



INFORME DE LA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA SOBRE USO DE FORMAS FARMACÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA.

La Sociedad Española de Neurología (en adelante S.E.N.) es una asociación científica sin ánimo de lucro, que nació con el objetivo de potenciar la investigación, estudio, difusión y desarrollo de la Neurología en España. La S.E.N. es una asociación regida con carácter general, por la vigente Ley Orgánica 1/2002 de 22 de marzo reguladora del Derecho de Asociación y de forma específica se regulará por el contenido de los presentes Estatutos, que goza de personalidad jurídica propia, sin ánimo de lucro, y desarrolla sus actividades en todo el territorio del Estado Español. Sus principales objetivos son promocionar y fomentar el progreso de la Neurología, divulgando e impulsando los conocimientos de la especialidad y sus principios, fomentar la interacción entre los profesionales de la especialidad médica neurológica y todos los sectores de la sociedad que con ésta puedan estar relacionados, la colaboración y la cooperación entre ellos para el fomento, el desarrollo, el estudio y el conocimiento científico y práctico de la especialidad, representar los intereses de sus miembros en el marco de las Leyes y ante los organismos de las Administraciones Públicas, Sanitarias y Docentes, y otros órganos o entidades nacionales e internacionales, públicos o privados, servir de órgano informativo respecto de las funciones y fines de la especialidad, y colaborar con entidades públicas o privadas mediante la elaboración de estudios, informes o similares, procurar la resolución de conflictos entre sus miembros por aspectos relacionados con la especialidad; organizar actividades de carácter profesional, de investigación, formativas, culturales o asistenciales de forma individual o en colaboración con las administraciones públicas, centros de salud, hospitales, colegios de médicos, facultades de medicina o demás sociedades científicas, defender los intereses de los neurólogos en situaciones relacionadas con la especialidad, representar internacionalmente la neurología española, promocionando su imagen en el extranjero, organizar, realizar y celebrar actos y manifestaciones científico médicas y científico culturales relacionadas con la Neurología y editar, publicar, producir y distribuir, por cualquier medio y soporte, revistas, libros, informes y otros documentos relacionados con la Neurología.

Por la propia responsabilidad de la SEN basada en estos fines estatutarios y la realidad y peculiaridades de las enfermedades neurológicas, expresadas a través de propuestas de entidades y pacientes, la S.E.N. ha considerado que debía analizar la utilización de fármacos genéricos en patologías neurológicas de difícil control como la epilepsia y los trastornos del



movimiento. Para la epilepsia, la SEN constituyó un Comité de Expertos, con miembros del Grupo de Estudio de la Epilepsia, que, en reuniones celebradas en los días 16 de enero y 13 de febrero de 2007, ha elaborado un informe que posteriormente ha sido analizado y validado por la Junta Directiva como ***Comunicación Oficial de la Sociedad*** y tiene un carácter exclusivamente técnico, sin que la SEN deba posicionarse sobre aspectos estratégicos o económicos.

Consideraciones previas al documento.

Un medicamento se considera genérico cuando ha demostrado su bioequivalencia con el medicamento original mediante un proceso meticuloso previo. Este medicamento podrá comercializarse a un precio inferior que el original puesto que se ha ahorrado en el predesarrollo I+D. Los genéricos no necesitan demostrar su eficacia en ensayos clínicos, sólo la bioequivalencia, lo que lleva a la suposición de que su eficacia terapéutica también será equivalente. En general, el mayor argumento para el uso de estas formas farmacéuticas es el ahorro del coste puesto que los recursos económicos para la sanidad son limitados y hay que aumentar la eficiencia de los bienes sanitarios. En consecuencia de ello, la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social, recomienda el uso de genéricos, pero para que una forma farmacéutica genérica se comercialice, debe demostrar su equivalencia con el original mediante un estudio de bioequivalencia. Aunque hay opiniones a favor y en contra del uso de genéricos, la SEN se ha manifestado ya previamente en favorecer el uso de fármacos genéricos aprobados según la legislación vigente y basados en la bioequivalencia sobre una dosis máxima de forma sistemática.

Dos formulaciones farmacéuticas serán bioequivalentes si los parámetros cinéticos como el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{máx}) y el tiempo en que se alcanza la C_{máx} (T_{máx}), difieren entre sí un 20% o menos. Con esta fórmula se asume que esta equivalencia también es terapéutica, pero esta afirmación no es admitida de forma absoluta por la comunidad científica. El intervalo del 20% o menos, es decir, el margen de confianza (DELTA), está dentro de la normativa y se basa en parámetros designados por la ley cuando se fabrican los genéricos. Son patrones internacionalmente reconocidos. En aquellos fármacos con un rango terapéutico amplio, los intervalos de bioequivalencia son admitidos, pero muchos autores, y en especial en Estados Unidos, se han cuestionado que puedan ser adecuados en aquellos fármacos cuando el rango terapéutico es estrecho, como es el caso de los antiepilépticos. El objetivo de la bioequivalencia no es, por tanto, demostrar la eficacia, que se supone, ya que para comprobarla son necesarios los ensayos clínicos. Si se



demuestra la bioequivalencia, se establece la posibilidad de intercambiabilidad de dos formas farmacéuticas.

