



USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS COPIA EN EPILEPSIA

UNIVERSIDAD DE BELGRANO

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

CARRERA DE FARMACIA

ALUMNO: BURRONI MAXIMILIANO ALEJANDRO

MATRICULA: 1338

DIRECTORA DE TESINA: Dra. SYLVIA MARIA VIOLA

DIRECTOR DE CARRERA: Dr. NICOLÁS SPEGAZZINI

Agradecimientos

A mi mamá, Verónica, por brindarme su amor y su apoyo, por estar siempre a mi lado y por sembrar la primera semilla que me llevaría a estudiar esta carrera.

A mi tío, Damián, por poder siempre contar con el cuándo lo necesite.

A mi tutora, la Dra. María Sylvia, que además de formarme profesionalmente me transmitió su pasión por la investigación y el aprendizaje continuo.

A mis amigos Lucina, Pablo, Lorena y Agustina, por acompañarme a lo largo de la carrera compartiendo risas, tardes de estudio y celebraciones.

A mis compañeros de la Farmacia Pueyrredón y Palermo, por brindarme el espacio para aprender y crecer y por el agradable ambiente de trabajo que tenemos todas las tardes.

A la Liga Argentina contra la Epilepsia, por su cooperación con este trabajo.

Índice

Agradecimientos	2
Índice	3
Resumen	4
1. Hipótesis	6
1.1 Objetivos	6
2. Introducción	7
2.1 Medicamentos genéricos	10
2.2 Estudios de bioequivalencia de medicamentos de riesgo sanitario significativo	13
2.3 Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata	18
2.4 La epilepsia	19
2.5 Medicamentos anticonvulsivantes	20
2.6 Sustitución de medicamentos anticonvulsivantes en el mundo	21
2.7 Impacto económico de la sustitución de anticonvulsivantes	24
3. Materiales y métodos	26
3.1 Encuesta	26
3.2 Requerimiento de obras sociales	27
3.3 Precios de medicación anticonvulsivante	27
4. Resultados	28
4.1 Encuesta	28
4.2 Requerimiento de obras sociales	33
4.3 Comparación de precios	34
5. Discusión	38
6. Conclusión	41
7. Bibliografía	42
Anexo 1	47
Anexo 2	54

Resumen

La educación y formación sobre los medicamentos genéricos es escasa tanto para los profesionales de la salud como para los consumidores. Esta problemática cobra especial relevancia en la prescripción de medicamentos de alto riesgo sanitario como los anticonvulsivantes. En la Argentina, la mayoría de estos fármacos tienen exigencia de estudios de bioequivalencia para su comercialización. El objetivo de este trabajo fue evaluar la percepción y formación de los miembros de la Liga Argentina Contra la Epilepsia (LACE) sobre los anticonvulsivantes copia o "genéricos" en la sustitución, la intercambiabilidad y la bioequivalencia.

Se diseñó una encuesta anónima, voluntaria y de distribución electrónica para la población de LACE, fue enviada 3 veces durante 4 semanas. Se redactó un cuestionario de 28 preguntas tal que permitiera contestarlo en un tiempo no mayor a 5 minutos. El cuestionario se dividió en 4 secciones sobre: las características y la experiencia médica de la población, el proceder y la opinión de los medicamentos copia, el impacto clínico de la sustitución y la conformidad con la calidad de las normas.

Se recibieron 58 respuestas de 40 mujeres y 18 hombres, un 74.4 % mayores de 40 años y un 70.9 % con más de 15 años en el ejercicio de la profesión. El 72.7 % de los profesionales contestó que tuvo capacitación sobre medicamentos el último año, el 78.3 % declaró que prescribe por nombre genérico y comercial. El 53 % respondió que deberían ser más claras las normas de sustitución de los innovadores por las copias en la Argentina. Si bien el 78.2 % declaró que los programas académicos son suficientes para manejar la sustitución de medicamentos copia, el 74.5 % contestó que necesita mayor formación para la sustitución racional. Cuando se preguntó si hay equivalencia terapéutica demostrada entre innovadores y copias aprobadas, las respuestas obtenidas estuvieron polarizadas entre falso 18 %, verdadero 12 % y ocasionalmente cierto 70 %. Cuando se preguntó si aceptan la sustitución de innovadores por copias sólo el 18 % está de acuerdo, el 32.7 % en desacuerdo, mientras que el 49 % no se define. Este resultado es consistente con la respuesta sobre si los medicamentos copias son igualmente efectivos que los innovadores (18 % de acuerdo). Además, el 61.8 % respondió que cuando se cambia el anticonvulsivante innovador por una copia hay aumento de convulsiones, un 45 % afirmó que esto sucede cuando la sustitución es entre copia-copia. Sobre el aumento de efectos adversos, el 29.1 % consideró que aumentan para el cambio innovador-copia versus el 16.4 % copia-copia. Los profesionales opinaron que los anticonvulsivantes copias que producen más inconvenientes en la sustitución fueron: carbamazepina (33), levetiracetam (27), lamotrigina (15), fenitoína (12) y ácido valproico (10).

Se analizaron los requerimientos de las normas para la prescripción 98 prepagas y obras sociales, sólo un 21 % de ellas tenían como requisito la prescripción por denominación genérica, mientras un 79 % aceptaban por marca comercial. La diferencia de precio en base a dosis diaria definida entre el innovador y los medicamentos copia es menor para los anticonvulsivantes clásicos que para los nuevos, cuya diferencia puede alcanzar hasta el 150 %.

Palabras claves: sustitución de genéricos, bioequivalencia, anticonvulsivantes, copias o similares.

1. Hipótesis

Los profesionales de la Liga Argentina Contra la Epilepsia necesitan más información sobre criterios racionales de intercambiabilidad de anticonvulsivantes innovadores – similares o copia.

Los anticonvulsivantes similares o copias representan un ahorro o menor gasto para los pacientes que los innovadores.

1.1 Objetivos

- Evaluar la percepción y grado de información que poseen los profesionales médicos de la Liga Argentina Contra la Epilepsia sobre los anticonvulsivantes copia o similares y el proceso de sustitución racional durante el tratamiento de los pacientes epilépticos.
- Analizar los requerimientos de las prepagas y de las obras sociales para las prescripciones de los anticonvulsivantes autorizados.
- Comparar el precio entre los medicamentos anticonvulsivantes innovadores y “copia” en el mercado argentino.

2. Introducción

El medicamento genérico surge en los años 70 con el objetivo de garantizar un costo aceptable como respuesta al incremento en la demanda debido al rápido crecimiento poblacional mundial (Stéfano, 2004). Sin embargo, en los años 80 con la aparición de los problemas relacionados a los medicamentos genéricos, es cuando las agencias regulatorias comienzan a poner mayor énfasis en su regulación y control de calidad.

Si bien se ha alcanzado un alto consenso internacional sobre los estudios que se deben exigir a los medicamentos genéricos, la calidad de estos sigue siendo cuestionada por los médicos, odontólogos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, pero sobre todo esto repercute en la credibilidad de los pacientes.

Adicionalmente a esta problemática mundial, en la Argentina existe un marco de ambigüedad en torno a la definición de medicamento genérico y sobre los requisitos que deben cumplir para ser intercambiables.

A través de nuestra experiencia docente de postgrado con farmacéuticos y por las consultas de los médicos y pacientes, percibimos una gran desinformación sobre lo que significan los medicamentos genéricos, su uso racional y la situación en la Argentina. Este grupo ha realizado trabajos previos sobre la educación y la percepción de los farmacéuticos sobre el tema (Zappacosta, 2014 y Larrosa, 2017).

Dado que esta problemática cobra para los medicamentos anticonvulsivantes debido a su estrecha ventana terapéutica, se decidió realizar un estudio para evaluar el grado de conocimiento y la percepción de los médicos de la Liga Argentina Contra la Epilepsia (LACE) en lo que respecta a la prescribibilidad, sustitución e intercambiabilidad de estos.

Para entender mejor el concepto de medicamento genérico, será útil repasar las siguientes definiciones:

Alternativa farmacéutica: una alternativa farmacéutica es aquella que respecto a un medicamento innovador posee el mismo IFA pudiendo ser diferente su salificación, esterificación o complejación; puede o no poseer la misma forma farmacéutica y debe estar indicada su administración por la misma vía con idéntica indicación terapéutica y misma posología (ANMAT, 1999). Pueden o no ser bioequivalentes o equivalentes terapéuticos al producto de referencia (OMS, 2017).

Biodisponibilidad: proporción y velocidad con la cual un principio activo es absorbido de una forma farmacéutica dada hasta llegar a su sitio de acción. En la mayoría de los casos resulta imposible determinar de forma acertada la concentración de principio activo en el sitio de

acción. Sin embargo, se considera que la concentración en circulación se encuentra en equilibrio con la concentración de principio activo en el sitio de acción. De esta forma, se puede definir a la biodisponibilidad como la proporción y velocidad con la cual un principio activo es absorbido de una forma farmacéutica dada hasta encontrarse disponible en la circulación. La biodisponibilidad de un fármaco dependerá de las propiedades de la forma farmacéutica, las cuales a su vez dependerán de su diseño y fabricación (OMS, 2017).

Bioequivalencia: se define como bioequivalente a dos equivalentes o alternativas farmacéuticas si su biodisponibilidad en términos concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y tiempo a la misma ($T_{m\acute{a}x}$) y cantidad total absorbida en función del tiempo (AUC) luego de ser administradas bajo las mismas condiciones y misma concentración molar son similares a tal punto que sus efectos pueden esperarse que sean esencialmente idénticos (OMS, 2017).

Equivalente farmacéutico: un equivalente farmacéutico es aquel que respecto a un medicamento innovador posee la misma cantidad de IFA, la misma forma farmacéutica, está indicada su administración por la misma vía y posee estándares de calidad idénticos o comparables (ANMAT, 1999). Sin embargo, equivalente farmacéutico no necesariamente implica bioequivalencia o equivalente terapéutico puesto que diferencias en los excipientes o proceso de elaboración pueden conllevar diferencias en los efectos (OMS, 2017).

Equivalente terapéutico: un equivalente terapéutico es aquel que, siendo alternativa o equivalente farmacéutico, ha demostrado mediante estudios apropiados (bioequivalencia, farmacodinamia, ensayos clínicos o *in vitro*) que sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan los mismos luego de una administración en la dosis molar indicada (ANMAT, 1999; OMS, 2017).

Intercambiabilidad de medicamentos: se conoce a la práctica de reemplazar una especialidad medicinal por otro equivalente farmacéutico que previamente haya demostrado equivalencia terapéutica con los estudios apropiados. Este concepto no solo se aplica a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de empleo y las especificaciones de envasado cuando estas son cruciales en relación con la estabilidad y tiempo de conservación (OMS, 1996). Así mismo, es importante destacar que la intercambiabilidad de un medicamento es aplicable a la sustitución de un medicamento innovador por un medicamento similar o copia, y no entre distintos medicamentos copia. Este criterio está sujeto al hecho de que los estudios de biodisponibilidad y equivalencia correspondientes para su aprobación se realizan tomando el producto innovador como referencia (OPS, 2011).

Medicamento: un medicamento es una sustancia destinada al diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad. Está compuesto por al menos un ingrediente farmacéutico activo (IFA) dosificado, excipientes y una forma farmacéutica definida (ANMAT, 1992).

Medicamento genérico: es un producto farmacéutico multifuente que se considera intercambiable con el producto comparador al tratarse de un equivalente terapéutico. Es elaborado sin necesidad de una licencia del innovador y comercializado luego de que la patente de este expira (OMS, 2017). La FDA define un medicamento genérico como aquel que posee igual IFA, dosificación, calidad, vía de administración, seguridad y bioequivalencia que el medicamento innovador. El medicamento genérico es pasible de producción una vez vencida la patente de este perteneciente al laboratorio que género el medicamento innovador (FDA, 2017). En la Argentina no existe definición regulatoria de medicamento genérico.

Medicamento innovador u original: es el primer producto aprobado para su comercialización que cuenta con documentación pertinente a su calidad, seguridad y eficacia. No necesariamente debe tratarse de un nuevo IFA, puede tratarse también de una nueva asociación, forma farmacéutica, o indicación (OMS, 2017). Este medicamento debe haber sido aprobado para su comercialización luego de haber superado con éxito los ensayos clínicos y demostrado así su eficacia, seguridad y calidad en ensayos de fase I, II y III (Ministerio de Salud, 2007). La comercialización de dicho medicamento es exclusiva del laboratorio innovador hasta la expiración de la patente (Vacca y col., 2006)

Medicamento similar o copia: son aquellos que, a pesar de poseer el mismo principio activo, forma farmacéutica, concentración, etc., no poseen ensayo de bioequivalencia con el producto de referencia, pudiendo ser diferente su biodisponibilidad (Pérez & Chávez, 2014). Un producto similar es aquel que respecto al producto de referencia posee la(s) misma(s) sustancia(s) terapéuticamente activas como base de su formulación, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, periodo de vida útil, envase primario (ANMAT, 1999).

