del IC 95% 0,80 a 1,25 => Sí bioequivalencia		

Ejemplo simulado en el que hemos utilizado el ABC de la marca y hemos modificado el ABC del genérico para que no cumpla la bioequivalencia		
	ABC-Genérico	ABC-Marca
Paciente nº 1	80,27	70,96
Paciente nº 2	60,38	49,39
Paciente nº 3	65,87	50,68
Paciente nº 4	42,07	38,78
Paciente nº 5	77,74	40,92
Paciente nº 6	56,93	50,15
Paciente nº 7	83,38	62,83
Paciente nº 8	65,38	62,25
Paciente nº 9	64,47	64,85
Paciente nº 10	73,08	51,70
Paciente nº 11	50,31	48,90
Paciente nº 12	44,10	40,00
Paciente nº 13	49,90	55,77
Paciente nº 14	62,79	68,10
Paciente nº 15	55,72	43,47
Paciente nº 16	87,69	46,22
Paciente nº 17	67,10	59,25
Paciente nº 18	44,25	72,03
Paciente nº 19	66,83	71,70
Ratio de las medias geométricas ABC genérico / ABC marca e IC al 90%		
Estimación puntual	Límite inferior IC 90%	Límite superior IC 90%
0,0881	0,797	0,973
Está fuera del IC 95% 0,80 a 1,25 => No bioequivalencia		

warfarina de marca y genérico, en 113 pacientes con fibrilación auricular crónica, que tenían su INR bien estabilizado (rango entre 2 y 3) durante 4 semanas con warfarina de marca. A partir de ese momento se sometieron a 2 períodos sucesivos de 4 semanas, aleatoriamente asignados, con la marca y el genérico, en un diseño cegado para los evaluadores pero no para los pacientes. Al finalizar no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de dosificaciones para entrar dentro del INR 2-3 ni en los cambios en el INR entre la marca y el genérico. Tras las 4 semanas de tratamiento con cada uno de los dos fármacos, no hubo diferencias significativas entre el número de pacientes que experimentaron cambios en la dosis de warfarina respecto a su período inmediatamente anterior (7% en cada grupo necesitaron $\geq 20\%$ de incremento). Tampoco hubo diferencias entre número de pacientes que estuvieron fuera del rango 2-3 de INR en ambos grupos (9 en ambos fármacos con INR $< 1,8$; y 9 y 10 respectivamente con INR $> 3,2$). Hubo un evento hemorrágico leve en cada grupo, pero no asociados a la medicación. No hubo incidencia de hemorragia mayor ni eventos tromboembólicos con ninguno de los dos fármacos (7).

2º En 2005 **Lee y col** llevaron a cabo un ECA cruzado, y cegado para los observadores, con 34 pacientes que tomaban warfarina de marca después de haber recibido una válvula mecánica cardíaca. Tras un período de rodaje de 8 a 12 semanas con la marca para estabilizar el INR en un rango entre 1,7 y 3, asignaron aleatoriamente a los pacientes a la secuencia A (1º mes genérico, 2º mes marca y 3º mes marca) o a la secuencia B (1º mes marca, 2º mes genérico y 3º mes genérico). Midieron los INR en el inicio y en los días 7, 14 y 28 en cada período, además de registrar los efectos adversos, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los INR promedios de ambos grupos, ni entre el inicio y el final. La variabilidad intrapaciente en el INR fue algo mayor con la marca que con el genérico, pero la diferencia no fue significativa. Tampoco hubo diferencias en los efectos adversos asociados al fármaco entre ambos grupos (8).

3º Hasta 2005 los estudios clínicos que habían mostrado que warfarina de marca y genérico son intercambiables lo habían hecho evaluando la variación del INR de las medias de ambos grupos, pero no dentro del mismo individuo, por lo que surgían dudas acerca de si este tipo de BEQ entre grupos podría no garantizar la BEQ dentro de un mismo individuo. Para resolver este interrogante, en 2005 **Pereira y col** diseñaron un ECA $n=1$ cruzado, doble ciego, con 7 pacientes estabilizados en su INR (2-3), cambiándoles entre la marca y el genérico a lo largo de 30 semanas. Los pacientes tomaron cada uno de los dos fármacos en 5 períodos de 3 semanas, con dos medidas del INR en cada período. Compararon las diferencias de resultados de los INR inter e intrapaciente, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en los INR ni en el número de dosis de ajuste (para INR 2-3). Además, compararon los resultados agrupados con otro grupo de control externo que seguía tomando warfarina de marca, no encontrando tampoco diferencias (9).

C) CARBAMAZEPINA.

1º En 1992 **Oles y col** llevaron a cabo un ECA doble ciego, cruzado con 40 pacientes epilépticos que estaban tomando carbamazepina de marca y ya estabilizados en condiciones de estado estacionario. Veinte pacientes no habían presentado convulsiones entre los 5 meses previos y los 2 años (grupo A) y los otros veinte padecían convulsiones refractarias al tratamiento (grupo B). Sometieron a los pacientes a 2 períodos sucesivos de 1,5 meses, aleatoriamente asignados, con la carbamazepina de marca y el genérico. Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en parámetros de BEQ FC ni tampoco en las crisis epilépticas. En el grupo A dos pacientes tuvieron crisis con la marca y con el genérico y otros dos con la marca. En el grupo B la media de crisis fue de 0,25/día con el genérico y 0,22/día con la marca. Con estos datos los autores concluyeron que era factible la intercambiabilidad terapéutica (10).

