

Rev. Soc. Esp. Dolor
6: 397-403; 2007

Irrupción de los genéricos en el campo de los opioides potentes de liberación retardada

Tradicionalmente, los medicamentos genéricos han planteado una serie de conflictos en ámbitos económicos, políticos y sanitarios. Por un lado, los propietarios de la molécula innovadora protegen su patente en aras de conseguir la recuperación de sus inversiones en Investigación y Desarrollo (I+D) y sus legítimos beneficios que les permitirán invertir en nuevos proyectos. Por el contrario, otras compañías farmacéuticas fabricantes de genéricos, junto con grupos de consumidores, parte de algunos colectivos sanitarios y las administraciones públicas aducen que los beneficios obtenidos durante el periodo de protección de patente es suficiente y postulan el empleo de especialidades farmacéuticas publicitarias (EFG) más económicas que ayuden a sufragar los cada día más elevados costes sanitarios. De hecho, tanto los detractores como defensores de la “política de genéricos” pueden suscribir que las EFG se han introducido progresivamente en los países de nuestro entorno como parte de políticas dirigidas a la contención del gasto sanitario. Entrar en esta discusión se sale de los objetivos de esta editorial por lo que nos centraremos en algunos aspectos técnicos y su aplicación a la clínica.

En España, la primera definición de EFG, conocidas popularmente como “genéricos”, se encuentra en la Ley 25/1990 (Artículo 8.6 bis). El último día de 1996 se publicó una modificación de la Ley del Medicamento española introduciendo las llamadas EFG y exactamente un año después se publicó otra modificación de la Ley del Medicamento contemplando el sistema de precios de referencia (Cuenca, 2005). La Directiva 2004/27/CE y la Ley 29/2006 del Medicamento vigente, definen el Medicamento Genérico y recientemente, se ha publicado la ORDEN SCO/3997/2006, de 28 de diciembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia y por la que se regulan determinados aspectos para la aplicación de lo dispuesto por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Con la reciente introducción de nuevos genéricos de opioides potentes de liberación retardada, en concreto fentanilo de liberación retardada, se nos ha planteado realizar esta editorial sobre las posibles repercusiones clínicas de su empleo en terapéutica.

En este sentido, se plantea una primera reflexión sobre el concepto

administrativo de estas EFG. La Directiva 2004/27/CE y la Ley 29/2006 del Medicamento vigente, definen el 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 (...). Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia (...)». En esta línea hemos de resaltar que las diferentes EFG transdérmicas no tienen “igual composición cualitativa y cuantitativa” tal y como se recogen en las correspondientes fichas técnicas archivadas en la Agencia Española del Medicamento. Además, solo podrán considerarse la misma forma farmacéutica a las formas orales. Obviamente este no es el caso de las formas transdérmicas. Este aspecto, no deja de ser chocante, por lo menos, con la letra de la ley. De hecho, otras Administraciones, como la Agencia Francesa del Medicamento considera que si bien la cantidad liberada por unidad de tiempo es idéntica para medicamentos de distintos fabricantes, en algunos existen diferencias en la composición cuantitativa de principio activo, por lo que en estos casos, interpreta que no se cumple la definición de genérico no existiendo por lo tanto posibilidad de intercambio en la farmacia.

Desde un punto de vista técnico, los requerimientos de una nueva EFG incluyen la demostración de su bioequivalencia con el medicamento original o innovador, del cual el genérico es una “copia”. Además, se apoya la solicitud de aprobación en una documentación bibliográfica de seguridad y eficacia que procede del programa preclínico y clínico del medicamento original o innovador. Asimismo, los genéricos tienen que ser copias de medicamentos originales suficientemente conocidos por un periodo continuado de más de 10 años de uso clínico. Por consiguiente el promotor de una nueva EFG realiza dos trabajos técnicos fundamentales: Demostración de La "bioequivalencia" del genérico frente al medicamento original y calidad técnica, como garantías de que producirá respuestas clínicas y terapéuticas equivalentes (Mateos, 2002; Cuenca, 2005), siendo el resto, eficacia y seguridad, fundamentalmente trabajo bibliográfico apoyado en el medicamento original.