Nombre genérico: es el nombre que identifica a la sustancia o IFA. Cada nombre genérico corresponde a un nombre único, reconocido en todo el mundo y con propiedad pública. También se lo conoce como denominación común internacional (OPS, 2011).

Prescribibilidad: es el proceso por el cual un profesional medico indica un tratamiento farmacológico a un paciente y autoriza su dispensa al profesional farmacéutico. La indicación debe contener el nombre e identificación del paciente, el nombre genérico del fármaco junto con su dosis, forma farmacéutica, vía de administración y duración del tratamiento, y la información de contacto del médico prescriptor (De Vries y col., 1994). Los requisitos de la prescripción pueden variar de país en país dependiendo de las regulaciones vigentes.

Producto comparador o de referencia: producto con el cual un nuevo equivalente terapéutico debe ser intercambiable en la práctica clínica. El producto comparador generalmente es el producto innovador para el cual se han establecido su eficacia, seguridad y calidad mediante

estudios *in vivo/in vitro* (OMS, 2017). Por lo general cuando este no se encuentra disponible puede utilizarse el líder del mercado como producto de referencia (OMS, 1996), o el que determine la autoridad sanitaria en cada caso (ANMAT, 1999).

Producto multifuente: equivalente o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los productos multifuente que son equivalentes terapéuticos son intercambiables (OMS, 2017).

Sustitución de medicamentos: se conoce a la práctica de reemplazar una especialidad medicinal por otro equivalente farmacéutico, no siendo necesariamente un equivalente terapéutico. Es decir, el fármaco sustituto posee el mismo principio activo, en la misma concentración y forma farmacéutica pudiendo ser distintos sus excipientes o proceso de elaboración (OMS, 2017).

2.1 Medicamentos genéricos

En las últimas décadas, el aumento de precios de los nuevos medicamentos ha generado como consecuencia una falta de equidad en su acceso. Frente a esta problemática, los distintos países han adoptado diversas medidas que pueden resumirse en dos modelos: un modelo intervencionista que establece precios fijos limitando la competencia y otro que promueve la competencia y fomenta una dinámica de mercado, dentro del cual se encuentran las políticas de medicamentos genéricos (Tobar, 2008). La Estrategia de Medicamentos de la OMS 2004-2007, planteó como objetivo que la población en todo el mundo tenga acceso a los medicamentos que necesitan, que sean seguros, efectivos, de buena calidad y que sean prescritos y usados en forma racional (OMS, 2006).

Como se ha mencionado antes, la OMS en 1994 define medicamento genérico a aquella especialidad medicinal que se puede intercambiar con el producto innovador, el cual se produce sin la licencia de la compañía innovadora y se comercializa después de expirada la patente u otros derechos de exclusividad de este. El producto innovador es el primero aprobado y comercializado y para esto tuvo que realizar los estudios preclínicos y clínicos (Fase I, II, III y IV) que avalaron su eficacia y seguridad para el tratamiento de una enfermedad. El medicamento genérico para ser intercambiable debe tener igual eficacia y seguridad que el innovador, es decir ser equivalente terapéutico. Desde la aparición de los genéricos cada país fue adoptando distintas formas de regulación de la comercialización y controles para garantizar la eficacia, seguridad y calidad (OMS, 1996).

La definición de medicamento genérico se amplió en 2006, cuando se señala que los productos genéricos o de fuentes múltiples son equivalentes o alternativas farmacéuticos que pueden ser

equivalentes terapéuticos o no, mientras que sólo los productos farmacéuticos de fuentes múltiples que son equivalentes terapéuticos son intercambiables. Llamo la atención el hecho de que el término “producto genérico” tiene diferentes significados en diferentes jurisdicciones, por lo cual se evita su uso a favor del término “fuentes múltiples” (OMS, 2006).

La FDA (Food and Drug Administration) de EE. UU. define al medicamento genérico como aquel que fue creado para ser equivalente a un medicamento ya existente en cuanto a uso, dosis, forma farmacéutica, potencia, seguridad, estabilidad y vía de administración cuando la patente de este ha expirado, sin necesidad de repetir los ensayos preclínicos y clínicos, siempre y cuando se demuestre su bioequivalencia. Esta agencia cuenta con un programa sobre medicamentos genéricos (Generic Drugs Program), que se encarga de revisar y evaluar los distintos medicamentos genéricos para asegurar que cumplan con los requisitos y estándares exigidos para su comercialización, de inspeccionar 3500 plantas de fabricación al año, y de controlar la seguridad de los medicamentos genéricos luego de ser lanzados al mercado (FDA, 2021).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) entiende al medicamento genérico desde tres dimensiones: legal, técnica y económica. La dimensión legal, se entiende como “la producción y comercialización del medicamento competidor una vez vencido el derecho de exclusividad por protección de propiedad intelectual”. La técnica, se refiere al cumplimiento de las especificaciones de calidad para ser seguro y eficaz. Por último, la definición económica significa que el medicamento genérico sea el más accesible fortaleciendo la competencia de precios a través del ingreso de nuevos oferentes al mercado (OPS, 2011).

En los países de Latino América y el Caribe el concepto de medicamento genérico todavía no ha sido armonizado (Vacca y col., 2006; Alfonso-Cristancho y col., 2015). La Argentina no es la excepción donde los medicamentos se comercializan como innovadores, licenciados y copias o similares, no existiendo la definición de medicamento genérico. Legalmente ninguna especialidad medicinal comercializada en la Argentina puede ser llamada medicamento genérico siendo en realidad copias o similares desde el punto de vista regulatorio aun cuando los consumidores sobre todo y los profesionales de la salud nombran así a las copias o similares.

En la Argentina, el decreto nº 150/92 establece las normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos en el territorio nacional. Sin embargo, dichas normas no incluyen una definición de medicamento genérico ni contemplan los requisitos técnicos ni la documentación que deben presentar.

En agosto del año 2002 se sancionó la Ley 25.649, conocida como la “Ley de prescripción por denominación genérica”, la cual establece que toda receta y/o prescripción médica u

odontológica debe efectuarse expresando el nombre genérico del medicamento, seguida de forma farmacéutica, cantidad de unidades por envase y dosis, siendo optativa la inclusión de la marca. Asimismo, el profesional farmacéutico deberá informar al público sobre todas las marcas comerciales que contengan el mismo principio activo, con la misma cantidad de unidades, forma farmacéutica y dosis, y los distintos precios de cada uno de esos productos. De este modo, el consumidor puede elegir la marca y precio del medicamento recetado por el médico (Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina, 2002).

El objetivo de esta ley fue brindar al paciente la posibilidad de elegir entre las diversas marcas disponibles que contengan el mismo fármaco, forma farmacéutica y dosis, pudiendo optar por llevar una marca más económica en lugar de la marca prescrita. De esta forma se involucró a médicos y farmacéuticos en la prescripción, la dispensa y a los pacientes en la elección de la compra.

Si bien el cumplimiento de esta ley fue positiva inicialmente, se ha reducido significativamente del 71% al 20-25% las prescripciones por denominación genérica desde el año 2003 al 2014. Esto puede deberse a mejoras en la economía desde el contexto de la crisis del 2001 para lo cual fue concebida dicha ley, como también a nuevas estrategias por parte de laboratorios para incentivar a médicos a prescribir y a farmacéuticos a recomendar sus marcas (Malvestiti, 2017). Frente a la nueva crisis que atraviesa el país al momento de realizar este trabajo, los valores de prescripción por denominación genérica pueden encontrarse nuevamente modificados.

La industria de los medicamentos genéricos responde internacionalmente a normas y estándares de calidad definidos para garantizar seguridad y eficacia terapéutica cuando se requiere la sustitución. La ANMAT aprueba para la comercialización medicamentos similares o copias y sólo hace referencia al concepto de equivalencia terapéutica para algunos fármacos.

En el país, a partir de la disposición 3185/99 se exige estudios de equivalencia terapéutica o bioequivalencia para fármacos específicos considerados de alto riesgo sanitario, tales como los anticonvulsivantes e inmunosupresores entre otros. Los medicamentos de alto riesgo sanitario poseen una alta probabilidad de aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad, y cualquier cambio significativo de la medicación resulta en amenaza para la vida o para la integridad psicofísica del paciente. La sustitución no controlada entre distintas marcas puede significar pérdida del control de las convulsiones del paciente como resultado de una variación en la concentración plasmática del fármaco, con alto impacto en la salud y su calidad de vida.

2.2 Estudios de bioequivalencia de medicamentos de riesgo sanitario significativo

La biodisponibilidad de los fármacos, como expresión de su absorción, depende críticamente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizada. La biodisponibilidad total del fármaco está dada para la vía intravenosa, ya que los fármacos que se administran por esta vía no sufren proceso de absorción ni de primer paso hepático. Cuando el fármaco es administrado por una vía diferente a la intravenosa, la biodisponibilidad se calcula teniendo en cuenta los procesos de absorción y primer paso hepático. La biodisponibilidad se determina con las curvas de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo, es un resultado experimental. Para su cálculo se utiliza el área bajo la curva (AUC) de cada vía (Flórez, 2008).

Dos productos son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticos y su biodisponibilidad, en término de la curva concentración y tiempo máximos ($C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$) y la exposición total (área bajo la curva, AUC), después de su administración en la misma dosis molar bajo las mismas condiciones, son similares a tal grado que puede esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos (OPS, 2011).

El criterio estadístico para la aprobación de la bioequivalencia es el siguiente: los valores medios transformados de la relación medicamento genérico/innovador para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) deben encontrarse dentro de un intervalo del 80%-125% con el 90% de confianza. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la autoridad reguladora canadiense usan un rango más ajustado (90%-111%) para los medicamentos de índice terapéutico estrecho (NTI) como la carbamazepina y la fenitoína (Andrade, 2015).

En la práctica esto resulta en diferencias en las variables farmacocinéticas entre el innovador y el medicamento genérico menores al 10%. Sin embargo, la diferencia entre dos genéricos puede ser mayor en el caso que se encuentren en rangos opuestos del intervalo como se señala en la Figura 1 (genérico B con genérico C), motivo por el cual la sustitución entre genéricos no está recomendada (Niyongere y col., 2022).

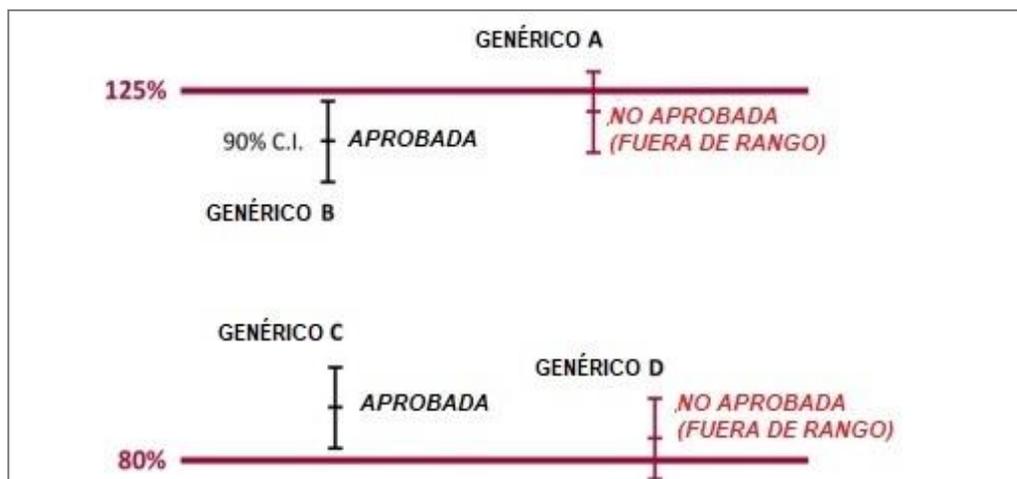


FIGURA 1. RANGO DE CONFIANZA PARA DETERMINAR BIOEQUIVALENCIA

Los estudios de bioequivalencia permiten demostrar la equivalencia terapéutica de dos especialidades medicinales. En algunos casos las técnicas *in vitro* son suficientes, cuando no es así se realizan ensayos clínicos comparativos en humanos o ensayos *in vivo*.