2º En 1997 **Silpakit y col** llevaron a cabo un ECA doble ciego, cruzado con 18 pacientes epilépticos que estaban tomando la marca y ya estabilizados en condiciones de estado estacionario. En régimen

de hospitalización, sometieron a los pacientes a 4 períodos sucesivos de 3 meses, aleatoriamente asignados, con carbamazepina de marca y 3 tipos distintos de carbamazepina genérico. Los resultados FC mostraron que un genérico no cumplía la BEQ FC, pues el ratio del ABC respecto a la marca fue 1,15 (IC 90%, 0,86-1,36), superando el límite del IC por la derecha. Los resultados clínicos mostraron que 7 de los 18 pacientes tuvieron crisis resistentes al tratamiento (2 con el genérico A, 7 con el genérico B, 3 con el genérico C y 5 con la marca), porque se produjeron dentro del margen terapéutico. En la comparación de las 4 carbamazepinas no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las crisis epilépticas, por lo que las consideraron terapéuticamente equivalentes (11).

3º En los años 90 se suponía que las diferencias de solubilidad de las especialidades de carbamazepina podían provocar diferencias en las variables farmacocinéticas, y que éstas a su vez podrían ocasionar diferencias en el efecto clínico. Para solventar esta duda, en 1998 **Aldenkam y col** llevaron a cabo un ECA cruzado, cegado para los evaluadores, en 12 pacientes epilépticos estabilizados con carbamazepina de marca, a los que, tras 8 días con carbamazepina de marca de liberación retardada y posteriores 7 días de carbamazepina de marca de liberación normal, se les asignó semi-aleatoriamente a 4 secuencias consecutivas de 3 días con la marca y los 3 genéricos. El tamaño de la muestra estuvo perfectamente calculado para el *end point* (tests cognitivos) y también las características en el inicio. Midieron la solubilidad *in vitro*, la BEQ FC *in vivo* y las funciones cognitivas del SNC, dado que los antiepilépticos afectan al funcionamiento de la vida diaria por su impacto en funciones críticas, tales como la capacidad para la atención y aprendizaje en los niños y la memoria en los ancianos. Los tests iban dirigidos hacia dominios cognitivos de velocidad (evaluando posible lentitud mental y motora), memoria a corto plazo y flexibilidad de atención y de decisión mental. Los resultados mostraron diferencias en la solubilidad de las pastillas *in vitro*, disolviéndose por completo en 80 minutos la marca, y en 40 minutos los 3 genéricos. Esto hizo suponer que habría diferencias en la BEQ FC, y sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tres variables (C_{máx}, tC_{máx} y ABC). Los resultados de los tests cognitivos tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los autores no pudieron comprobar su hipótesis de diferencias cognitivas asociadas a diferencias en la BEQ FC motivada por las diferencias en la disolución *in vitro*, y concluyeron que el cambio de marca a genérico no se tradujo en cambios cognitivos (12).

D) FENITOÍNA.

1º En 1986 **Hodges y col** publicaron un ECA cruzado con tres marcas de fenitoína en 19 niños epilépticos (edad media 9,5 años). El tiempo de disolución *in vitro* de las tres fue diferente. El análisis estadístico mediante *t* de Student mostró que la 1ª y 2ª marca produjeron significativamente mayores medias de niveles séricos que la 3ª marca. Los efectos adversos parecieron más frecuentes con los niveles séricos más altos, pero no alcanzaron significación estadística. No encontraron diferencia estadísticamente significativa en las crisis epilépticas: 43 con la primera, 30 con la segunda y 60 con la tercera (13).

2º En 1992 **Soryal y Richens** publicaron un ECA cruzado de BEQ FC con fenitoína sal sódica de marca frente a 5 genéricos de fenitoína sal sódica y 1 fenitoína ácida del fabricante original, en 17 pacientes epilépticos que estaban tomando alguna de esas presentaciones y que habían alcanzado el estado estacionario farmacocinético. Los sometieron a 7 períodos sucesivos de 4 semanas, aleatoriamente asignados, con las 7 presentaciones de fenitoína. El estudio se cegó sólo para los evaluadores y fue abierto para prescriptores y pacientes. El protocolo incluía un cuaderno donde los pacientes anotaron los eventos de crisis epilépticas y otros efectos adversos. Respecto a la C_{máx} y ABC de la fenitoína sódica de marca, la fenitoína ácida de la misma marca traspasó ligeramente el límite de BEQ FC y algo más sensiblemente la fenitoína sódica del genérico nº 5 (que dejó de fabricarse en Gran Bretaña en esas fechas al parecer por problemas de calidad de fabricación), mientras que los

otros tres se mantuvieron dentro de los estándares. Los genéricos nº 4 y 5 cumplían la BEQ FC en el ABC con la marca, pero no entre ellos. Sin embargo, en cuanto a los signos clínicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las crisis epilépticas registradas por los pacientes en sus cuadernos (14).

III. ECA CON FÁRMACOS QUE NO SON DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO PERO QUE NECESITAN AJUSTE DE DOSIFICACIÓN.

A) VALPROICO. En 1997 **Vadney col** compararon la equivalencia terapéutica (crisis epilépticas) en los pacientes epilépticos estabilizados y parcialmente refractarios que estaban viviendo en Centros de Atención Intermedia para personas con retraso mental. Para ello llevaron a cabo un ECA cruzado con ácido valproico de marca frente al genérico en 64 pacientes epilépticos que estaban tomando la marca o el genérico, y ya estabilizados en condiciones de estado estacionario. Sometieron a los pacientes a 2 períodos sucesivos de 4 semanas, aleatoriamente asignados, con la marca y el genérico. El estudio fue abierto porque las cápsulas eran muy distintas en tamaño y forma, pero fue cegado para los evaluadores de los eventos epilépticos y para el personal de laboratorio. Los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en las crisis epilépticas entre marca y genérico (15).