En algunas zonas existe un debate sobre una supuesta calidad técnica diferencial entre los medicamentos genéricos y los medicamentos originales. Es necesario considerar que las autoridades reguladoras, habitualmente muy estrictas en la protección de la salud, fijan exigencias de calidad en el registro sanitario que, en principio, no deben hacer distinción entre productos innovadores y EFG. Sin embargo, algunos profesionales presentan dudas relacionadas con la calidad de las EFG, o en la existencia de diferencias en los excipientes o impurezas en algunos de los productos genéricos. En este sentido existen ejemplos de genéricos cuyo desarrollo tecnológico no ha sido el adecuado, presentando impurezas que pueden afectar a la calidad del preparado (Cuenca y Zaragoza, 1992). Sin embargo, a nuestro entender, estas irregularidades son más excepciones que norma y muchas de ellas se han presentado con productos genéricos desarrollados fuera del marco de influencia de la FDA y de la Agencia Europea del Medicamento. Como se señala oficialmente por nuestra Agencia del Medicamento, es posible que el perfil de impurezas de distintos productos sea distinto, pero en todo caso las impurezas

existentes deben tener unos datos de seguridad conocidos y nunca deben sobrepasar los límites internacionalmente establecidos para ellas (Alvarez, 2005; Cuenca, 2005).

Pese a ello, las dudas existen ya que, tal y como señalan dos de cada tres de nuestros médicos encuestados por “Sigma Dos” (2003), reconocen a las EFG “como medicamentos diferenciados, unos mejores que otros, con la imagen de marca del laboratorio que los produce”. A nuestro entender, en esta opinión, que sigue siendo sostenida por algunos clínicos, puede contribuir la confusión que supone la presencia de múltiples EFG de un mismo principio activo. Este hecho es más manifiesto para muchos pacientes al recibir, por parte de la oficina de farmacia, un genérico diferente cada vez que adquiere la medicación, sobre todo cuando de algunos principios activos existen más de 60 EFG. Pese a lo comentado, a nuestro entender y en nuestro medio, no podemos aceptar la exclusión de los medicamentos genéricos por dudas en su calidad técnica, ya que esta viene respaldada por el laboratorio fabricante y sobre todo debe venir garantizada por los controles de calidad exigidos por las Agencias del Medicamento. En este sentido, el empleo de un genérico debe gozar de las mismas prerrogativas de garantía que el medicamento original. Otra cosa sería inaceptable.

En estos momentos, las reticencias que generaron los medicamentos genéricos son menores que las que ha planteado la sustitución de los medicamentos en los médicos. En este sentido, hemos de señalar que los fármacos de acción sistémica por vía transdérmica emplean sistemas de liberación heterogéneos, que dependen de la tecnología del fabricante, para un mismo principio activo. Así pueden existir diferencias cuantitativas en la cantidad de principio activo, aunque la tasa de liberación sea comparable, en algunos se utilizan potenciadores de la absorción, diferentes sistemas de vehiculización, con diferente composición química e incluso física (p.e. solución hidro-alcohólica vs. gel matricial), diferentes componentes de los parches (p.e. membranas de liberación) o de los adhesivos. Esta heterogeneidad, que no cuestiona la calidad del producto, puede, sin embargo, tener relevancia clínica, dado que determinados componentes del sistema pueden afectar a la seguridad del medicamento. En este sentido, pueden presentarse problemas de sensibilización o de intolerancia con alguno de los excipientes del nuevo preparado, en un paciente con buena tolerabilidad al sistema original. Ello plantearía además un problema añadido al tener que establecer la causalidad de la reacción adversa con cada uno de los diferentes medicamentos autorizados para poder realizar una futura sustitución. Por tanto, en este apartado no cuestionamos la calidad de los diferentes sistemas de liberación de opioides potentes, pero si llamamos la atención en las diferencias existentes entre ellos, fundamentalmente desde el punto de vista tecnológico, que podrían tener trascendencia clínica en caso de sustitución de un preparado de liberación retardada por otro.

Por otra parte, viene siendo clásica la discusión que enfrenta a diferentes sectores, propietarios de productos originales, fabricantes de EFG, algunos profesionales sanitarios y Autoridades Sanitarias, en relación con la confusión existente con el concepto de bioequivalencia (Ascione y cols., 2001). En conjunto, se considera que dos medicamentos son bioequivalentes si contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma de dosificación y su

biodisponibilidad, a dosis iguales, son similares. El concepto de biodisponibilidad se refiere a la velocidad y cantidad en que un principio activo se absorbe y alcanza el lugar de acción (se determinan concentraciones sanguíneas por la dificultad de obtención de muestras en el lugar de acción), es decir, la fracción de medicamento absorbida relacionada con el tiempo empleado para ello (Rey, 2001; Montpart y col., 2002; Cuenca, 2005). El concepto de bioequivalencia parece llevar implícito el de intercambiabilidad (sustitución) siendo este un elemento de discusión importante en algunos grupos terapéuticos.