La FDA ha clasificado muchas de las técnicas *in vitro* e *in vivo* que pueden ser utilizadas para llevar adelante estudios de bioequivalencia. La elección de la técnica a utilizar depende del producto, los instrumentos analíticos disponibles y el propósito del estudio (FDA, 2013). En la Argentina, la ANMAT de acuerdo con el riesgo sanitario determina si el estudio de bioequivalencia de un fármaco debe ser realizado *in vitro* y/o *in vivo*. Cuando el fármaco presenta un alto riesgo sanitario se le exige estudios de bioequivalencia *in vivo*, en caso contrario se utiliza el sistema de clasificación biofarmacéutico y la aplicación de los criterios de bioexención para la determinación (ANMAT, 2016).

La ANMAT mediante la disposición 3185/99 (en acorde con las especificaciones establecidas por la OMS “WHO Technical Report Series”, 1996), establece las recomendaciones técnicas necesarias para la realización de estudios de bioequivalencia obligatorios para los medicamentos según el riesgo sanitario que fue clasificado como: Alto, Intermedio y Bajo.

- **Riesgo Sanitario Alto:** Medicamentos con estrecha ventana terapéutica con aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la misma.
- **Riesgo Sanitario Intermedio:** Medicamentos con probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

- **Riesgo Sanitario Bajo:** Medicamentos con probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o reacciones adversas leves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Con la normativa de la disposición 3185/99 comenzó la exigencia de los estudios de bioequivalencia en el país. Dicha equivalencia puede ser demostrada a través de diversos métodos listados a continuación en orden decreciente de seguridad, sensibilidad y reproducibilidad (ANMAT, 1999):

- Estudios de bioequivalencia (farmacocinéticos).
- Determinación de la concentración del principio activo o sus metabolitos en sangre total, plasma, suero u otro fluido biológico en función del tiempo.
- Determinación de la excreción urinaria del principio activo o sus metabolitos en función del tiempo.
- Estudios farmacodinámicos “agudos”.
- Ensayos clínicos comparativos.
- Ensayos de disolución “*in vitro*”.
- Pruebas de disolución u otras descritas en farmacopeas reconocidas internacionalmente o en bibliografía científica con evidencias de validación.
- Indicadores básicos (Tiempo de disolución de una determinada cantidad de principio activo).

Adicionalmente, esta disposición establece las situaciones para las cuales los medicamentos de riesgo sanitario significativo requerirán la realización de estudios “*in vivo*” (en acorde a la disposición 5330/97 sobre el “Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica”), y estas son:

- Formas farmacéuticas de liberación modificada controlada, sostenida, programada, etc.
- Sistemas terapéuticos.
- Formas farmacéuticas simples que contengan principios activos con propiedades fisicoquímicas desfavorables (escasa solubilidad, variaciones cristalográficas, baja humectabilidad), farmacocinética no lineal, baja absorción, estrecha ventana terapéutica, elevado metabolismo de primer paso hepático, curva dosis-respuesta “empinada”, estrecho margen de seguridad, y/o evidencia clínica de problemas relacionados con la biodisponibilidad.

La disposición 3185/99 fue reemplazada por la disposición 5040/06, luego de un tiempo recorrido y con mayor experiencia en el campo, mediante la cual la ANMAT amplía este listado agregando:

- Productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar mediante absorción sistémica (parches transdérmicos, supositorios, etc.).
- Productos farmacéuticos diferentes a soluciones para uso no sistémico y concebidos para actuar sin absorción sistémica (en estos casos se exige estudios comparativos clínicos o farmacodinámicos).
- Productos con diferencia en la proporción de la relación excipiente/principio activo que afecte la biodisponibilidad.

En el país es obligatoria la realización de estudios de equivalencia para todos aquellos medicamentos copia o similares con principios activos de alto y mediano riesgo terapéutico mencionados en las disposiciones 3185/99, 3311/01, 2807/02, 2446/07, 3113/10, 4788/12, 9222/17 y 9708/19. Si bien estas disposiciones tienen un número definido de principios activos no es una lista cerrada, existiendo susceptibilidad a inclusiones o exclusiones de principios activos o formas farmacéuticas en respuesta a que el requerimiento de bioequivalencia es un concepto dinámico que evoluciona a la par del conocimiento científico y necesidades sanitarias.

En la Tabla 1 se muestra un listado de los principios activos con requerimiento de estudio de bioequivalencia demostrada hasta el 13/11/2019.

Principio Activo	Normativa	Principio Activo	Normativa
Acenocumarol	Disposición n° 9222/17	Lamotrigina	Disposición n° 3113/10
Alprazolam	Disposición n° 9708/19	Levetiracetam	Disposición n° 4788/12
Antiretrovirales	Disposición n° 3311/01	Levodopa	Disposición n° 3185/99
Atorvastatina	Disposición n° 4788/12	Levotiroxina	Disposición n° 9222/17
Azatioprina	Disposición n° 4788/12	Litio Carbonato	Disposición n° 3185/99
Azitromicina	Disposición n° 4788/12	Memantina	Disposición n° 9708/19
Bisoprolol	Disposición n° 9708/19	Micofenolato de Sodio	Disposición n° 2446/07
Cabergolina	Disposición n° 4788/12	Micofenolato mofetilo	Disposición n° 2446/07
Candesartan	Disposición n° 4788/12	Nifedipina	Disposición n° 4788/12
Carbamazepina	Disposición n° 3185/99	Nitrofurantoina	Disposición n° 9222/17
Carvedilol	Disposición n° 4788/12	Olanzapina	Disposición n° 4788/12
Cefixima	Disposición n° 4788/12	Oxcarbazepina	Disposición n° 3185/99
Ciclosporina	Disposición n° 3185/99	Pioglitazona	Disposición n° 4788/12
Clopidogrel	Disposición n° 9222/17	Piridostigmina	Resolución n° 229/00
Clozapina	Disposición n° 9222/17	Pregabalina	Disposición n° 9708/19
Digoxina	Disposición n° 3185/99	Quetiapina	Disposición n° 9222/17
Enalapril	Disposición n° 9708/19	Quinidina	Disposición n° 3185/99
Eritromicina	Disposición n° 4788/12	Rifampicina	Disposición n° 4788/12
Espironolactona	Disposición n° 4788/12	Rifampicina asoc.	Disposición n° 4788/12
Etosuximida	Disposición n° 3185/99	Risperidona	Disposición n° 9222/17
Everolimus	Disposición n° 2446/07	Simvastatina	Disposición n° 4788/12
Ezetimibe	Disposición n° 4788/12	Sirolimus	Disposición n° 2446/07
Fenitoina	Disposición n° 3185/99	Tacrolimus	Disposición n° 2446/07
Furosemda	Disposición n° 4788/12	Teofilina	Disposición n° 3185/99
Glibenclamida	Disposición n° 4788/12	Tolbutamida	Disposición n° 3185/99
Glimepirida	Disposición n° 4788/12	Topiramato	Disposición n° 3113/10
Glipizida	Disposición n° 4788/12	Valproato	Disposición n° 3185/99
Haloperidol	Disposición n° 9222/17	Valsartan	Disposición n° 4788/12
Hidroclorotiazida	Disposición n° 4788/12	Verapamilo	Disposición n° 3185/99
Ibersartan	Disposición n° 4788/12	Warfarina	Disposición n° 3185/99
Isotretinoína	Disposición n° 2807/02		

TABLA 1. LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON BIOEQUIVALENCIA DEMOSTRADA EN ARGENTINA

En la página web de la ANMAT se puede encontrar un listado de las copias o similares que tienen estudios de bioequivalencia aprobadas (<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentos/bioequivalencia1/listados>).

2.3 Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata

A través de la disposición 758/2009, la ANMAT establece un criterio por el cual ciertos medicamentos pertenecientes al grupo de riesgo sanitario intermedio o bajo pueden demostrar su bioequivalencia a través de ensayos *in vitro*, exceptuándolos de realizar estudios *in vivo*. Dicho criterio se basa en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el cual agrupa a los distintos principios activos según su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal (Figura 2), (OMS, 2006).

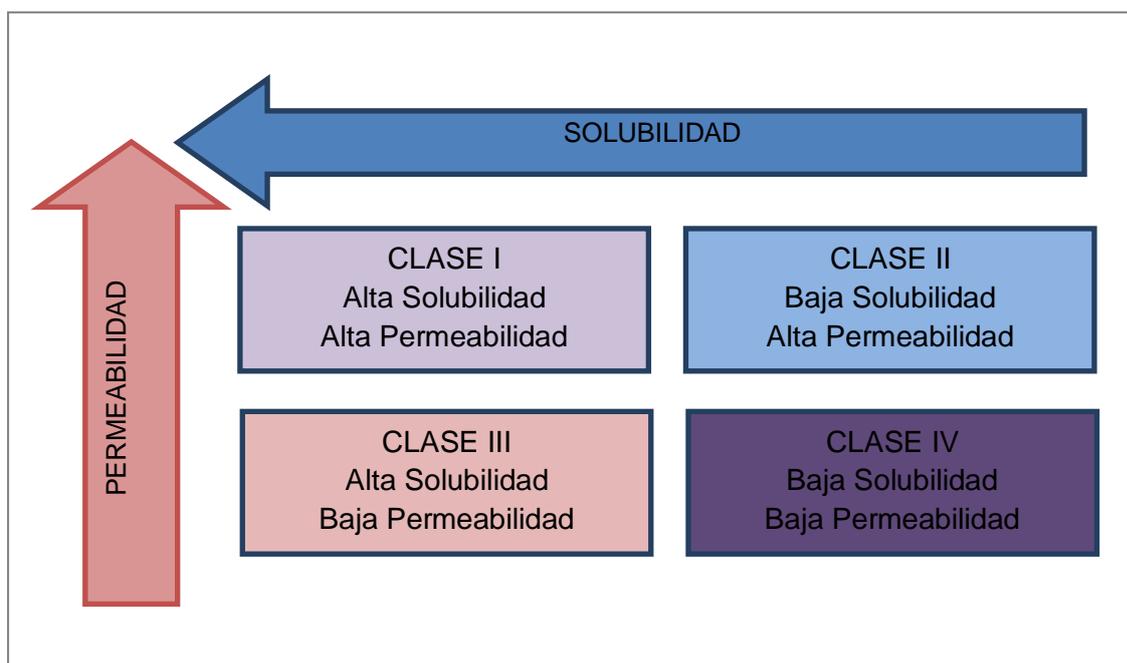


FIGURA 2. SISTEMA DE CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA

Aquellos fármacos pertenecientes a la Clase I que presenten perfil rápido (85% en 30 min.) o muy rápido de disolución (85% en 15 min.) en medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8, y fármacos pertenecientes a la Clase III que presenten perfil muy rápido de disolución en los 3 medios anteriormente mencionados quedan exentos, pudiendo demostrar su bioequivalencia con estudios *in vitro* (ANMAT, 2009).

Un ejemplo sería el anticonvulsivante levetiracetam, cuyas características farmacocinéticas permiten clasificarlo en la Clase I, exceptuándolo de necesitar ensayos de bioequivalencia *in vivo* (ANMAT, 2018).

2.4 La epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continua a la aparición de crisis o convulsiones epilépticas y con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (Fisher y col., 2014). Se estima que 70 millones de personas viven con epilepsia. Estas personas se caracterizan por vivir con necesidades insatisfechas ante una enfermedad que, siendo prevalente, no se considera o no se ve reflejada como una prioridad entre los servicios de salud. Dado este problema, existe un importante reto relacionado con su tratamiento integral. (Vergara y col., 2019)

El estado libre de crisis, uno de los objetivos principales en la terapia de epilepsia, muchas veces es difícil de alcanzar en algunos pacientes. Las crisis pueden ser generadas a partir de múltiples mecanismos, lo que se traduce en un reto a la hora de buscar blancos terapéuticos para los medicamentos porque varias etiologías se pueden traducir clínicamente en tipos de crisis similares (Vergara y col., 2019). Si bien la cantidad de medicamentos anticonvulsivantes ha aumentado notablemente desde 1990, siempre son necesarias nuevas estrategias.

La clasificación del tipo de crisis tiene importancia clínica para el diagnóstico y el tratamiento, además de la investigación para el desarrollo de nuevas terapias. Con la identificación del tipo de crisis se puede detectar el desencadenante y evaluar el pronóstico, como también informar sobre los riesgos de las comorbilidades. El tipo de crisis epiléptica que presenta el paciente es muy importante porque la elección de fármaco depende de esto. Las crisis se clasifican en: generalizada (dentro de las cuales se identifican las crisis tónicas, clónicas, tónico-clónicas, de ausencia, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West, espasmos infantiles o atónicas) o parciales (simples o complejas) (Smith y col., 2018).