B) FLUFENAZINA. Como consecuencia de las preocupaciones que causaron algunos informes anecdóticos de la efectividad y seguridad de algunos medicamentos para las enfermedades mentales, en 1998 **Vester y col** llevaron a cabo un ECA paralelo y doble ciego en 29 pacientes con esquizofrenia que estaban administrándose flufenazina decanoato de marca más de 3 meses. Mediante la aleatorización se les asignó, en doble ciego, a continuar administrándose la marca o a comenzar a administrarse el genérico. Antes del comienzo, y posteriormente cada 2 semanas a lo largo de los 3 meses de seguimiento, se les midió el cambio en los síntomas positivos y negativos mediante el Positive and Negative Síndrome Scale (PANSS), que tiene 7 ítems, cada uno de los cuales puntúa de 1 (ausencia de síntomas) hasta 7 (mayor grado de presencia de síntomas). Como resultado obtuvieron que la mediana de los cambios en el PANSS fue cero en los dos grupos, por lo que no encontraron diferencias en la eficacia entre ambos productos (16).

C) CLOZAPINA.

1º Financiado por el laboratorio de la marca, en 2001 **Kluznik y col** publicaron un ECA cruzado con 45 pacientes estabilizados con clozapina de marca y diagnosticados de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar con psicosis, o psicosis con trastornos del humor. Sometieron a los pacientes a 2 períodos sucesivos de 8 semanas, aleatoriamente asignados, con clozapina de marca y clozapina genérico. Los resultados mostraron que cinco pacientes experimentaron recaída cuando se les cambió de la marca al genérico. Nueve pacientes empeoraron al acortar el período de recaída completa cuando pasaron de la marca al genérico, y dos cuando pasaron del genérico a la marca. La puntuación de la escala CGI-I (Impresión Clínica Global de Mejora) y de la BPRS (Escala breve de evaluación psiquiátrica) favoreció significativamente más a clozapina de marca, mientras que la BDI (Inventario de Depresión de Beck) favoreció significativamente más a clozapina genérico. El estudio no garantizó el cegamiento. Los autores concluyeron que, hasta nuevos estudios, los clínicos deben vigilar cuidadosamente a los pacientes estables con clozapina de marca cuando se les cambie a genérico (17).

2º Financiado indirectamente por el laboratorio del genérico, en 2010 **Olukoba y col** llevaron a cabo en 2010 un ECA con 40 pacientes estabilizados con clozapina de marca y diagnosticados de esquizofrenia. Aleatoriamente se cambió a la mitad de ellos (fueron 17 sujetos) a clozapina genérico (simple ciego para los pacientes) y el resto permaneció con la marca. Durante un seguimiento de 6 meses, a ambos grupos se les evaluaron las constantes físicas clínicas

(IMC, masa y cintura), los resultados en la Escala de Evaluación Global (GAS, que cuanto mayor puntuación, mejor es el resultado para el paciente) y los resultados en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS, que cuanto mayor puntuación, peor es el resultado para el paciente). Los resultados mostraron que en el grupo de clozapina genérico no hubo cambios significativos respecto a la situación de inicio, excepto un incremento estadísticamente significativo en la GAS (mejor resultado para el paciente). En el grupo de clozapina de marca no hubo cambios significativos respecto a la situación de inicio, excepto una disminución estadísticamente significativa en la BPRS (mejor resultado para el paciente). Aunque este ECA tiene más calidad de evidencia que el de Kluznick por los 6 meses de seguimiento, los autores señalan las limitaciones del tamaño y del tiempo, lo que no les impide concluir que su estudio mostró BEQ FC y equivalencia terapéutica (18).

IV. ECA CON FÁRMACOS QUE NO SON DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO Y QUE NO NECESITAN AJUSTE DE DOSIS.

A) SALBUTAMOL. Tras un período de aclimatación de 2 semanas con el Ventolín® habitual con el que estaban siendo tratados, en 1997 **Williamson y col** sometieron a 29 pacientes asmáticos a 3 períodos sucesivos de 2 semanas, aleatoriamente asignados, con Ventolín abierto, Ventolín cegado y Salbutamol genérico inhalador cegado. Las tres presentaciones facilitaron el estudio porque eran inhaladores de dosis fija en cada pulsación. Los pacientes se entrenaron con el medidor de Wright para medirse y anotar el pico máximo de flujo espiratorio (PFR) antes y 20 minutos después del medicamento, tanto al levantarse como por la noche. También midieron los valores del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (VEF₁) antes y después de la administración del fármaco. Los autores calcularon con los 3 fármacos la mejora entre el antes y el después como “reversibilidad” = (flujo después – flujo antes) / (flujo después). Como resultado no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las 3 presentaciones en la reversibilidad del PFR, reversibilidad de (VEF₁) y número de dosis por día. (19).

B) TRIAMTERENO - HIDROCLOROTIAZIDA. En 1989 **Sharoky y col** terminaron un ECA cruzado que evaluaba la eficacia clínica, seguridad y biodisponibilidad de la marca original de triamtereno-HCTZ frente a su genérico, en 30 pacientes con hipertensión que estaban tomando la marca. Todos los pacientes se sometieron a 2 períodos sucesivos de 3 semanas, aleatoriamente asignados, con la marca y el genérico cegados. Se les midió la presión sanguínea en todo el período de estudio, y se les tomó sangre para medir en el suero los electrolitos y el triamtereno. La HCTZ se midió en la orina de 24 horas. Como resultado no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presión sanguínea diastólica en posición supina y de pie ni en las concentraciones séricas medias de potasio, cloruro, glucosa, creatinina y ácido úrico. Midieron también su BEQ FC en plasma y no encontraron diferencias significativas en las medias de C_{máx}, tC_{máx} y ABC entre marca y genérico. Tampoco hubo diferencias en las medias de excreción, tasa máxima de excreción y tiempo hasta la tasa máxima de excreción de HCTZ (20).

C) ATENOLOL.