De acuerdo con las principales Agencias Reguladoras, los parámetros útiles en el estudio de la bioequivalencia son el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC), considerado como parámetro principal de decisión, la concentración máxima (Cmax) y el tiempo en el que esta se alcanza (Tmax). Las Administraciones Sanitarias consideran bioequivalentes aquellas especialidades farmacéuticas en las que el IC90% (intervalo de confianza del 90%) de la diferencia entre las medias del ABC del original respecto al genérico se encuentren dentro del margen de 80 a 120% (+/- 20%). Metodológicamente es preferible realizar la transformación logarítmica aceptándose márgenes de 80-125%. Las autoridades reguladoras europeas aceptan un rango un poco más amplio para la Cmax debido a la mayor variabilidad de este parámetro (70 a 130% o con transformación logarítmica de 70 a 143%). Hemos de considerar que estos límites se refieren a intervalos de confianza del 90% y no a la biodisponibilidad media, por lo que diferencias entre un genérico y otro del orden de un 45% no se dan como media aunque podrían producirse en algún paciente concreto. Centrándonos en el aspecto exclusivo de los parámetros farmacocinéticos requeridos para una EFG, nos preguntamos si, habida cuenta del estrecho margen terapéutico de los opioides mayores, estos requisitos son suficientes para la intercambiabilidad en este grupo terapéutico. De hecho existen fármacos, p. ej. algunos antiepilépticos, anticoagulantes, litio, entre otros, en los que la sustitución no está contemplada.

En este sentido, el British National Formulary (BNF), que ofrece orientación sobre la prescripción, señala que es importante que la dosificación de morfina u otros opioides potentes sea cuidadosamente adecuada a las necesidades individuales de cada paciente dentro de un fino balance entre la infradosificación, que se traduce por falta de respuesta, o sobredosificación que se relaciona con la aparición de posibles efectos adversos. En el caso de las presentaciones de opioides de liberación retardada este balance puede verse afectado por pequeñas, aunque significativas, diferencias en la tasa de liberación entre diferentes marcas (Royal Pharmaceutical Soc of Great Britain, 2006).

Además, un panel consultivo para el estudio de la bioequivalencia del fentanilo transdérmico del Health Canada Bureau, señala que, pese a que en estudios de biodisponibilidad de genéricos de fentanilo transdérmico, los niveles medios del fármaco se encontraban dentro de los márgenes autorizados, se han detectados picos elevados, si bien excepcionales, de fentanilo. En este documento de discusión se señala que la imposición de un margen estándar entre 80-125% de los límites de confianza al 90% para la media de la Cmax no es recomendable, ya que, aun cuando no existe una clara y directa relación causa efecto entre la

concentración plasmática y el efecto del fentanilo, los potenciales efectos adversos, como la depresión respiratoria, hacen necesarios controles más estrictos para la valoración de los picos plasmáticos del opioide. Asimismo, señala el citado grupo de expertos que el límite inferior de la Cmax debe mantenerse por encima del 80% con el fin de garantizar la bioequivalencia con el producto de referencia. Otros parámetros como la Tmax, en este tipo de productos, tienen menor trascendencia clínica ya que su uso no está enfocado al tratamiento agudo del dolor.

A la luz de estas dos importantes reflexiones podemos señalar que la variabilidad oficial permitida en la Cmax para los opioides potentes de liberación retardada podría ser demasiado laxa, pudiéndose producir, al menos en algún paciente, picos plasmáticos que pueden traducirse por efectos adversos potencialmente graves y valles plasmáticos que dejan sin protección al paciente frente al dolor. Es por ello que el tratamiento con opioides potentes requiere un ajuste de dosis individualizado que permita controlar el dolor con el menor riesgo de efectos secundarios, lo que con toda probabilidad se contradice con la intercambiabilidad o posibilidad de sustitución de opioides potentes de liberación retardada.

Existen otras razones esgrimidas en contra de la intercambiabilidad de los opioides de liberación retardada. El Comité de Práctica del Consejo de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña señala la confusión que puede crearse con la prescripción genérica, tanto entre los pacientes como en los prescriptores. Estos no pueden garantizar, cuando recetan un genérico, que el paciente reciba siempre la misma marca, ya que el farmacéutico no conoce cual le ha dispensado anteriormente el mismo u otro colega. Este hecho ha sido destacado por el Departamento Británico de Salud en su memoria de 2004 "Building a safer NHS for patients: improving medication safety" en la que recomienda la prescripción por "marca" de las preparaciones de liberación sostenida.