Una de las dificultades que representa tener un estado libre de crisis va a depender de la adherencia satisfactoria a los medicamentos anticonvulsivantes. Sin embargo, son los mismos anticonvulsivantes cuyos efectos adversos inciden en la baja adherencia a la terapia farmacológica. Estos efectos son más comunes en los medicamentos tradicionales y un poco menos frecuentes en aquellos que son de nuevas generaciones.

Una prioridad en este contexto es la necesidad que el paciente tenga acceso a los medicamentos, lo que significa garantizar su adecuada distribución y dosificación, evitando posibles interrupciones, reduciendo las barreras en la atención y prescripción. El personal de salud que se encarga del tratamiento de las personas con epilepsia debe ser consciente de su posición clave a la hora de examinar y discutir las estrategias de atención. Por consiguiente, deben encaminar sus acciones hacia una mejor calidad de vida tanto de los pacientes como de su grupo familiar (Vergara y col., 2019).

2.5 Medicamentos anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes son fármacos destinados a prevenir o disminuir la frecuencia y severidad de las crisis epilépticas. Tienen amplia variedad de efectos y actúan directa o indirectamente sobre el origen y la propagación de las crisis. En general, la mayoría de los fármacos que tratan las crisis sólo actúan sintomáticamente y no curan las convulsiones. El tratamiento puede comenzar con un único anticonvulsivante a dosis baja que puede ir incrementándose hasta lograr el control de las convulsiones. Menos del 15% de los pacientes presentan resistencia al tratamiento farmacológico debiendo asociarse otros fármacos para controlar las crisis.

La ILAE define resistencia al tratamiento como “el fracaso con dos esquemas de anticonvulsivantes tolerados, elegidos y utilizados apropiadamente, en monoterapia o en combinación, para lograr una ausencia sostenida de convulsiones”. Frente a esta situación se deberán considerar otras opciones disponibles para evitar un daño mayor que aumente la morbi-mortalidad y la discapacidad (Perucca y col., 2018). Los anticonvulsivantes controlan diversos tipos de crisis epiléptica pudiendo cada paciente requerir fármacos diferentes, o más de un fármaco en la Tabla 2 se describen los fármacos de primera y segunda línea según el tipo de crisis.

TIPO DE CRISIS	FÁRMACO DE 1RA LÍNEA	FÁRMACO DE 2DA LÍNEA
		O COADYUVANTE
<i>Tonicoclónicas de comienzo generalizado</i>	Valproato	Lamotrigina Levetiracetam Topiramato
<i>Tonicoclónicas focalizadas y focalizadas a bilateral</i>	Carbamazepina Lamotrigina Levetiracetam Fenitoína	Gabapentina Lacosamida Pregabalina Valproato
<i>Convulsiones no motoras típicas (de ausencias)</i>	Lamotrigina Valproato	Levetiracetam Topiramato
<i>Convulsiones no motoras atípicas (de ausencias)</i>	Lamotrigina Valproato Topiramato	Acetazolamida
<i>Crisis atónicas</i> <i>Crisis mioclónicas</i>	Valproato Levetiracetam	Lamotrigina Clonazepam

TABLA 2. ANTICONVULSIVANTES SEGÚN TIPO DE CRISIS (extraída de <https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-neuro/C3%B3gicos/trastornos-convulsivos/tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-las-crisis-comiciales>)

En el mercado existen más de 20 medicamentos anticonvulsivantes que representan la terapia mayormente elegida para disminuir o suprimir las crisis. Se clasifican en:

- **De primera generación:** fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína, etosuximida, ácido valproico, benzodiazepinas;
- **De segunda generación:** lamotrigina, levetiracetam, topiramato, zonisamida, oxcarbamazepina, perampanel, vigabatrin, rufinamida, felbamato, acetato de eslicarbazepina, lacosamida, pregabalina, gabapentin, tiagabine, brivaracetam, everolimus y estiripentol.

Si bien algunos anticonvulsivantes de primera generación todavía se utilizan, los de segunda generación tienen como ventaja menores interacciones y mejor tolerabilidad. La dosis apropiada de cualquier fármaco será la más baja que interrumpa las convulsiones y produzca la menor cantidad de efectos indeseables. En caso de aparecer toxicidad antes de controlar las crisis, se reduce a la dosis previa y se añade un segundo anticonvulsivante (Adomelekun, 2022).

Los medicamentos anticonvulsivantes poseen una estrecha ventana terapéutica, por eso es de suma importancia conocer tanto las propiedades farmacocinéticas del fármaco a utilizar (lineal o no lineal), como los factores especiales (fisiológicos o interacciones) que puedan afectar su concentración sistémica. Si no se alcanza la concentración terapéutica necesaria la frecuencia o intensidad de las crisis pueden aumentar. Por otro lado, si se excede en la dosis, aumenta la incidencia de aparición de efectos adversos (Katzung y col., 2019).

2.6 Sustitución de medicamentos anticonvulsivantes en el mundo

Los estudios de sustitución de medicamentos anticonvulsivantes comenzaron a cobrar importancia a comienzos de la década del 70 cuando se reportó un brote de intoxicaciones por fenitoína en Brisbane, Australia, que resultó en la hospitalización de 51 personas. Al investigar el hecho, se descubrió que todos los pacientes habían consumido cápsulas de 100 mg de fenitoína del mismo elaborador. Los estudios realizados por la autoridad sanitaria australiana detectaron que, si bien el contenido de principio activo de los lotes estudiados se encontraba dentro de los rangos aceptables de concentración, una modificación en uno de los excipientes de las cápsulas de 100 mg fue la causa de cambios en la biodisponibilidad del principio activo (Tyner, 1970). A partir de este hito se sientan las bases para la exigencia de estudios de bioequivalencia, sobre todo para anticonvulsivantes como la fenitoína, carbamazepina y ácido valproico. La falta de bioequivalencia terapéutica entre productos multifuente es un problema común en el mundo, y que se analiza en todos los países la mejor forma de controlarlo, con

opiniones encontradas entre las agencias regulatorias, las asociaciones médicas y el consumidor sobre el uso y la sustitución racional de medicamentos anticonvulsivantes.

La Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para la Salud del Reino Unido (MHRA) ha publicado lineamientos sobre la prescripción de medicamentos anticonvulsivantes genéricos y pautas para una sustitución racional. Dichos medicamentos son agrupados en 3 categorías basados en los posibles riesgos de convulsiones y otros efectos adversos que pueden presentarse durante la sustitución de marca, se detallan en la Tabla 3 (MHRA, 2020).

En la Categoría 1 están la carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, para los cuales se aconseja no hacer cambios en un paciente que tenga control de crisis con una marca, aun cuando las diferentes marcas tengan estudios de bioequivalencia aprobados.

Dentro de la Categoría 2 están el clobazam, clonazepam, eslicarbazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, perampanel, rufinamida, topiramato, valproato, zonisamida para los cuales aconseja preguntar a su médico si puede o no cambiar las marcas. Para estos medicamentos, el médico debe usar su juicio clínico y consultar al paciente y / o a su cuidador para decidir si se necesita permanecer con la misma versión. El médico debe considerar cosas como la frecuencia de las convulsiones y el historial de tratamiento. Si el paciente está libre de convulsiones, debe considerar qué impacto tendría tener una convulsión irruptiva. También deben tener en cuenta los otros factores explicados en la categoría.

Finalmente, dentro de la categoría 3 se encuentran el brivaracetam, etosuximida, gabapentina, lacosamida, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, vigabatrin para los cuales indica que no debería haber diferencias entre las distintas versiones con respecto a convulsiones o efectos secundarios.

Además de las 3 categorías de fármacos anticonvulsivantes basadas en el riesgo, se deben considerar factores relacionados con el paciente al decidir si es necesario mantener la continuidad del suministro de un producto específico.

Categoría 1 (Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína)	No sustituir dentro de lo posible
Categoría 2 (Clonazepam, Eslicarbazepina, Lamotrigina, Topiramato, Valproato)	Sustituir con criterio medico teniendo en consideración la frecuencia de los episodios epilépticos
Categoría 3 (Gabapentin, Lacosamida, Levetiracetam, Pregabalina, Brivaracetam)	La sustitución no debería ocasionar problemas relacionados con el medicamento, pero considerar otros factores relacionados con el paciente como ansiedad, confusión, insatisfacción, abandono de tratamiento producto del cambio.

TABLA 3. CRITERIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE LA MHRA

También es importante considerar el impacto negativo que la sustitución puede tener en cuanto a la adherencia al tratamiento, ya que cambios en la forma, color o tamaño del fármaco pueden provocar ansiedad, inseguridad o confusión en el paciente. Adicionalmente, existen pacientes que asocian el menor precio del medicamento con una menor calidad de este. Por este motivo, es importante que tanto médicos como farmacéuticos mantengan un canal de comunicación con el paciente para aliviar estas dudas (Straka y col., 2017).

Un estudio realizado en el año 2018 por el “Departamento de Neurología del Centro de Epilepsia Berlin-Brandenburg” en conjunto con el “Instituto Nacional de Desordenes Neurológicos de EE. UU.” determinó que la variabilidad en el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ entre medicamentos anticonvulsivantes innovadores versus genéricos era mínima, y comparable con la variabilidad existente entre distintos lotes de un mismo producto (Holtkamp y col., 2018). Sin embargo, al evaluar informes proporcionados por entidades de seguridad social de ambos países se observó un incremento en el uso de servicios hospitalarios por parte de los pacientes luego de realizada la sustitución. Los estudios clínicos realizados no determinaron un incremento en la frecuencia de episodios epilépticos o efectos adversos, con lo cual se propone que dichos ingresos se deben al rechazo o no adherencia al tratamiento por parte del paciente al observar cambios en la forma o color del comprimido. Los autores sugieren iniciar en un nuevo paciente con el tratamiento con el medicamento anticonvulsivante genérico en lugar de sustituirlo luego, o acompañar dicha sustitución con un extenso asesoramiento al paciente que ya se encuentre en tratamiento (Holtkamp y col., 2018).

Un estudio exploratorio, observacional, no terapéutico realizado en la Universidad de Maryland Baltimore en el 2020 sobre la equivalencia de medicamentos anticonvulsivantes genéricos observó que los pacientes que poseían una opinión previa negativa sobre los genéricos presentaban con mayor frecuencia reacciones adversas (efecto nocebo). El efecto se asoció con mayor incidencia en los pacientes medicados con lamotrigina, posiblemente debido a que en los EE. UU. existe una mayor variedad de genéricos con este principio activo con

diferencias en su forma y color, pudiendo contribuir al rechazo del tratamiento por el paciente. Por otro lado, en pacientes medicados con otros anticonvulsivantes como pregabalina, gabapentina, fenitoína o fenobarbital no se observaron efectos adversos (Das, 2020).

En un estudio de bioequivalencia de levetiracetam prospectivo, abierto, no aleatorizado, de múltiples dosis en estado estacionario en 12 pacientes no se observaron diferencias significativas en la bioequivalencia entre el producto innovador y la marca genérica, ni tampoco incremento en la frecuencia/intensidad de episodios epilépticos o incidencia de efectos adversos (Markoula, 2017).

Sobre la bioequivalencia de fenitoína, en un estudio comparativo de bioequivalencia en un total de 17 pacientes demostró diferencias en la biodisponibilidad entre los distintos genéricos y que la magnitud de estas diferencias de concentración plasmática tendría una alta probabilidad de afectar la incidencia de efectos adversos y el control de los episodios epilépticos. Los investigadores también concluyeron que para esta droga los estudios de disolución *in vitro* eran indicadores confiables de bioequivalencia *in vivo* (Soryal y col., 1992).

A través de dos estudios realizados en 2015 y 2016 sobre la sustitución de la lamotrigina, la Sociedad Estadounidense de Epilepsia (AES) determinó que los estándares de bioequivalencia exigidos por la FDA son apropiados para los medicamentos anticonvulsivantes y que la sustitución de marcas por genéricos aprobados reduce el costo sin comprometer la eficacia. Basándose en los resultados obtenidos, la AES sugiere además una mayor participación por parte de los profesionales de la salud al realizar sustitución con genéricos de diferente color o forma a la marca innovadora para no impactar en la adherencia del paciente, brindando información y resolviendo dudas (Vossler y col., 2016).

2.7 Impacto económico de la sustitución de anticonvulsivantes

La sustitución de medicamentos innovadores por genéricos es una práctica común en todas las áreas terapéuticas. Según informes de la FDA, el costo de medicamentos genéricos es un 80 – 85% menor, generando un ahorro en los consumidores estimado en US\$ 8 – 10 millones por año (Straka y col., 2017), mientras que en Europa se estima que en el año 2015 el uso de medicamentos genéricos generó un ahorro aproximado de € 1.000 millones debido a la expiración de múltiples patentes (Institute for Healthcare Informatics, IMS, 2015).