El tratamiento de la epilepsia tiene un margen terapéutico estrecho con muchas variables que no se pueden controlar: edad, peso, cambios hormonales en la mujer, dieta, etc., que pueden influir en la biodisponibilidad del medicamento, de forma que precisa un control médico de la terapéutica estricto, con conocimiento amplio del fármaco por el facultativo prescriptor. En epilepsia se necesita en muchos pacientes una precisión en el control terapéutico, que ha justificado durante muchos años y hoy día el uso de determinaciones plasmáticas para su dosificación adecuada. Surge la pregunta de si al utilizar formas farmacéuticas bioequivalentes, se añade una nueva variable no conocida por el clínico al tratamiento de los pacientes, ya que la variabilidad del más o menos 20% en la concentración máxima de una dosis puede suponer modificaciones plasmáticas. Los antiepilépticos, por tanto, son un grupo terapéutico que por su ajustado rango toxicoterapéutico y el riesgo de disminución del beneficio o efectos adversos, el ajuste de la dosificación debe ser exquisito en muchos pacientes, por lo que el margen que establece la bioequivalencia de dos productos puede suponer una variable que impida ese control adecuado, especialmente en aquellos fármacos donde no se establece de forma rutinaria la determinación de niveles plasmáticos. Por otro lado, la intercambiabilidad de dos productos está expuesta a otras variables inter e intraindividuales, como las diferencias en la presentación del fármaco o la forma de manipulación, o de degradación. El cambio de envoltura del medicamento o el cambio de la cantidad de miligramos puede llevar a la confusión del paciente cuando se lleva a cabo la sustitución del fármaco. Dentro de las situaciones de variables intraindividuales está el embarazo, donde el control de la epilepsia debe ser, si cabe, más estricto, y por ello, variaciones en la disponibilidad del fármaco no parecen recomendables. Asimismo, la epilepsia en neuropediatría y la polimedicación obligan a un control exquisito y, por ello, las variaciones en la biodisponibilidad deberían ser mínimas.

La aparición de crisis en un paciente puede tener consecuencias graves y comprometer su calidad de vida, provocar consecuencias administrativas y legales (por ejemplo, puede implicar la prohibición de conducir), aumentar la dependencia del paciente, suponer la pérdida de ingresos o bajas laborales, y conllevar riesgos de causar accidentes y lesiones, con independencia del coste sanitario. La aparición de crisis representa el replanteamiento terapéutico por el facultativo prescriptor, tanto en la dosis como en el fármaco, exponiendo al paciente a nuevas crisis o a efectos adversos hasta que no se produce el nuevo ajuste. La bioequivalencia entre los fármacos de marca y los fármacos genéricos, al no ser idéntica en los márgenes de variabilidad legales de $\pm 20\%$ del intervalo de confianza del 90%, podría suponer hasta un 5% en la



concentración máxima y en el área bajo la curva (un 10%). Para algunos, este margen de variación en la biodisponibilidad es suficiente para sospechar que en algunos pacientes con epilepsia, cuando ocurren crisis o efectos adversos, pueda ser debido a un desajuste por la misma, que en todo caso supone una dificultad innecesaria adicional para el facultativo que sigue al paciente, puesto que puede concluirse, a lo mejor, erróneamente, que un tratamiento no es tolerado o es ineficaz. Para algunos autores, el riesgo de nuevas crisis o efectos adversos por la variabilidad entre las formulaciones farmacéuticas suponen un coste económico adicional que se contradice con la principal razón para el uso de los medicamentos genéricos.

La cuestión de la intercambiabilidad de fármacos antiepilépticos se ha planteado en otras asociaciones neurológicas europeas que han expresado su preocupación por ello. En todos los informes norteamericanos y material publicado, y de forma oficial por la *American Academy of Neurology*, aparte de mostrar su disconformidad ante la utilización de genéricos, se oponen fervientemente a la intercambiabilidad por parte de los farmacéuticos sin conocimiento del paciente. La *American Academy of Neurology* recomienda, al igual que la Sociedad Española de Neurología, más investigación acerca del impacto de la sustitución de genéricos, y más ensayos clínicos sobre la eficacia terapéutica. En España, la cuestión se ha planteado recientemente en algunos artículos y cartas en revistas neurológicas.

Otro problema adicional que se plantea es la perdurabilidad del medicamento genérico. La supervivencia de los medicamentos de marca es más larga puesto que tienen un desarrollo preclínico más largo. La ley no obliga al genérico a permanecer comercializándose, es decir, una compañía farmacéutica no tiene obligación de fabricar los productos. Las empresas de genéricos tienen un contrato de unos años (2, 5 ó 10). Por lo que si el contrato de perdurabilidad de un genérico es corto, la empresa puede decidir no fabricarlo más, por lo que las perspectivas del uso del genérico a largo plazo son bajas. La retirada de una forma farmacéutica supone la obligación del paciente de cambiar de medicamento, incorporando una nueva variable que dificulta su control.