Este comité destaca que la confusión de los pacientes con los opioides potentes puede provocar serias consecuencias, reaparición de dolor por infradosificación e ingreso hospitalario o incluso muerte por una sobredosis. El comité apunta que estos problemas son especialmente relevantes con los parches de opioides potentes. Los pacientes con frecuencia tienen una preferencia por una determinada marca, por diversas razones (forma, grosor, color, tipo de adhesivo, incidencia de irritación de la piel o tipo de embalaje) y un cambio de marca puede afectar el modo de empleo del parche. Desde la perspectiva del paciente es importante la continuidad en la medicación. El Presidente de este comité, Sid Dajani, señaló "Para mejorar la seguridad del paciente, la cumplimentación y la eficacia, la Sociedad aprueba con firmeza la continuidad del suministro de la misma marca de morfina de liberación sostenida y de parches de opioides para los pacientes y apoyaría la necesidad de prescribir estos productos por marca". Esta opinión es compartida por Dickman (2005) que señala que la confusión que puede presentarse con la prescripción genérica de opioides potentes es especialmente importante por el margen terapéutico de estos agentes y los pacientes a los que va dirigido (pacientes más vulnerables, terminales, dolor crónico..). Según este autor estos problemas pueden evitarse con la prescripción por marca de los opioides potentes de liberación retardada.

A la luz de lo comentado, pensamos que el empleo de medicamentos genéricos es una herramienta que, en manos de las distintas administraciones sanitarias, genera un ahorro que debe afectar positivamente a nuestro sistema sanitario sin que ello menoscabe la calidad ni libertad de prescripción. Por tanto, no estamos en contra del empleo racional de medicamentos, sean genéricos o productos innovadores, prescritos por el médico. Asimismo, respetamos la facultad del farmacéutico para aplicar la intercambiabilidad entre distintos productos bioequivalentes, por otra parte permitida por ley, y generalmente realizada de forma juiciosa por estos profesionales. Además, en el caso concreto de los opioides potentes de liberación sostenida o retardada, deben considerarse que no se cuestiona su calidad técnica, avalada por el fabricante y por nuestra Agencia del medicamento y que por tanto su empleo no debe presentar más problemas que los intrínsecos al principio activo y a los excipientes.

Sin embargo, con estos medicamentos consideramos importante atender a dos aspectos: por un lado las peculiaridades de los pacientes a los que va dirigido el tratamiento crónico con las formas farmacéuticas de liberación modificada de opioides y por otro las propias características de esta medicación. Estos medicamentos presentan una serie de particularidades que han hecho que algunos organismos hayan limitado la posibilidad de intercambio en la Oficina de Farmacia, refiriéndose siempre a la supervisión de un médico como elemento indispensable para un adecuado tratamiento. En este sentido, habida cuenta del estrecho margen terapéutico de los opioides potentes, los distintos sistemas de liberación según fabricante, el margen de variabilidad legal de la biodisponibilidad y especialmente de la C_{max}, junto con la posible confusión que puede suponer para el paciente el cambio de formulaciones transdérmicas, consideramos, junto con los autores y entidades citados en esta editorial, que con este tipo concreto de opioides potentes de liberación retardada no es aconsejable la intercambiabilidad, por tanto la sustitución, entre distintos preparados comerciales ni la prescripción “genérica”, entendiéndose como tal la prescripción por principio activo, que puede llevar a confusión entre distintos preparados existentes en este momento en el mercado.

Cecilio Alamo

Catedrático de Farmacología.

Facultad de Medicina.

Universidad de Alcalá. Madrid.

cealamo@readyssoft.es

Financiación: Ninguna

Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

Álvarez E. Garantía de calidad del producto genérico acabado. En: Medicamentos genéricos. Realidad y perspectivas. Ed. Magi Farré y Pere. N. Roset. www.webgenéricos.com. Fecha acceso: Junio 2005.

IRRUPCIÓN DE LOS GENÉRICOS EN EL CAMPO DE LOS OPIOIDES POTENTES
DE LIBERACIÓN RETARDADA

403

- Ascione FK, Kirking DM, Gaither CA y Welage LS. Historical overview of generic medication policy. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 517-518.
- Cuenca E. Medicamentos genéricos en neuropsicofarmacología. Planteamientos y opiniones. Editores Médicos s.a. EDIMSA. 2005.
- Cuenca E, Zaragoza F. medicamentos genéricos en psicofarmacología: ventajas e inconvenientes. *Actas Esp Psiquiatr* 1992; 27 (6): 351-357.
- Dickman BA. Branded prescribing of strong opioids should be adopted as good practice. *The Pharmaceutical Journal*. WWW.pjonline.com. 2005. vol 275.
- Mateos L, Ferreiro R. Evolución de EFG: Políticas sanitarias. *Farmacia Profesional* 2002; 16: 69-75.
- Montpart E, Martín P. Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. *OFFARM* 2002; 21: 88-92.
- Rey ME. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. *Farmacia Profesional* 2001: 88-92.
- Royal Pharmaceutical Soc of Great Britain. Practice committee calls for brand name prescription for sr opioids. *The Pharmaceutical Journal*. 2006. 276: 215.
- Scientific advisory panel onbioequivalence requirementsfor fentanyltransdermal delivery systems (SAP-FTDS) http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/ftds-sdtf/sapftds_rop_gcssdtf_crd.