Sin embargo, si bien a simple vista el uso de medicamentos anticonvulsivantes similares puede representar un ahorro en el gasto del paciente, este ahorro puede verse anulado o superado por el costo del reingreso hospitalario del paciente ante una nueva crisis epiléptica o aparición

de efectos adversos, repercutiendo además en su calidad de vida y la de sus familiares (Argumosa y col., 2005).

En el caso de la carbamazepina, un anticonvulsivante de baja solubilidad y/o cinética no lineal, en un estudio realizado sobre un total de 64,000 pacientes se reemplazó la carbamazepina de marca por un genérico en el 20% de la población. Se observó un ahorro inicial en el gasto de los pacientes de € 216 mil euros anuales. Sin embargo, el costo de las consecuencias derivadas del cambio (controles de sangre, aumento de visitas, aumento de ingresos por convulsiones, aumento de ingresos por accidentes) ascendió a € 7,5 millones (Argumosa y col., 2005).

Un estudio realizado en Estados Unidos sobre un total de 33,625 pacientes relaciono un incremento estimado del 30% en el gasto médico anual durante periodos en los cuales se realizó sustitución de anticonvulsivantes innovadores por genéricos. El incremento en el gasto fue producto de un aumento en el uso de otros medicamentos y en los ingresos y permanencia en centros hospitalarios (Helmerts y col., 2010).

En este sentido, un estudio realizado en Alemania determinó que la sustitución de medicamentos no representaba una mejora en el costo-beneficio si se detectaba una disminución en la adherencia al tratamiento. Los pacientes no adherentes luego de la sustitución eran más propensos a requerir tratamientos complementarios en centros hospitalarios por periodos más extensos. El estudio concluyó que para los genéricos un 40% más económicos que el innovador no era costo-eficiente la sustitución para casos en los cuales la no-adherencia sea mayor al 5,2% de la población (Treuer y col., 2009).

Es importante destacar que la no-adherencia no solo se da en casos de sustitución de medicamentos, sino que también ocurre con frecuencia para anticonvulsivantes innovadores de elevado precio, observándose sobre todo en zonas de bajos recursos económicos. Para estos casos, la sustitución podría representar un incremento en la adherencia al tratamiento con una mejora en la calidad de vida y disminución de visitas hospitalarias (Piper y col., 2017).

3. Materiales y métodos

3.1 Encuesta

Se realizó una encuesta transversal de abril a mayo de 2019. Los formularios de la encuesta se distribuyeron por correo electrónico a los miembros de LACE (160 aproximadamente), por más de 3 veces durante 4 semanas en forma consecutiva, la participación fue estrictamente voluntaria y anónima.

Se redactaron 28 preguntas tipo si/no, o con escala de Likert para responder en menos de 5 minutos. La encuesta fue validada por 5 profesionales y se hicieron las correcciones pertinentes antes de enviarla, la versión usada se muestra en el ANEXO 1.

Las preguntas se organizaron en 4 secciones; la primera sección fue "datos generales" donde se recolectaron las características demográficas y experiencia profesional de la población. Las secciones segunda y tercera fueron "opinión y proceder profesional" e "impacto clínico de la sustitución", con preguntas sobre la sustitución entre medicamentos innovadores y copia, en estas secciones se eligieron preguntas cerradas o de opción múltiple para permitir una mejor evaluación de los datos. La última sección fue "conformidad y calidad de las normas", en la cual se plantearon varias afirmaciones que buscaban evaluar el grado de conocimiento de las regulaciones existentes y si existe la necesidad de capacitar a los profesionales de la salud en medicamentos similares o copias

Definición del fenómeno a estudiar: Se evaluó acerca de la percepción, conocimiento y formación de los médicos de LACE sobre los anticonvulsivantes genéricos y su intercambiabilidad y/o sustitución.

Tamaño de la muestra y validación: El tamaño de la muestra para un diseño de encuesta basado en una muestra aleatoria simple, puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(N \times z^2 \times p \times q)}{(i^2 \times (N - 1) + z^2 \times p \times q)}$$

Dónde,

n	tamaño de muestra
N	Población
p	prevalencia/proporción esperada (p=5)
q	1 - p
z	1,96 (a=0,05) o 2,58 (a=0,01)
i	Error que se estima cometer

Se calculó el tamaño de una muestra aleatoria simple considerando que un 70% de los encuestados tendrían una actitud positiva sobre los medicamentos genéricos y su sustitución. Cincuenta y cuatro respuestas serían el número mínimo para ser representativa con un 10 % de margen de error y un 95% de nivel de confianza (Raosof, 2015). Se utilizó estadística descriptiva para analizar las características de los participantes.

Análisis de la encuesta: Los resultados se presentan en frecuencia y proporciones.

3.2 Requerimiento de obras sociales

Se buscó la información que las prepagas y las obras sociales envían a las farmacias oficiales con respecto a los requisitos que deben cumplir las prescripciones para ser aceptadas y dispensadas (si es requisito o no el nombre genérico o marca comercial) (ANEXO 2).

3.3 Precios de medicación anticonvulsivante

Se consultó en la base de datos de medicamentos KAIROS sobre el precio actualizado a octubre de 2021 de los siguientes anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, levetiracetam, lacosamida, topiramato.

Se calculó la dosis diaria definida (DDD) para dichos fármacos según la siguiente fórmula y relación con el costo (Holtkamp y col., 2018).

$$\text{Precio/DDD} = \text{Precio x mg.} \times \text{DDD}$$

4. Resultados

4.1 Encuesta

La encuesta se envió a los miembros de LACE por correo electrónico, se recibieron 60 respuestas, cincuenta y ocho completas para procesar. Las características de la población de estudio se muestran en la Tabla 4, respondieron más mujeres que hombres, el 78 % mayores de 40 años, 95 % neurólogos y un 70 % con más de 15 años en el ejercicio de la profesión. Además, la mayoría respondió que se habían capacitado en medicamentos en el último año.

Características	Porcentaje (n)
Género	
Hombre	31 % (18)
Mujer	69 % (40)
Edad	
Menor a 29 años	7 % (4)
Entre 30 a 39 años	15 % (9)
Entre 40 y 49 años	28 % (16)
Mayor a 50 años	50 % (29)
Especialidad	
Neurología	65 % (38)
Neurología Infantil	29 % (17)
Otras	5 % (3)
Años de ejercicio de la profesión	
1 a 5 años	12 % (7)
6 a 15 años	18 % (10)
Más de 15 años	70 % (41)
Curso de capacitación en el último año	
Si	77 % (43)
No	23 % (15)
Todos los medicamentos copia que contienen carbamazepina son igualmente seguros y eficaces	
Si	
No	18 % (10)
En algunos casos	38 % (22)
	44 % (26)
Prescripción por nombre	
Genérico	19 % (11)
Comercial	3 % (2)
Genérico y Comercial	78 % (45)
Frecuencia con que habla con los pacientes	
Algunas veces	47 % (27)
Casi siempre	29 % (17)
Rara vez	7 % (4)
Siempre	17 % (10)
Nunca	0 % (0)

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Un 55% de los médicos encuestados informo prescribir medicamentos anticonvulsivantes a más del 50% de sus pacientes, un 22% entre el 25% y 50%, un 17% entre un 11% a 25%, un 3% entre un 6% a 10% y un 1% a menos del 5%.

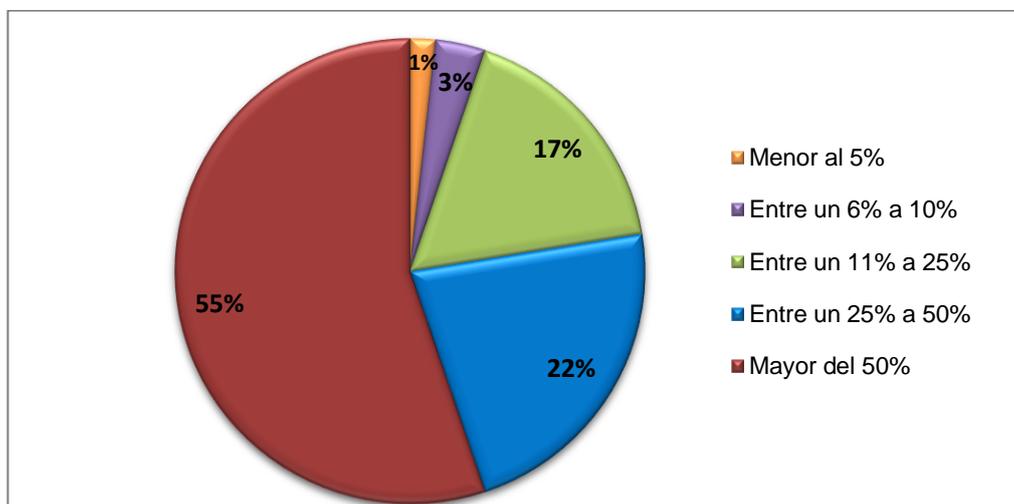


FIGURA 3: PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES

El 16 % de los encuestados considera que los medicamentos “copia” son igual de efectivos que el innovador, un 82 % considera que en ocasiones es cierto, y un 2 % considera que no poseen la misma efectividad. Por otra parte, un 12 % de los encuestados considera que los medicamentos anticonvulsivantes “copia” comercializados en el territorio argentino cuentan con ensayos de bioequivalencia, un 18 % sostiene que este no es el caso, y un 70 % considera que en ciertas ocasiones cuentan con ellos (Figura 4).

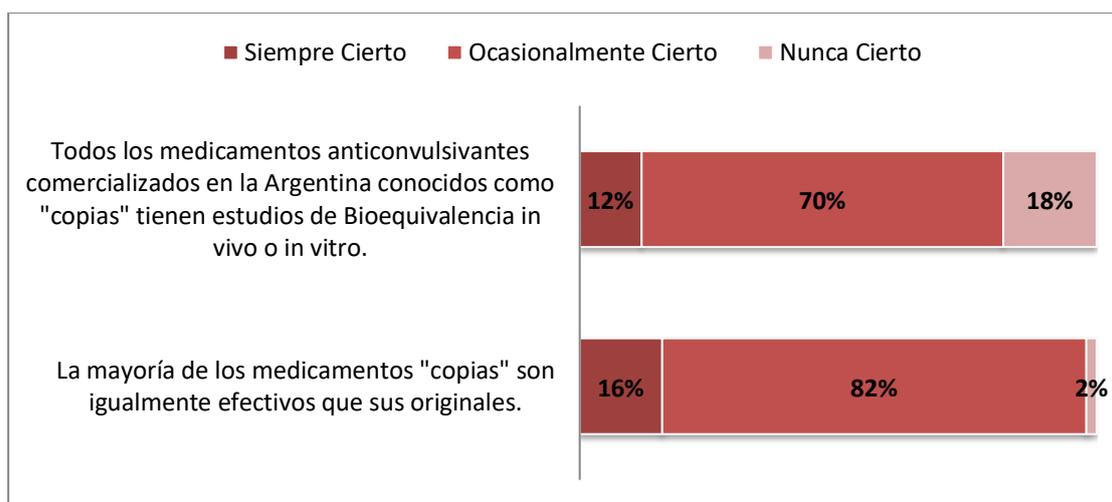


FIGURA 4: COMPARACIÓN ENTRE EFECTIVIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS “COPIA”

Entre los profesionales encuestados, un 18 % está a favor de la sustitución de medicamentos innovadores por “copias”, un 32 % está en contra, y un 50 % no tiene una postura (Figura 5).

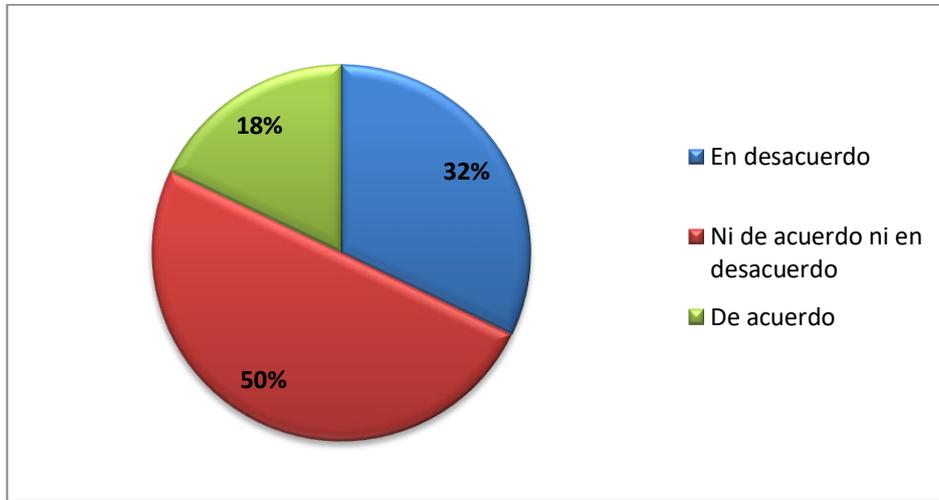


FIGURA 5: OPINIÓN SOBRE LA SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTO INNOVADOR POR UNA “COPIA”

Cuando se pregunta sobre su experiencia al sustituir un anticonvulsivante innovador por uno “copia”, en el control de las crisis y los efectos adversos, un 45 % respondió que hay aumento del número de convulsiones y un 36 % que se producen aumentos de aparición de efectos adversos (Figura 6).