1º El atenolol de marca es una mezcla racémica de dos isómeros ópticos, S(+) y R(-). Pero en este caso tal diferencia afecta a la unión con receptores, de modo que la forma S(+) es la activa, mientras que la R(-) tiene muy poca actividad. Y así cabría dudar de la equivalencia terapéutica de dos racémicos de atenolol, porque los procedimientos industriales de química farmacéutica pueden producir ligeras diferencias en la proporción del isómero S(+) de la marca frente a una copia, y a pesar de tener BEQ FC ambos racémicos, podrían no ser equivalentes terapéuticos sus respectivos isómeros S(+). En 1995 **Sarkar y col** llevaron a cabo un ECA

cruzado con 31 sujetos sanos que se sometieron a 2 períodos sucesivos, aleatoriamente asignados, de 1 día (con una semana de lavado entre ambos) con atenolol de marca y atenolol copia. Como resultado no encontraron diferencia estadísticamente significativa en las variables farmacodinámicas (presión sistólica, diastólica y ritmo cardíaco), ni en las farmacocinéticas para la BEQ (C_{máx}, tC_{máx} y ABC) (21).

2º En el mismo año 1995 **Chiang y col** hicieron un ECA cruzado en 31 sujetos sanos que se sometieron a 2 períodos sucesivos, aleatoriamente asignados, de 4 semanas (con dos semanas de lavado entre ambos) con atenolol de marca y atenolol copia. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre marca y genérico en la reducción de la presión sanguínea, ni tampoco diferencias en los efectos adversos. De este ensayo sólo hemos podido disponer del abstract (22).

D) AMLODIPINO.

1º Cuando el principio activo de la marca está esterificado con un ácido y el principio activo del genérico se esterifica con otro ácido, cabrían dudas sobre si la eficacia y seguridad podrían verse afectadas. Y para despejar este tipo de dudas, en 2007 **Kim y col** realizaron un ECA paralelo y doble ciego en 189 pacientes con hipertensión leve a moderada, que se sometieron a un período de lavado de 2 semanas, después del cual se les aleatorizó al grupo de amlodipino besilato (marca) o al grupo de amlodipino camsilato (genérico), con 8 semanas de seguimiento. El diseño fue de no inferioridad para la presión arterial diastólica y de comparabilidad para la sistólica y para los efectos adversos, con medidas de los datos al comienzo, al finalizar la semana 4 y la 8. El resultado concluyó que el genérico fue no inferior a la marca en la reducción de la presión sanguínea, y que no encontraron diferencias en la tolerabilidad (datos de laboratorio y signos clínicos) (23).

2º Con un diseño similar, **Hong y col** en 2006 llegaron a similares resultados al comparar amlodipino besilato (marca) con el amlodipino orotato (24), e igualmente **Kim y col** obtuvieron en 2008 los mismos resultados al comparar la mezcla racémica (S-)+(R+) de amlodipino besilato frente a la mitad de dosis del isómero (S-) de amlodipino nicotinato, siendo el isómero (S-) 1000 veces más activo que el isómero (R+) (25).

D) **SIMVASTATINA.** La medición de la concentración plasmática de simvastatina generaba dudas de ser un indicador fiable de la BEQ, porque se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso (fuerte retención en el hígado) liberándose muy poco a circulación sistémica. La concentración plasmática máxima del metabolito activo se alcanza 1-2 horas después de la administración. Para aclarar la cuestión, **Wiwanitkit y col** en 2002 hicieron un ECA doble ciego, cruzado, en 33 pacientes con col-LDL > 160 mg/dl, sometidos a 2 períodos sucesivos de 8 semanas, aleatoriamente asignados, con simvastatina de marca y genérico. Los resultados de este estudio mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio de col-LDL entre ambos fármacos tanto a las 8 como a las 16 semanas. No se detectaron diferencias en los efectos adversos relativos a síntomas y enzimas hepáticas (26).

E) **OMEPRAZOL.** En 2006 **Shimatani y col** finalizaron un estudio (farmacodinámico) comparativo del pH gástrico tras la administración de 10 mg de omeprazol durante 7 días en 7 sujetos sanos. Compararon omeprazol de marca y tres genéricos de omeprazol en un diseño abierto y cruzado, instaurando desde la nariz un electrodo de 10 cm en el tracto superior del estómago, de modo que pudiera registrarse el pH en continuo. Los resultados de la variable principal, mediana y rango en los 7 días del pH intragástrico, fueron: placebo 1,7 (1,6-2,4); marca 2,4 (2,1-3,3); genérico A 2,5 (2,1-3,3); genérico B 2,5 (2,3-3,2) y genérico C 2,7 (1,7-4,7), y aunque la marca presenta la mediana con peor resultado, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre todos los fármacos de omeprazol. Los autores señalaron: 1) Que había variabilidad interindividual; ahora bien, ésta no era una variable buscada ni tampoco era factible buscarla cuando estaba comparando medianas,

pues asumían que no era una distribución normal. 2) Que hubo diferencias en el % de tiempo con pH superior a 4, pues la mediana en el primer genérico era menor que en la marca (con un rango interindividual más amplio), en el segundo era mayor que en la marca (con rango también más amplio) y en el tercero bastante similar (con un rango también algo más amplio). 3) Que durante la noche encontraron una diferencia significativa a favor de la marca y uno de los genéricos respecto al placebo; al igual que no encontraron diferencia significativa entre los otros dos genéricos y el placebo, a pesar de que las medianas de los dos genéricos fueron superiores a placebo (27).

La intención de los autores era buena porque buscaban diferencias, como se deduce de la utilización de la dosificación de 10 mg, porque hay más pendiente que con la dosis de 20 mg (con la que es mucho más difícil encontrar diferencias), sin embargo con una muestra de 7 pacientes, el no encontrar diferencias (como sucedió con el pH nocturno entre dos genéricos y placebo) no puede interpretarse como que no hay diferencias. Una segunda consideración es que los comprimidos gastroresistentes (como el omeprazol) se absorben un poco menos con comidas que en ayunas (según los estudios, el omeprazol oscila entre el 0 y el 20% de menor absorción con las comidas). Por esta razón en España a los fármacos con cubierta gastroresistente se les obliga a superar dos pruebas de BEQ FC, una en ayunas y otra tras una comida grasa, porque esta segunda es la más desfavorable. En el estudio de Shimatani no ofrecieron datos en ayunas, lo cual hubiera sido conveniente para conocer la situación en ayunas. Sumado a estas limitaciones, los autores señalaron que estos resultados no debían interpretarse como una traducción en resultados terapéuticos.

V. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS.

A) **MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES.** En 2008 **Kesselheim y col** publicaron una revisión sistemática y metaanálisis de 47 artículos (38 de los cuales eran ECA), sobre 9 subgrupos terapéuticos del Grupo C (medicamentos para enfermedades CV), en los que se compara la evidencia clínica de los medicamentos de marca frente a sus genéricos. Los resultados mostraron equivalencia clínica en: a) 7 de 7 ECA de betabloqueantes; b) 10 de 11 ECA de diuréticos; c) 5 de 7 ECA de calcio-antagonistas; d) 3 de 3 ECA de antiagregantes plaquetarios; e) 2 de 2 ECA de estatinas; f) 1 de 1 ECA de IECA, g) 1 de 1 de alfa-bloqueantes; h) 1 de 1 ECA de antiarrítmicos; e i) 5 de 5 de warfarina. La segunda parte de esta revisión encontró que entre 43 editoriales, 23 (53% del total) expresaron visiones negativas sobre la sustitución con genéricos. Los autores concluyeron que la evidencia no apoya la idea de que los medicamentos de marca utilizados en las enfermedades CV son superiores a los genéricos, a pesar de lo cual paradójicamente un considerable número de editoriales seguían aconsejando en contra de la intercambiabilidad de los genéricos (28).

B) **MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS.** La sustitución automática de medicamentos antiepilépticos de marca a genérico ha estado vinculada a informes anecdóticos de pérdida de control en los ataques. Y para aclararlo, **Kesselheim y col** llevaron a cabo en 2010 una revisión sistemática con 9 ECA y 7 estudios observacionales (EO) comparando eventos epilépticos con marcas frente a genéricos. Un metaanálisis que incluyó 7 ECA (n=204) no mostró diferencias en la posibilidad de crisis no controladas entre pacientes con fenitoína, carbamazepina y valproato frente a sus genéricos, OR: 1,1 (IC 95%, 0,1-1,2). En cambio, los EO identificaron una tendencia hacia la utilización de medicamentos y servicios médicos, cuyos autores originarios habían asociado a pérdidas de control en los ataques, aunque se trata de estudios observacionales retrospectivos, y por tanto limitados por factores de confusión no medidos (29).

C) **CLOZAPINA.** Financiado por el laboratorio del genérico, **Bobo y col** en 2010 publicaron una revisión de la literatura sobre signos clínicos y resultados en pacientes esquizofrénicos o

esquizoafectivos con clozapina de marca frente a clozapina genérico, clasificando la información, según la procedencia, en cuatro grados de evidencia, de mayor calidad a menor: a) ECA; b) EO prospectivos sin grupo control; c) EO retrospectivos de registros en bases de datos; y d) descripción de casos.

a) Un ECA cruzado, de **Kluznik y col**, con 45 pacientes, que hemos detallado más arriba, con un período de 8 semanas la marca y otro similar con el genérico, hubo empeoramiento en 14 pacientes con genérico y 2 pacientes con marca. Ahora bien, por ser posterior a esta revisión, los autores no pudieron incluir el ECA de Olukoba, con 40 pacientes y 6 meses de seguimiento, que mostró que clozapina de marca y genérico tuvieron BEQ FC farmacocinética y similares resultados clínicos.

b) Seis de siete EO prospectivos sin grupo control informaron que no hubo empeoramiento de síntomas con el cambio de marca a genérico, y en uno se detalló que la mitad cambió ligeramente a mejoría y la otra mitad ligeramente a empeoramiento, concluyendo que no hubo empeoramiento general.

c) Tres EO retrospectivos de registros en bases de datos informaron que no hubo empeoramiento de síntomas ni efectos adversos.

d) Siete informes de 1 caso cada uno describieron empeoramiento de los síntomas al cambiar de la marca al genérico, y una mejora paulatina al regresar a la marca tras 3 semanas (30).

D) MEDICAMENTOS PSICOACTIVOS. Con el patrocinio de GSK, **Borgheni** publicó en 2003 una revisión narrativa de resultados clínicos de medicamentos psicoactivos de marca frente a genéricos, concretamente con fenitoína, carbamazepina, valproato y clozapina. Los ECA que cita el autor están reseñados en nuestra revisión individualmente y/o en el metaanálisis de Kesselheim, y los que le faltan también. Esta revisión narrativa tenía algunos sesgos que rebajaban su calidad e incurrió en un error de redacción, que fue asimilar la BEQ FC *in vitro* con la uniformidad de contenido de lotes de fabricación (31). Las preguntas planteadas están más ampliamente contestadas con los estudios que hemos venido a traer en nuestra revisión.

VI. ESTUDIOS OBSERVACIONALES RETROSPECTIVOS SOBRE REGISTROS EN BASES DE DATOS POBLACIONALES.

A) CON EMPAREJAMIENTO A UN CONTROL DE LOS MISMOS REGISTROS.

1º Financiado por Sistema Sanitario Neerlandés, **Van Vilk y col** llevaron a cabo en 2006 un estudio retrospectivo sobre registros en la base de datos PHARMO de hospitales neerlandeses que cubren 950.000 sujetos, en los que seleccionaron una cohorte que inició tratamiento con fármacos antihipertensivos entre enero de 1999 y diciembre de 2002. En esa cohorte hubo 463 registros de pacientes cambiados a genérico, los cuales fueron emparejados con 595 registros de pacientes que no cambiaron a genérico, que sirvieron de control. Considerando como cumplidor a los que, por las dispensaciones, tomaban más del 80% de las dosis prescritas, los autores encontraron menos incumplidores en el grupo cambiado a genérico (13,6%) que en el de marca (18,7%). No hubo ninguna discontinuación de la medicación en los cambiados a genérico. Tampoco encontraron diferencias en la incidencia de hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular en los 6 meses en los se hizo el seguimiento de esta variable (32).