Conclusiones Técnicas.

La SEN, tras el análisis del Comité de Expertos, y validación por parte de la Junta Directiva, establece las siguientes conclusiones técnicas, que disponen de la oficialidad de la sociedad:



1. La SEN favorece el uso de fármacos genéricos aprobados según la legislación vigentes y basados en la bioequivalencia sobre una dosis máxima de forma sistemática.
2. Sin contradicción con el punto anterior, la SEN considera que en el tratamiento de los pacientes con epilepsia, debido a las peculiaridades de control y consecuencias de esta enfermedad, no debería haber intercambiabilidad de fármacos ni formas farmacéuticas, y sólo el neurólogo que lleva al paciente debe tener la capacidad de modificar dicho tratamiento. En consonancia con ello, la SEN considera que en ningún caso el farmacéutico o cualquier facultativo, incluso neurólogo, que no sigue al paciente de forma continuada debería modificar una pauta terapéutica ni una forma farmacéutica de un paciente epiléptico, y si lo hicieran, serían responsables del riesgo de aparición de nuevas crisis o efectos adversos, que no podría imputarse al facultativo que sigue de forma periódica al paciente.
3. Según la SEN, la modificación de fármacos o formas farmacéuticas sólo está justificada por ineficacia o por la aparición de efectos adversos a juicio del neurólogo prescriptor.
4. Para la SEN, la recomendación de no intercambiabilidad es especialmente importante en las epilepsias cuyo control ha sido difícil, en niños, en mujeres con posibilidad de embarazo, en ancianos y en pacientes tratados en politerapia.
5. La SEN considera que, de acuerdo con este principio de no intercambiabilidad, los pacientes deben ser tratados siempre por la misma forma farmacéutica, sea de marca o genérico, y la decisión debe limitarse al neurólogo que sigue al paciente y no debe modificarse salvo ineficacia o efecto adverso. Este punto es especialmente destacable cuando se utilizan fármacos donde no se realizan monitorización plasmática de sus niveles.
6. Para que el neurólogo pueda atender al paciente con mayor beneficio para él, la SEN considera que las compañías productoras de genéricos deben hacer públicos los estudios farmacológicos que analizan su bioequivalencia en comparación con el original de referencia y estar indicados claramente para que el facultativo prescriptor conozca bajo qué variaciones terapéuticas puede encontrarse el paciente.
7. La SEN considera que sería recomendable que la Administración redujera el margen de variabilidad de las formulaciones farmacéuticas genéricas que se utilicen en epilepsia, en concordancia con los márgenes terapéuticos de estos fármacos.
8. En concordancia con el concepto de no-intercambiabilidad, la SEN considera que el neurólogo que prescribe el fármaco por primera vez debe considerar el principio de perdurabilidad de las formulaciones farmacéuticas en el mercado, dado que la utilización de una fórmula que



- pueda retirarse del mismo en breve tiempo, supondría conllevar una modificación del paciente que podría perjudicar el ajuste terapéutico.
9. La SEN considera que las compañías productoras de genéricos deben comprometerse públicamente a la perdurabilidad de aquellas formulaciones farmacéuticas que estén indicadas en el tratamiento de la epilepsia.
 10. La SEN considera que sería recomendable que la Administración sólo autorizara para la Epilepsia formulaciones farmacéuticas genéricas que se obliguen a contratos mucho más largos que los actuales, para garantizar el derecho del paciente a poder adquirir dicha formulación en el mercado durante la evolución de su enfermedad.
 11. La SEN apoya cualquier acción que conlleve la eficiencia en el uso de los recursos sanitarios, lo que supone el mejor beneficio para el paciente con el menor coste económico.

Estas recomendaciones se incluirán en su momento en las Guías Oficiales de la Sociedad.

Bibliografía

- Argumosa A., Herranz JL. Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia". Rev Neurol 2005; 41 : 45-49.
- Zapater P., Horga JF. Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de bioequivalencia (I) Rev Neurol 1999; 29: 1235-1246. "
- Zapater P., Horga JF. Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de bioequivalencia (II) Rev Neurol 2000; 30 : 146-154
- J. González de Dios J. Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia" Rev Neurol 2005; 41: 676-683.
- Página web de la *American Heart Association*:
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3015266>
(*Issues in Bioequivalence and Generic Substitution for Antiarrhythmic Drugs*).
- http://professionals.epilepsy.com/page/generic_considerations.html
(*Article: Generic and Brand name AEDS-Considerations for Clinicians and Patients*).
- <http://www.epilepsyfoundation.org/advocacy/care/genedrev.cfm>
(*Statement on Substitution of Generic Antiepileptic Drugs*).