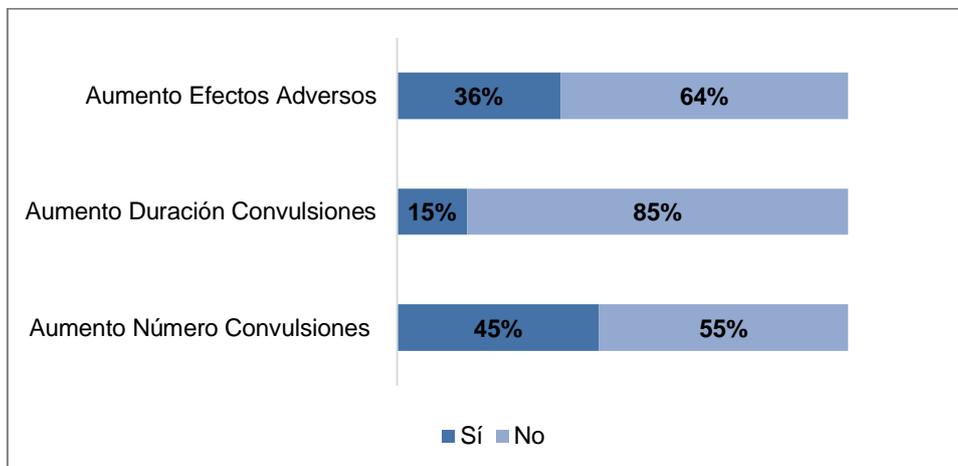


FIGURA 6: INTERCAMBIABILIDAD INNOVADOR – “COPIA”

La siguiente pregunta plantea una situación similar a la anterior, pero se pregunta cuando se sustituye un anticonvulsivante “copia” por otra “copia” (distintas marcas de similares), un 64% responde que aumenta el número de convulsiones y 48 % los efectos adversos (Figura 7).

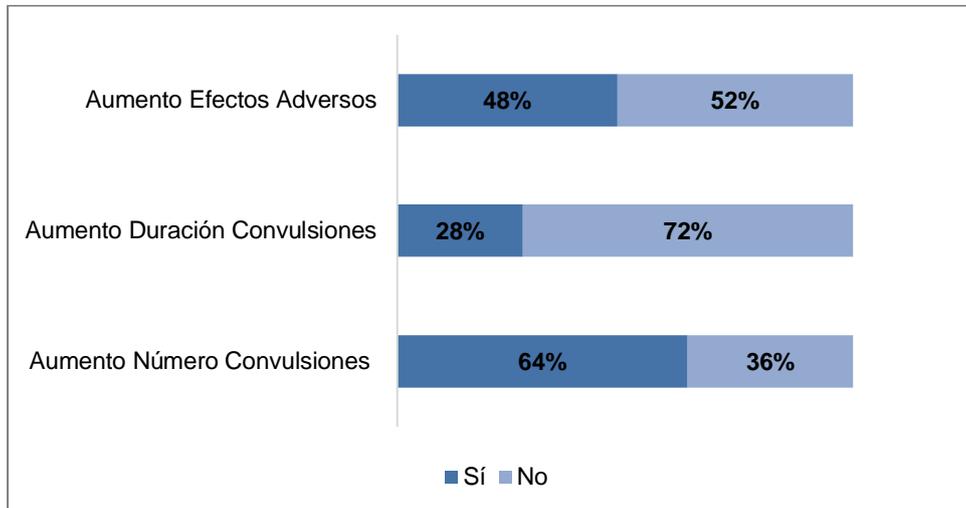


FIGURA 7: INTERCAMBIABILIDAD DE ANTICONVULSIVANTES “COPIA”- “COPIA”

Los anticonvulsivantes para los cuales opinan los neurólogos que han tenido más inconvenientes al sustituir un medicamento innovador por una “copia” fueron los siguientes en orden decreciente: carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, valproato y fenitoina (Figura 8).

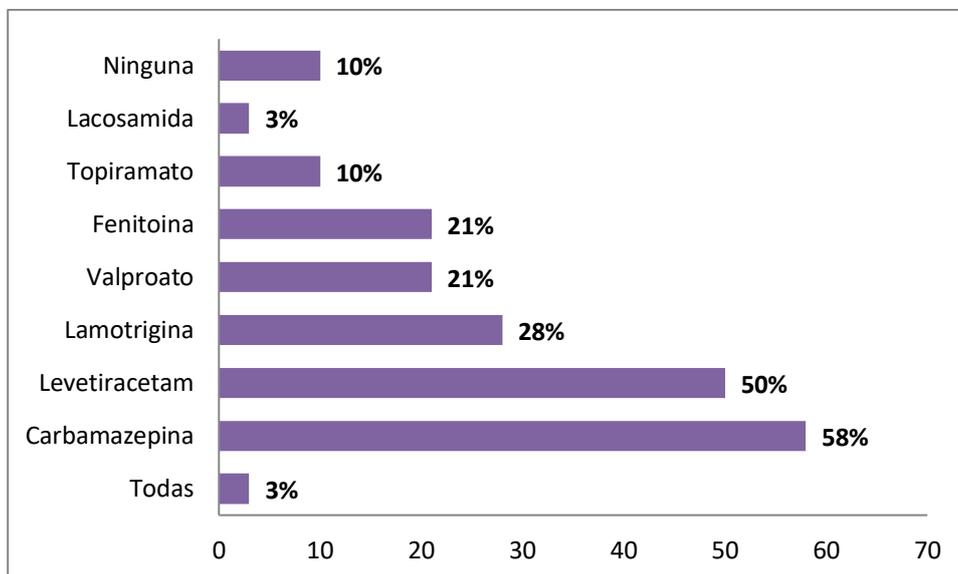


FIGURA 8: ANTICONVULSIVANTES CON PROBLEMAS DE INTERCAMBIABILIDAD.

Con respecto a no sustituir la marca de medicamentos con estrecha ventana terapéutica, un 80 % de los encuestados consideraron que esto es en ocasiones cierto (Figura 9).

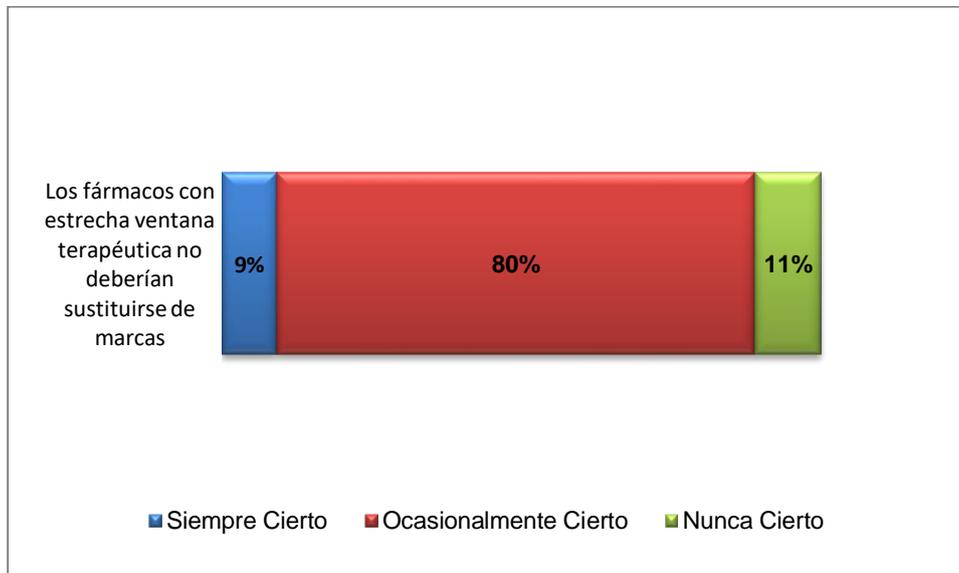


FIGURA 9: SUSTITUCIÓN DE FÁRMACOS CON ESTRECHA VENTANA TERAPÉUTICA

Aproximadamente la mitad de los profesionales encuestados consideraron que es necesario establecer una política de sustitución de marcas comerciales en la Argentina y la mayoría demostraron interés en recibir formación adicional sobre la sustitución de medicamentos “copias” (Figura 10).

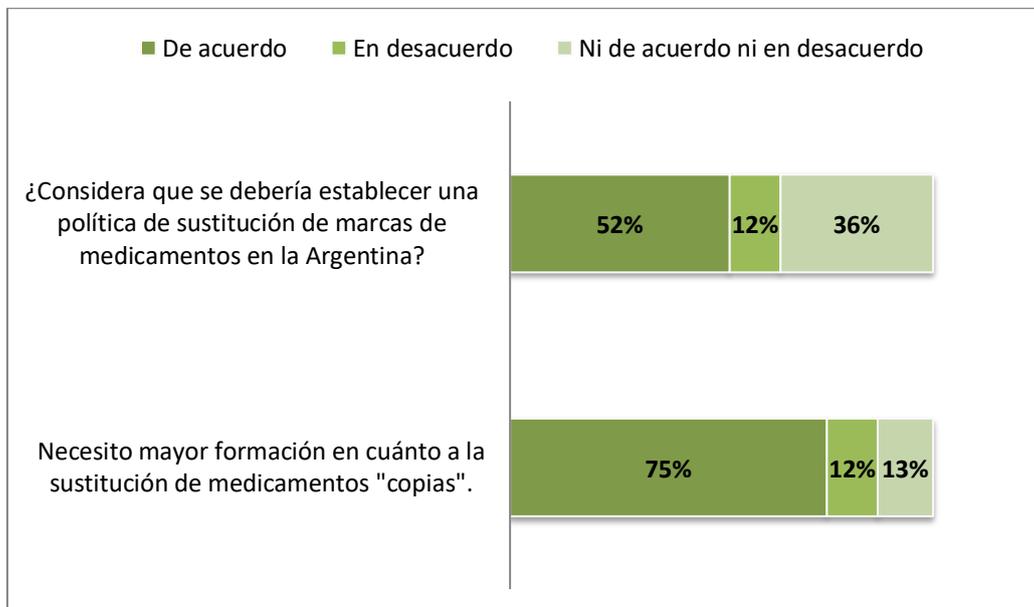


FIGURA 10: INFORMACIÓN MEDICAMENTO “COPIA”

Finalmente, un 43 % de los entrevistados respondieron que mantienen un canal de comunicación frecuente con sus pacientes con respecto a la calidad de los medicamentos copia (Figura 11).

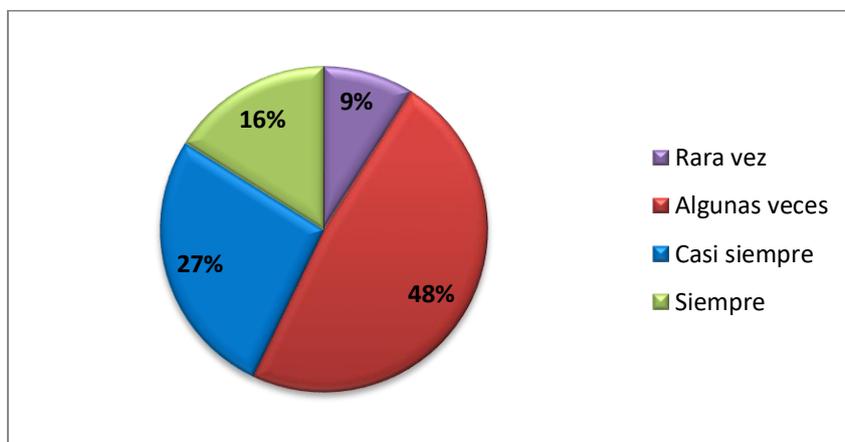


FIGURA 11: COMUNICACIÓN CON PACIENTE

4.2 Requerimiento de obras sociales

Se investigaron los requerimientos de 98 Prepagas y Obras Sociales sobre la prescripción por marca comercial o denominación genérica. Solo un 21 % de las mismas tenían como requisito la prescripción por denominación genérica, mientras que un 79 % aceptaban como válida la prescripción por marca comercial. A la hora de realizar la prescripción, un 19 % de los médicos encuestados prescribe el medicamento por la denominación genérica, un 3 % prescribe solamente por marca comercial, y un 78 % prescribe por denominación genérica con marca comercial sugerida (Figura 12).