2º **Sicras Maynar y Navarro Artieda** hicieron en 2010 un estudio retrospectivo sobre registros en la base de datos de prestación pública de farmacia de Cataluña, en el que hubo 620 registros de hipertensos que habían tomado amlodipino de marca 1 año y que se les cambió a genérico/s, manteniéndose 1 año a partir de entonces, y de forma similar extrajeron 632 registros de hipercolesterolémicos con simvastatina. Simultáneamente extrajeron 373 registros de pacientes de similares características, que sirvieron de control, porque se habían mantenido con amlodipino o simvastatina de

marca. El cumplimiento descendió en todos los grupos al paso del tiempo, si bien a lo largo de un año descendió un poco más el porcentaje de cumplidores en el grupo de genéricos que en el de marca: 65,8% con amlodipino de marca frente a 61,3% con amlodipino genérico, y 62,8% con simvastatina de marca frente a 58,4% con simvastatina genérico. Considerando como cumplidor a los que, por las dispensaciones, tomaban más del 80% de las dosis prescritas, los autores comentaron las limitaciones intrínsecas de este tipo de estudios, a las que añadieron otros factores de confusión, como que los pacientes podían haber recibido más de un genérico por la/s oficina/s de farmacia (33).

B) SIN EMPAREJAMIENTO A UN CONTROL.

1º Financiado por GSK, **Anderman y col** publicaron en 2007 un estudio retrospectivo sobre registros en la base de datos de prestación pública de farmacia de Ontario, desde enero de 2002 a marzo de 2006, en el que extrajeron los registros de los pacientes que estaban tomando antiepilépticos genéricos de lamotrigina, clobazam, ácido valproico, y otros dos tipos de medicamentos como estatinas e ISRS, para contrastarlos con los anteriores. En régimen de politerapia estaban el 70,2% de los pacientes de lamotrigina, el 90,8% de clobazam, el 59,4% de valproico, el 96,4% de estatinas y el 20,2% de ISRS. Durante ese período, la base de datos registró el cambio desde el genérico a la marca en un 12,9% de lamotrigina, 20% de clobazam, 20% de ácido valproico, 1,5% de estatinas, y 1,9% de ISRS. Los autores destacaron que el porcentaje de cambios de genérico a marca de estos tres medicamentos antiepilépticos era mucho mayor que las estatinas y los ISRS. Sin embargo, con este diseño no pueden extraerse conclusiones sobre la causalidad pues está afectado por varios factores de confusión, destacando en este caso que: a) no midieron los resultados en salud y no pudieron saber si el cambio fue motivado por empeoramiento en el control de crisis epilépticas; b) no pudieron garantizar que el cambio hubiera sido impulsado voluntaria o involuntariamente por las actitudes del médico y/o paciente respecto a los antiepilépticos genéricos en lugar de a diferencias clínicas significativas; c) la polimedicación hacía sospechar que los pacientes podían estar tomando medicamentos antiepilépticos para enfermedades distintas a la epilepsia (34).

2º Financiado también por GSK, **LeLorier y col** hicieron en 2008 un estudio similar el de Anderman pero con los registros de la base de datos de prestación pública de farmacia de Quebec, cuyos resultados fueron similares a los del anterior. Los autores concluyeron que el cambio desde el genérico a la marca estaba asociado con resultados de salud adversos. Sin embargo, no exploraron el motivo del aumento de las consultas externas, pues sólo registraron el número real de las visitas. Muchos de los diagnósticos asociados con las visitas incluidas en este análisis fueron las morbilidades psiquiátricas y podrían no tener ninguna relación con la actividad convulsiva (35).

3º Financiado por Janssen, **Dunh y col** realizaron en 2009 un estudio similar al de Anderman y LeLorier con los registros de la base de datos de prestación pública de farmacia de Quebec, abordando el topiramato como análisis principal y otros fármacos no antiepilépticos para ver el contraste. En este caso analizaron en los registros los cambios de marca a genérico y posterior vuelta a la marca, así como los registros asociados al cambio de genérico a uno o más genéricos del mismo medicamento. Los autores encontraron una asociación con más hospitalizaciones al cambiar de marca a genérico, así como de genérico a otro genérico, si bien el estudio tenía las mismas limitaciones citadas en los dos estudios precedentes (36).

VII. DESCRIPCIÓN DE CASOS.

1º En 1996 **Crawford y col** publicaron casos remitidos por médicos generales de la Región Sanitaria de Yorkshire. Los autores escribieron a los médicos, contactaron con 556, contestaron 155, de los cuales 57 quisieron colaborar, aunque por motivos presupuestarios seleccionaron a los 40 primeros en contestar. Éstos enviaron un cuestionario con reembolso pagado a sus pacientes

epilépticos para que contestaran si creían haber tenido más problemas cuando se les cambió la medicación antiepiléptica, y lo enviaron relleno 1.343 pacientes. Un equipo estudió las respuestas y las clasificó en problemas validados, no probados, con seguimiento incompleto y sin problemas. De los 1343 pacientes, 257 (18,7%) dijeron que habían tenido problemas con el cambio de medicación, de los cuales fueron validados 27 casos; es decir el 2%. Analizando estos 27, hubo 18 asociados con cambio de marca a genérico, 3 de genérico a marca y 6 de uno a otro genérico. Los autores narran las limitaciones que tiene la descripción de casos, pues la calidad de la evidencia es muy baja, dado que es muy difícil o imposible discriminar si la causa es por la historia natural de la enfermedad, por la dificultad de ajustar la medicación antiepiléptica o por el cambio de marca a genérico (37). Para alcanzar validez, los autores hubieran tenido que determinar cuántos pacientes sin intercambio sufrieron efectos adversos o convulsiones y tenerlo en cuenta para corregir los casos debido a la historia natural de la enfermedad. Además, el simple hecho del intercambio tiene un efecto psicológico, por lo que el estudio debería someter al grupo control a un intercambio ficticio para cuantificar el efecto placebo del intercambio sobre los efectos adversos y la aparición de crisis epilépticas (3). El estudio, no obstante, es valorable en su medida y los autores concluyeron que sería necesaria más evidencia clínica.

