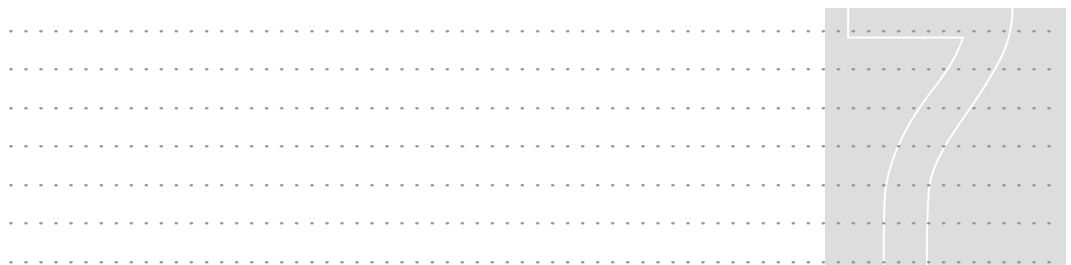


---

---

# ■ Capítulo 7

## Conclusiones





Existe acuerdo entre investigadores y profesionales de la salud acerca de que la utilización de formulaciones genéricas (FG) de menor precio es una herramienta útil tanto para la contención del gasto farmacéutico como para el aumento de la accesibilidad de los pacientes a los medicamentos (Anderson, 2008). Sin embargo, las opiniones se dividen a la hora de establecer qué exigencias deben cumplir dichas FG para poder ser *intercambiables* con el correspondiente producto líder o innovador.

En los países desarrollados, las autoridades sanitarias asumieron que la respuesta era responsabilidad propia y la encararon de la forma más general posible: estableciendo criterios regulatorios para el registro de FG lo suficientemente amplios como para que abarquen todos los casos. Esto ejerció una presión extra sobre los estudios de bioequivalencia (BE) y sobre su estadística, puesto que debían funcionar como garantía de la intercambiabilidad (Giarovich, 2001). Se generaron así intensas discusiones, ya que en áreas terapéuticas especialmente riesgosas como la epilepsia el riesgo asociado a dichos intercambios es demasiado elevado: el ahorro inicial puede ser anulado o incluso superado por el costo de la repercusión clínica secundaria al cambio de tratamiento.

En otras palabras, si bien el ahorro económico parecía indudable en tratamientos farmacológicos realizados desde el principio con una FG, en los pacientes en los que el intercambio se producía durante el tratamiento podían producirse problemas de ineficacia clínica –recidiva de las crisis– y de tolerabilidad –efectos adversos– cuyo costo económico superaba con creces al ahorro inicial. Todo eso sin mencionar otro aspecto fundamental: la repercusión física y emocional de dichas complicaciones en lo personal, familiar y social y de su influencia negativa en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

En el caso de la epilepsia se presentan, además, desafíos adicionales, ya que aunque se pudiera de alguna manera asegurar idénticos desempeños terapéuticos entre dos formulaciones, siempre estaría presente el efecto “nocebo”: síntomas negativos que los pacientes pueden experimentar por un tratamiento con placebo si son advertidos negativamente por parte de sus médicos, como así también los pacientes estarán más alertas a los posibles efectos adversos que experimenten pudiendo notar síntomas que de lo contrario ignorarían (y que, posiblemente, también presentaba la formulación de referencia).

Es posible que una persona con epilepsia que crea estar recibiendo una formulación menos efectiva experimente ansiedad y estrés, y que ello facilite que sufra una convulsión.<sup>1</sup> En los ensayos clínicos de la epilepsia, los grupos placebo suelen experimentar

<sup>1</sup> Haut y colaboradores encontraron que la falta de sueño, el estrés y los niveles de ansiedad se asociaban a la ocurrencia de convulsiones (Haut et al., 2007).

cambios en la frecuencia de las convulsiones o en los efectos adversos comparados con su estado basal. Por ejemplo, en un análisis de ensayos del AED Topiramato se encontró que de 265 sujetos con epilepsia refractaria que recibieron placebo, el 15% reportó una reducción mayor al 50% en sus convulsiones, y un 3% abandonó prematuramente el ensayo debido a los efectos adversos experimentados (Peeters et al., 2003).

Pero lo fundamental es que, aunque se debiesen a un efecto nocebo, stress u otras razones, los trastornos que puede ocasionar un intercambio en la vida de un paciente jamás podrán ser compensados por el aspecto económico de dicho intercambio. Un ejemplo es que en pacientes con epilepsia controlada, una única crisis convulsiva podría poner en peligro sus licencias para conducir o trabajar, además de que una persona que no ha experimentado ninguna convulsión en muchos años tiene mayor riesgo de estar en una situación de peligro para su vida (maneja un auto, por ejemplo) cuando aparezca una convulsión.

¿Qué queremos decir con esto? Que pretender que todas las FG de un determinado principio activo pudieran ser intercambiables entre sí y con el producto de referencia generó demasiada presión y cuestionamientos tanto sobre la prueba de BE como sobre la prescripción de dichas FG, y fue en ese proceso donde la epilepsia representó uno de los ámbitos más propicios para la discusión.