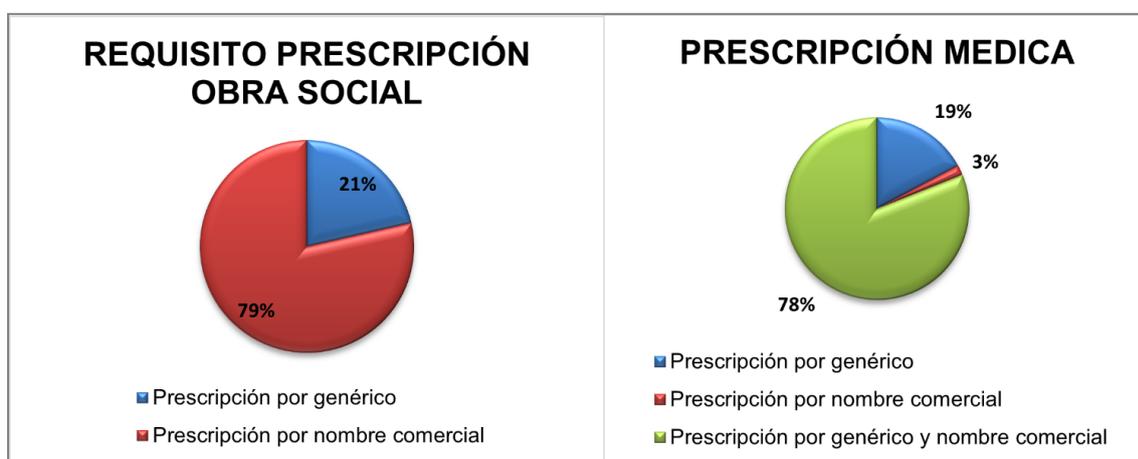


FIGURA 12: REQUISITO PRESCRIPCIÓN OBRA SOCIAL VS. PRESCRIPCIÓN MÉDICA

4.3 Comparación de precios

Se compararon los precios de los distintos anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, levetiracetam, lacosamida, topiramato) con respecto al innovador del mercado argentino. Esta comparación se realizó entre una o más marcas según la dosis más prescrita en una sola presentación de cada anticonvulsivante en el mes de octubre de 2021.

Para el caso de la carbamazepina 200 mg se comercializan 3 marcas además del innovador para la presentación de 30 comprimidos. El precio de las copias A y B son menores al innovador, en un 2 y 12 % respectivamente, mientras que el precio de la copia C es un 12 % mayor. En el caso de la presentación de 400 mg solamente se comercializa el innovador.

Carbamazepina 200 mg x 60 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 5931/03)	2.080,41	34,67	0,17	-12%
B (Disp. 3925/04)	2.319,50	38,66	0,19	-2%
Innovador	2.355,27	39,25	0,20	-
C (Disp. 2997/02)	2.635,78	43,93	0,22	+12%

TABLA 5. PRECIOS CARBAMAZEPINA 200 mg

Para ambas dosis de la oxcarbazepina solamente existe una marca copia (con ensayo de bioequivalencia demostrada) en el mercado argentino además del innovador. Tanto para la dosis de 300 mg como para la dosis de 600 mg, la copia resulta un 1% más económica.

Oxcarbazepina 300 mg x 30 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 3886/04)	4.175,65	139,17	0,46	-1%
Innovador	4.207,44	140,28	0,47	-

TABLA 6. PRECIOS OXCARBAZEPINA 300 mg

Oxcarbazepina 600 mg x 30 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 3886/04)	8.045,47	268,18	0,45	-1%
Innovador	8.099,18	269,97	0,45	-

TABLA 7. PRECIOS OXCARBAZEPINA 600 mg

En el caso de la lamotrigina, para las dosis de 25 mg y 100 mg existen 5 marcas, cuyos precios varían entre un 22 hasta un 39 % más económicos que el innovador para la dosis de 25 mg, y entre un 27 a un 32 % más económico para la dosis de 100 mg.

Lamotrigina 25 mg x 30 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 6888/14)	1.141,04	38,03	1,52	-39%
B (Disp. 846/16)	1.351,25	45,04	1,80	-28%
C (Disp. 5492/15)	1.380,67	46,02	1,84	-26%
D (Disp. 2584/10)	1.404,21	46,81	1,87	-25%
E (Disp. 10324/17)	1.450,01	48,33	1,93	-22%
Innovador	1.861,72	62,06	2,48	-

TABLA 8. PRECIOS LAMOTRIGINA 25 mg

Lamotrigina 100 mg x 30 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 6888/14)	3.214,03	107,13	1,07	-32%
E (Disp. 10324/17)	3.336,25	111,21	1,11	-30%
B (Disp. 846/16)	3.401,59	113,39	1,13	-28%
C (Disp. 5492/15)	3.479,30	115,98	1,16	-27%
D (Disp. 2584/10)	3.484,08	116,14	1,16	-27%
Innovador	4.755,29	158,51	1,58	-

TABLA 9. PRECIOS LAMOTRIGINA 100 mg

Para el levetiracetam 500 mg x 60 comp. existen 7 copias con un precio entre el 5 y el 40 % menor al innovador.

Levetiracetam 500 mg x 60 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 5920/12)	7.325,22	122,09	0,24	-40%
B (Disp. 3800/13)	9.445,66	157,43	0,31	-22%
C (Disp. 7007/19)	9.738,65	162,31	0,32	-20%
D (Disp. 2861/11)	9.757,25	162,62	0,33	-20%
E (Disp. 3766/12)	10.274,72	171,23	0,34	-16%
F (Disp. 7060/15)	11.396,47	189,94	0,38	-6%
G (Disp. 3875/06)	11.547,20	192,45	0,38	-5%
Innovador	12.174,04	202,90	0,41	-

TABLA 10. PRECIOS LEVETIRACETAM 500 mg

Para la presentación de la lacosamida 100 mg x 30 comp. se comercializan 3 marcas además del innovador con precios entre el 37 y 45% menor, mientras que para las presentaciones de 200 mg los precios alcanzan entre un 44 a 51% menor.

Lacosamida 100 mg x 30 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 4048/19)	6.340,37	211,35	2,11	-45%
B (Disp. 0909/21)	7.107,98	236,93	2,37	-38%
C (Disp. 6375/15)	7.211,53	240,38	2,40	-37%
Innovador	11.508,58	383,62	3,84	-

TABLA 11. PRECIOS LACOSAMIDA 100 mg

Lacosamida 200 mg x 30 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 4048/19)	11.330,38	377,68	1,89	-51%
B (Disp. 0909/21)	12.818,15	427,27	2,14	-45%
C (Disp. 6375/15)	12.999,88	433,33	2,17	-44%
Innovador	23.155,72	771,86	3,86	-

TABLA 11. PRECIOS LACOSAMIDA 200 mg

Finalmente, para el topiramato 25/100 mg x 28 comp. existen 4 marcas comerciales alternativas. Para la dosis de 25 mg dos de las marcas copia cuentan con precios entre un 2 y 19 % menor al innovador respectivamente, mientras que las marcas C y D se ubican con un precio entre el 1 y 10 % por encima del innovador. Para la dosis de 100 mg solamente una marca cuenta con un precio más económico al innovador, siendo un 57 % menor.

Topiramato 25 mg x 28 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 6876/14)	1.277,03	45,61	1,82	-19%
B (Disp. 1779/14)	1.543,49	55,12	2,20	-2%
Innovador	1.581,12	56,47	2,26	-
C (Disp. 540/12)	1.599,09	57,11	2,28	+1%
D (Disp. 12739/16)	1.731,72	61,84	2,47	+10%

TABLA 12. PRECIOS TOPIRAMATO 25 mg

Topiramato 100 mg x 28 comp.				
Marca Comercial	Precio (\$)	Precio Unitario (\$)	Precio por mg (\$)	Variación Porcentual
A (Disp. 6876/14)	1.905,82	68,07	0,68	-57%
Innovador	4.433,66	158,35	1,58	-
B (Disp. 1779/14)	4.517,24	161,33	1,61	+2%
C (Disp. 540/12)	4.633,64	165,49	1,65	+5%
D (Disp. 12739/16)	4.883,43	174,41	1,74	+10%

TABLA 13. PRECIOS TOPIRAMATO 100 mg

Para los anticonvulsivantes tradicionales, la diferencia de precio en base a dosis diaria definida entre el innovador y la copia más económica es menor al 10 % para la carbamazepina, y menos del 1 % para la oxcarbazepina. Por otro lado, para los anticonvulsivantes más novedosos como la lamotrigina, el levetiracetam y el topiramato, la diferencia de costo en base a dosis diaria definida entre el innovador y la copia más económica excede el 40 % para la lamotrigina, el 60 % para el levetiracetam y un 150 % para el topiramato (Figura 13).

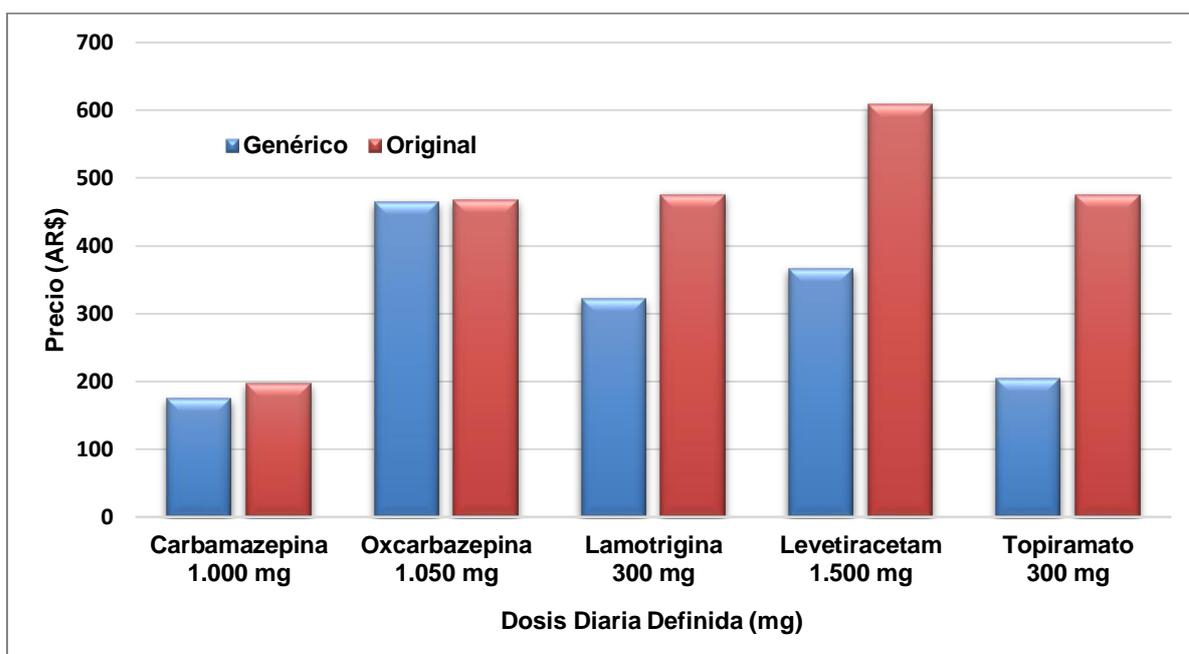


FIGURA 13: PRECIO EN BASE A DOSIS DIARIA DEFINIDA

5. Discusión

Se utilizó una encuesta para valorar la percepción de los médicos de LACE sobre los anticonvulsivantes copias o similares y su formación acerca de la intercambiabilidad y equivalencia terapéutica. Este trabajo se suma al presentado anteriormente por Zappacosta, 2014 y Larrosa 2017, en el marco del proyecto Utilización Racional de Medicamentos en el Siglo XXI, de esta Universidad.

De acuerdo con las respuestas recibidas de los médicos de LACE, se observó un elevado grado de incertidumbre con respecto a la percepción de la efectividad de los anticonvulsivantes “copia” en relación con el innovador (un 82 %) y a la realización de ensayos de bioequivalencia para estos (70 %). Resulta interesante considerando que un 77 % de los encuestados sostienen haber realizado cursos de actualización en el último año, y se encuentran ejerciendo su profesión en un tiempo posterior a las normas de bioequivalencia, como la disposición 3185/99 y sus modificaciones. De hecho, un 75 % de los entrevistados afirmaron necesitar mayor formación en cuanto a la sustitución de medicamentos “copia” y además afirman que es mejorar las políticas de intercambio y sustitución.