2º Financiado por GSK, **Berg y col** publicaron en 2008 casos remitidos por neurólogos. Los autores diseñaron una encuesta que enviaron a 150 neurólogos solicitándoles casos en los que el cambio de un antiepiléptico de marca a genérico se hubiera asociado a inesperados ataques epilépticos. Contestaron 75 especialistas, de los que seleccionaron 50 casos: 15 con fenitoína, 14 con ácido valproico, 7 con carbamazepina, 8 con gabapentina y 8 con zinosamida. En 26 casos se contaba con los niveles de fármaco en sangre antes y después del cambio, de los cuales 21 tenían niveles más bajos con el genérico que con la marca en el momento de la crisis epiléptica. Dieron cuenta de que en 39 casos la pérdida del control sobre los ataques tuvo un impacto negativo en la calidad de vida, en 30 con pérdida del permiso de conducir y en 9 pérdidas de día de trabajo o de colegio. Los autores narraron las limitaciones que tiene la descripción de casos, pues la calidad de la evidencia es muy baja, dado que es muy difícil o imposible discriminar si la causa es por la historia natural de la enfermedad, por la dificultad de ajustar la medicación antiepiléptica o por el cambio de marca a genérico, a pesar de lo cual concluyeron que sería necesaria más evidencia clínica (38).

3º En 2009 **Torres y col** publicaron la descripción de 20 casos de pacientes que comunican en una unidad del dolor una pérdida de analgesia asociada a la sustitución en las farmacias de fentanilo transdérmico de marca a genérico. A pesar de los muchos factores de confusión y otras limitaciones que tiene la descripción de casos, los autores solicitaban que las sustituciones de fentanilo transdérmico la haga el médico que sigue al paciente (39).

VIII. ENCUESTAS A MÉDICOS Y USUARIOS.

1º En 2008 **Berg y col** hicieron una encuesta para conocer las "percepciones" acerca de la sustitución de los antiepilépticos de marca por los genéricos de 550 pacientes epilépticos y 660 médicos que manejaban la medicación en la epilepsia. Los resultados mostraron que el 88% de los médicos estaban preocupados por el incremento de crisis epilépticas inesperadas cuando se cambia la marca por el genérico. El 66% de los médicos y el 34% de los pacientes vinculaban las crisis inesperadas con el cambio a genérico. Los autores señalaron que la encuesta no se había diseñado para determinar si había riesgos reales por la sustitución, y que la FDA seguía insistiendo en que no había ninguna evidencia creíble de que los genéricos no fueran completamente equivalentes a la marca, pero sí mostraba que las actitudes de una gran parte de los pacientes epilépticos y médicos que prescribían los antiepilépticos diferían de la sólida posición de la FDA. Y, dadas las limitaciones de este tipo de encuestas, no sólo por la muestra (a pesar de que fue bastante amplia), sino porque algunas preguntas (aunque muy pocas) tenían

una propensión a contestar contra el genérico, los autores recomendaron más estudios experimentales y no sólo los de la BEQ FC (40).

2º En 2004 **Wilner** envió una carta a 6.420 neurólogos preguntándoles si asociaban casos de crisis epilépticas inesperadas con el cambio a genérico y respondieron 288. De éstos, 196 contestaron que sí lo habían asociado y 93 que no (41).

3º En el estudio retrospectivo de **Sicras Maynar y Navarro Artieda** realizaron una interesante encuesta entre pacientes que participaron encontrando que el 79,8% aceptaron la sustitución de la marca por el genérico, un 55,3% recibió información adecuada y a un 61,5% les generaban confusión los diferentes productos y un 18,2% manifestaban que incumplían el tratamiento. Otra encuesta a 201 médicos mostró que un 59,2% estimaba que la eficacia del genérico es igual a la marca y un 69,6% que la seguridad del genérico es igual a la marca (33).

4º La Psicología ha investigado en extenso uno de los sesgos evolutivos de la mente humana que le lleva a no detectar la contradicción entre lo lógico y lo psicológico del comportamiento propio. Para medir esa distancia, **Williamson y col** añadieron un cuestionario en el ECA del Ventolín. Antes del ensayo los 29 pacientes asmáticos habían estado en tratamiento con Ventolín inhalador®, al que llamaron Mi-Ventolín, justo con el que se habían estado tratando en el período de aclimatación antes de la aleatorización. Después de la aleatorización, estos pacientes se sometieron a una secuencia de otros tres medicamentos: Ventolín abierto, Ventolín cegado y Salbutamol inhalador genérico cegado. Al preguntarles al final de la secuencia de Ventolín abierto si en su opinión el administrado era peor, igual o mejor que Mi-Ventolín, el 7% respondió que era peor, el 10% que era mejor y el 83% que era igual. Tras la secuencia del Ventolín cegado respondieron: 17% peor, 10% mejor y 72% igual, y en la de Salbutamol inhalador genérico cegado respondieron: 21% peor, 24% mejor y 55% igual. A pesar de que los resultados en los signos vitales habían sido similares, parece que hubo una disociación entre lo lógico y lo psicológico, que probablemente estaba en la base de la dificultad para aceptar este genérico de salbutamol inhalado en Escocia (19).