Esto nos lleva a nuestra primera conclusión:

*En voluntarios sanos la equivalencia terapéutica no puede ser extrapolada a partir de un estudio de BE, dado que es una condición propia de cada paciente. Por el contrario, la prueba de BE es el estudio por excelencia para evaluar la equivalente calidad biofarmacéutica de dos productos similares. Y para cumplir con este objetivo son adecuados y suficientes los estudios de BEM, no justificándose en la mayoría de los casos la realización de ensayos más complejos (como la BEI, entre otros).*

Ya en la década de 1980, el Dr. Ritschel, académico de la Universidad de Cincinnati, publicó varios trabajos en los que sostuvo que la biodisponibilidad relativa (BDR) entre dos formulaciones debía ser considerada sólo como un ensayo biológico de control de calidad, llevado a cabo de acuerdo a un protocolo rígido para excluir tantas variables como sea posible y así proveer de una medida del comportamiento biológico de una droga en un producto, válido únicamente para los lotes elegidos de los productos a comparar en las condiciones estipuladas en el ensayo (Ritschel, 1984 y 1987; Ritschel et al., 1985). El autor sostenía que si bien los estudios de BD surgieron a partir de observaciones clínicas en las que se informó que dos o más productos conteniendo la misma droga, en idéntica dosis y administrados por la misma vía, podrían no resultar en idéntica eficacia, los mismos no podían ser concebidos como garantía ni como una medida de eficacia clínica.

Resulta imprescindible contar en el mercado con productos que hayan demostrado poseer una calidad biofarmacéutica adecuada para ser contados entre las opciones terapéuticas que se ofrecen a un paciente, de manera que éste pueda optar, con el consejo de profesionales médicos y farmacéuticos, por la terapéutica que mejor se adapte a sus posibilidades o preferencias. Un estudio realizado por Shrank y colaboradores evaluó el efecto de la prescripción de FG o de productos de marca sobre la adherencia de los pacientes al tratamiento en afecciones crónicas (hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia). La adherencia encontrada, medida como la proporción de días en que los pacientes cumplían el tratamiento, fue significativamente mayor para aquellos que

habían comenzado con FG: dichos pacientes tuvieron un 62% más de probabilidad de adherir al tratamiento en comparación con los que recibían los productos de marca (Shrank et al., 2006).

Por otro lado, en el Capítulo 5 concluimos que el principio de transitividad en la BE no siempre se cumple y, por lo tanto, no debería asumirse como válido. Sin embargo, si relacionamos esto con lo anterior llegamos a nuestra segunda conclusión:

*Al desasociar los conceptos de intercambiabilidad y BE también se evita el problema de la transitividad: si la BE comienza a concebirse como una prueba de la calidad biofarmacéutica no habría inconvenientes en que todas las FG de un determinado principio activo demostraran su BE respecto al mismo producto de referencia, ya que éstas no serían intercambiadas durante la terapéutica sino que constituirían una opción para los pacientes al inicio del tratamiento (recetabilidad).*

Sin embargo, no debemos olvidar que la prueba de BE no es la única manera de establecer la calidad biofarmacéutica entre dos formulaciones: el ensayo de disolución *in vitro* también permite evaluar dicha calidad. No sólo eso, sino que el nuevo enfoque que planteamos para la BE vuelve más relevantes esta clase de estudios *in vitro*, ya que en aquellos casos donde la disolución es la etapa limitante de la absorción (y por lo tanto el desempeño *in vivo* puede ser predicho por los datos de disolución *in vitro*) la calidad biofarmacéutica de los productos puede ser demostrada con las pruebas de disolución adecuadas.

A estos casos se aplica nuestra tercera conclusión:

*Cuando la calidad biofarmacéutica de dos productos es comparada mediante estudios de disolución *in vitro* resulta adecuado el criterio actualmente exigido (factor de similitud,  $f_2$ ), aunque es recomendable informar, de manera conjunta, el resultado de la comparación de algún parámetro indicativo de cantidad, como el área bajo la curva (ABC) o la eficiencia de disolución (ED). De esa manera se logra un resultado más robusto y que brinda mayor información a la hora de interpretar los resultados de la comparación.*

Por último, al requerir la realización de estudios de BDR o BE como etapa previa a la comercialización de los medicamentos (EMA/CPMP, 2001; FDA/CDER, 2003), se vuelve indispensable optimizar este ensayo, principalmente en lo que voluntarios sanos se refiere. Un factor facilitador estaría dado por el uso de saliva como fluido de monitoreo, lo que implicaría una importante mejora bioética al volver más confortables y menos invasivos los estudios, con menores riesgos para los voluntarios.

Se alcanza así nuestra cuarta conclusión:

*La saliva constituye un fluido idóneo para ser utilizado en estudios de BDR/BE, con aplicaciones análogas al plasma, ventajas éticas, económicas y experimentales respecto a éste y que puede, además, proporcionar información adicional.*

Por lo tanto, el uso de saliva podría promover de manera indirecta el desarrollo de productos genéricos por parte de los productores farmacéuticos, y en consecuencia, mejorar el acceso de los pacientes a la terapia.