5º Otra prueba en este sentido la ofrece el ECA n=1 con warfarina de **Pereira y col**, en el que no encontraron diferencias inter ni intrapaciente en el INR. Los pacientes respondieron en 3 momentos a una encuesta de percepción y actitudes en relación a los genéricos: en el inicio, justo al comienzo del último período y al final. La encuesta constaba de 10 preguntas con una escala de Likert que va desde el 0 (fuertemente en desacuerdo) hasta 7 (fuertemente de acuerdo). A la pregunta "Pienso que la warfarina marca podría ser más efectiva que el genérico", contestaron en promedio con un 4,2 en el inicio y subió hasta 5,4 en el final. Formulada la misma pregunta sobre la seguridad, contestaron 4,7 en el inicio y 5,8 en el final, evidenciándose mejoría de actitud ante el genérico después de utilizarlo y haberse mantenido su eficacia en el INR. Sin embargo, a pesar de mantener la eficacia, lo que haría esperar una puntuación de 7 (lo lógico), los pacientes mostraron un sesgo psicológico y no le otorgaron la puntuación 7 acorde con el resultado clínico obtenido (9).

IX. DISCUSIÓN.

No hay estudios de resultados en salud (muertes, infartos, ictus, etc.) que comparen marcas frente a genéricos, aunque sí hay con otras variables clínicas. Los ECA proporcionan la mayor calidad de evidencia y, salvo el de Kluznik (2001) con clozapina, que no fue confirmado por el de Oluboka (2010), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas entre marcas y genéricos. Nuestra revisión ha buscado los ECA entre toda la literatura publicada y creemos haber reseñado la mayoría, justo la que contiene a todos los prototipos de problemas contestados a día de hoy. Hemos revisado los abstracts de los restantes, pero no los hemos reseñado por ser redundantes con lo anterior. Muchos ECA fueron cruzados (lo cual aumenta la potencia) y se hicieron con dosis repetidas sobre pacientes, aunque unos pocos fueron sobre sujetos

sanos y alguno con una sola dosis, generalmente porque convenía para resolver una determinada duda. El pequeño tamaño de muestra y el poco tiempo de seguimiento de algunos ECA ha supuesto una limitación porque es más fácil no encontrar diferencias en esos casos, y han sido los dos metaanálisis de Kesselheim y col los que han venido a paliar en parte esa duda. Habiendo ECA, los estudios observacionales pasan a segundo plano porque están afectados por múltiples factores de confusión, a pesar de lo cual hemos reseñado los prototipos de estudios observacionales retrospectivos sobre registros de bases de datos, con y sin emparejamiento. Y la descripción de casos la consideramos muy útil para situaciones particulares y para generar hipótesis, pero no para extraer leyes

generales. En este sentido, **Pereira y col** (9) nos muestran cómo descontar el efecto psicológico y el efecto placebo mediante un ECA $n=1$, es decir, con un único paciente al que, mediante un diseño doble ciego, se le somete al menos a tres secuencias consecutivas y cegadas de marca seguida de genérico o de genérico seguido de marca. Las encuestas buscan percepciones, actitudes, creencias y opiniones de un sector de pacientes y de médicos, y, si bien pueden disentir del estado de la ciencia del momento, nos muestran lo que preocupa a los afectados y nos apuntan a las parcelas de mejora, ya sea información y formación, cuando sean éstas la que se resientan, ya sean modificaciones en la gestión del actual paradigma científico de los genéricos, cuando sean éstas las convenientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Pearce GA, McLachlan AS, Ramzan I. Bioequivalence: how, why, and what does it really mean? *J Pharm Pract Res* 2004; 34: 195-200
- 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]
- 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
- García-Arieta A, Blázquez-Pérez A. Intercambiabilidad entre equivalentes terapéuticos de lamotrigina [carta]. *Rev Neurol* 2011;52:319-20
- Kasner 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
- Benson ST, Vance-Byran K. In favor of Coumadin over generic warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1998; 55(7):727-9
- 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
- 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
- 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
- Oles KS et al. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992;42(6):1147-53
- Silpakit O et al. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997;31(5):548-52
- Aldenkamp AP et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(2):185-92
- Hodges S et al. Bio-availability and dissolution of three phenytoin preparations for children. *Dev Med Child Neurol* 1986;28(6):708-12
- Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(8):688-91
- 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
- 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
- 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.
- 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
- Williamson SJ et al. Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomised double-blind study. *Postgrad Med J* 1997;73(857):156-8
- 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
- Sarkar MA et al. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Comparisons to Evaluate Bioequivalence of Atenolol. *Clinical Research and Regulatory Affairs* 1995;12(1):47-62
- Chiang HT et al. A comparison of antihypertensive effects between two formulations of atenolol: tenolol and tenormin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995;55(5):366-70 (Abstract)
- 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
- 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
- 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
- Wiwanititk 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Borgheni G. The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs. *Clin Ther* 2003 Jun;25(6):1578-92
- Van Wijk BL et al. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2006;40(1):15-20
- 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
- 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
- LeLorier J et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2179-86
- Duh MS et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009 Jun 16;72(24):2122-9
- Crawford P et al. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*. 1996;5(1):1-5.
- Berg MJ et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008;71(7):525-30
- Torres LM et al. Efectos de la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(1):21-28
- Berg MJ et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. *Epilepsy Behav* 2008;13(4):693-9
- Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):995-8



Oficina de Evaluación de Medicamentos

Servicio Extremeño de Salud

Programa de la Consejería de Sanidad y Dependencia

oficinamedicamento@ses.juntaextremadura.net

Director: Galo Agustín Sánchez Robles.
Avda. San Pedro de Alcántara, 3; 10001 Cáceres
Tfno: 927 256 222 (centralita)
<http://evalmedicamento.blogspot.com>

Ponente: Juan José Torres Vázquez. Comité de Redacción: Antonio Montaña Barrientos, Enrique Gavilán Moral, María Josefa Baquero Barroso, Antonio Álvarez-Cienfuegos, Elena Candela Marroquín, María del Carmen Gómez Santana, Pedro Luis Rubio Núñez, Carlos Rubio Villegas y Galo Agustín Sánchez Robles. Diseño e impresión: Imprenta GRADEX, S.A.L. - Cáceres