Es de interés destacar también que un 30 % de los médicos encuestados comenzaron su ejercicio luego de que entrara en vigor la Ley 25.649 de prescripción por nombre genérico sancionada en el año 2002. Sin embargo, sólo un 18 % contesta que la cumple, mientras que un gran porcentaje continúa prescribiendo por marca comercial. La prescripción por denominación genérica no estaría debidamente reforzada por las obras sociales y prepagas, la mayoría (79 %) no la requieren como condición de dispensa. Es de interés en un futuro trabajo evaluar el impacto de la prescripción por marca comercial sobre el paciente a la hora de seleccionar si lleva o no un medicamento “copia” o similar.

Al preguntar sobre la sustitución de medicamentos anticonvulsivantes innovadores por “copias” los profesionales de LACE reportaron un 45 % de aumento en el número de convulsiones, y un 36 % en la aparición de efectos adversos. Cuando la sustitución es entre “copias”, un 64 % percibió un aumento en el número de convulsiones y en menor medida aumento en los efectos adversos. Esta percepción está de acuerdo con que el intercambio entre copias no significa intercambiabilidad.

Entre los fármacos anticonvulsivantes que reportaron mayores problemas al intercambiarlos con el innovador, se encuentra la carbamazepina, entre otros conocidos con problemas de intercambiabilidad. Pero llama la atención que aparezca el levetiracetam, de cinética lineal y con muy buena y rápida absorción (Smith y col., 2018), de tipo I en la Clasificación Biofarmacéutica necesitando únicamente estudios de bioequivalencia *in vitro*, y para el cual no se observaron diferencias con relevancia clínica en la bioequivalencia entre el levetiracetam

innovador y el genérico (Markoula y col., 2017). Pero esto puede deberse a la variabilidad intrínseca farmacocinética de la molécula, que ya ha sido reportada, como a posibles interacciones con ciertos fármacos coadyuvantes (de Toledo y col., 2022). A su vez llama la atención la baja cantidad de reportes de problemas al intercambiar la fenitoína, de cinética no lineal y baja solubilidad, para la cual se ha demostrado diferencias en la biodisponibilidad de los distintos genéricos de fenitoína, con una alta probabilidad de incrementar la aparición de efectos adversos y episodios epilépticos (Soryal y col., 1992), quizás porque en el país existen muy pocas marcas genéricas de fenitoína y además ha decaído su uso.

En el año 2017, Larrosa realizó una encuesta similar a esta pero enfocada a farmacéuticos, en la cual el 74 % de los entrevistados informó que sus pacientes demuestran interés a la hora de recibir información sobre medicamentos genéricos. En el actual estudio los médicos contestaron que sólo un 43 % de ellos mantienen un canal de conversación frecuente con sus pacientes sobre este tema.

Sobre el gasto en salud de medicamentos copias o similares del país, se observó que el precio de los anticonvulsivantes clásicos como la carbamazepina y la oxcarbazepina tiene poca variación con la marca innovadora. Sin embargo, para los anticonvulsivantes nuevos como la lamotrigina, el levetiracetam y el topiramato el precio de la marca innovadora es de un 50 % a 100 % mayor al de la copia o similar más económica.

Es importante mencionar que con la reciente Resolución 27/2022 del Ministerio de Salud, en la cual se establece un monto fijo de cobertura máxima de acuerdo con un listado de precios de referencia, la discrepancia entre el precio de venta de los medicamentos “copia” en relación con el innovador se ha incrementado para aquellos pacientes que acceden al medicamento a través de su obra social o prepaga. Esta nueva resolución es muy reciente y es posible que los médicos todavía no estén instruidos en ella, un buen punto para evaluar la penetración de la misma.

Con la actual crisis que atraviesa el país el acceso a los anticonvulsivantes de la marca innovadora se dificulta no sólo por motivos de importación, sino también por dificultades económicas del paciente. Por lo tanto, la importancia de medicamentos similares o copias en la Argentina radica en la diversificación de los laboratorios de suministro y la posibilidad de reemplazar una marca por otra en el caso habitual de la falta de medicamentos en las farmacias.

En un estudio posterior a este trabajo, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) realizó una encuesta a 800 neurólogos y epileptólogos del mundo reflejando que solamente un 40,3 % de los profesionales consideraban al anticonvulsivante genérico igual de seguro y efectivo al innovador, mientras que un 22,6 % no lo hace. Adicionalmente el estudio devolvió que los profesionales de los países de alto ingreso económico eran más propensos a fomentar el uso

de genéricos (46,5 %) a pesar de haber recibido menor formación, sólo un 25,2 % respondió haber asistido a más de un curso. Mientras que en los países de bajo ingreso económico el número de profesionales a favor del uso de genéricos fue mucho menor (35,9 %) a pesar de haber recibido mayor formación, un 54,7 % respondió haber asistido a más de un curso. Los investigadores proponen que se puede deber a la falta de confianza en las medidas regulatorias del país donde ejercen, o a la información sesgada proveniente de la industria farmacéutica en contra de los genéricos (Niyongere y col., 2022).

A pesar de la existencia de anticonvulsivantes bioequivalentes en la Argentina, la práctica de sustitución no se realiza de manera óptima, quizás por desconfianza o la falta de conocimiento de donde poder consultar información. Desde el 2019 existe un enlace oficial para consultar cuales productos tienen bioequivalencia, pero este no es muy conocido por los profesionales médicos o farmacéuticos. En el portal de Argentina.gob.ar se puede acceder a la búsqueda de listados biodisponibilidad y bioequivalencia. La información sobre los estudios de bioequivalencia es muy importante para apoyar la práctica de la sustitución racional porque garantizan que un medicamento genérico es bioequivalente con su innovador y por lo tanto terapéuticamente intercambiable. Esta información debe ser manejada por médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud.

En los países como los Estados Unidos, tanto la FDA como los farmacéuticos brindan información sobre medicamentos genéricos para los profesionales de la salud y pacientes, así como las pautas y las regulaciones sobre la intercambiabilidad de las marcas que respaldan la sustitución de los medicamentos genéricos. En el Reino Unido han establecido las categorías de los anticonvulsivantes para la sustitución de genéricos en base al riesgo del fármaco y así establecen las recomendaciones. Esta es una de las formas que apoyan e informan a los profesionales en la sustitución racional.

En la Argentina, la incertidumbre por parte de los profesionales de salud sigue siendo muy elevada a pesar de contar con formación con respecto al tema. Por ende, se deberán desarrollar estrategias para mejorar la confianza en las medidas regulatorias que demuestran la equivalencia terapéutica de los medicamentos "copia" utilizada y revisar y promocionar la información a la que estén teniendo acceso los profesionales, que sea más accesible, actualizada y sin sesgos.

6. Conclusión

Para los anticonvulsivantes es muy importante que los profesionales de la salud estén educados en la sustitución racional entre las marcas. Además, es importante que conozcan que medicamentos copias o similares tienen estudios de bioequivalencia con el medicamento innovador para realizar una correcta sustitución y una intercambiabilidad sin consecuencias terapéuticas. En este estudio se diagnosticó la situación sobre la educación y la percepción de los profesionales de LACE para la sustitución racional de anticonvulsivantes.

Se necesita una mejora en la comunicación a los médicos sobre los estudios de bioequivalencia y su aplicación para los anticonvulsivantes, ya que esto mejora el proceso y la confianza para la sustitución racional y el bienestar de los pacientes epilépticos.

7. Bibliografía

- Adomelekun, B. (2022). Tratamiento farmacológico de las crisis comiciales. University of Tennessee Health Science Center. Recuperado de <https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-convulsivos/tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-las-crisis-comiciales>
- Andrade, C. (2015). Bioequivalence of Generic Drugs: A Simple Explanation for a US Food and Drug Administration Requirement. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 76(06), e742-e744. doi: 10.4088/jcp.15f10094
- ANMAT. (1999). Disposición 3185: Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo. Recuperado de: <http://www.anmat.gov.ar>
- ANMAT. (2006). Disposición 5040: Régimen de buenas prácticas para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia. Recuperado de: <http://www.anmat.gov.ar>
- ANMAT. (2009). Disposición 758: Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos. Recuperado de: <http://www.anmat.gov.ar>
- ANMAT. (2016). Disposición 6766: Guía para la solicitud de Bioexenciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos con Requerimiento de Bioequivalencia. Recuperado de <http://www.anmat.gov.ar>
- ANMAT. (2018). Disposición 3371: Solicitud de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia *in vivo* por Sistema de Clasificación Biofarmacéutico a la Especialidad Medicinal Vecetam. Recuperado de: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2018/Dispo_3371-18.pdf
- ANMAT. (2019). Disposición 3289: Autorización de estudios de bioequivalencia *in vivo* – Procedimiento. Recuperado de <http://www.anmat.gov.ar>
- Argentina.org.ar. Biodisponibilidad y bioequivalencia. Listados (2022). (<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentos/bioequivalencia/1/listados>).
- Argumosa Gutiérrez, A., & Herranz Fernández, J. (2005). Impacto clínico y económico de los fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Revista De Neurología*, 41(01), 45. doi: 10.33588/rn.4101.2005233

- Bender, J. y Hernández, L. (2017). Consideraciones en el tratamiento del paciente con epilepsia. Artículo de revisión. Rev Haban Cienc Méd, 16(6). <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v16n6/rhcm08617.pdf>
- Cameron, A., Mantel-Teeuwisse, A. K., Leufkens, H. G., & Laing, R. O. (2012). Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: how much could be saved? Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 15(5), 664-73. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.004>
- Das, S. (2020). Evaluation of the Equivalency of Generic Drugs. Universidad de Maryland Baltimore. Recuperado de <https://archive.hshsl.umaryland.edu/handle/10713/13510>
- de Toledo M, de la Fuente E, Ramos C, y col. (2022) Extensive pharmacokinetic variability of Levetiracetam. ¿Are doctors aware? Epilepsy Research. 187:107029. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107029. PMID: 36272308.
- De Vries, T.P.G.M, Henning, R.H., Hogerzeil, H.V, Fresle, D.A y col. (1994). Guide to Good Prescribing: A Practical Manual, 9 (4). 66 – 71.
- FDA. (2013). List of products requiring bioequivalence studies as part of the application for marketing authorization. FDA Circular nº 2013-014. Recuperado de <https://www.fda.gov/ph/wp-content/uploads/2021/08/FDA-Circular-No.2013-014.pdf>
- FDA. (2021). Generic Drugs: Questions & Answers. Recuperado de <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers>
- Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J., & Elger, C. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, 55(4), 475-482. doi: 10.1111/epi.12550
- Helmers, S., Paradis, P., Manjunath, R., Duh, M., Lafeuille, M., Latrémouille-Viau, D. y col. (2010). Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. Epilepsy & Behavior, 18(4), 437-444. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.05.015
- Holtkamp, M., & Theodore, W. (2018). Generic antiepileptic drugs-Safe or harmful in patients with epilepsy? Epilepsia, 59(7), 1273-1281. doi: 10.1111/epi.14439
- IMS Institute for Healthcare Informatics. (2015) The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems: A European Perspective. Recuperado de https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS_Health_2015_-

[The Role of Generic Medicines in Sustaining Healthcare Systems -
A European Perspective.pdf](#)

- Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J., Araiza Martínez, M. E., Blengio Pinto, J. R., García Roig, F., & González Hernández, J. L. (2019). *Farmacología Básica y Clínica*. 14^o edición. McGraw Hill Interamericana. México, D. F.
- Larrosa, L. (2017). *Sustitución racional de medicamentos similares*. Tesis de grado. Universidad de Belgrano. CABA, Argentina.
- Malvestiti, F. (2017) *Impactos de la ley de genéricos en la industria farmacéutica*. Tesis de grado. Universidad de San Andrés. Buenos Aires, Argentina.
- Markoula, S., Chatzistefanidis, D., Gatzonis, S., Siatouni, A., Siarava, E., Verentzioti, A., Kyritsis, A. P., & Patsalos, P. N. (2017). Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure*, 48, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.012>
- Smith M, Metcalf C, Wilcox K. (2018). Capítulo 17: Farmacoterapia de la epilepsia. En Brunton L.L., Hilal-Dandan, R., y Knollmam B.C. (Eds.), *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13^a ed.). New York, EE.UU.: Mac Graw Hill.
- MHRA Medicines Health Regulatory Agency (2020). Switching between different versions of epilepsy medicine. Recuperado de <https://www.epilepsy.org.uk/info/treatment/anti-epileptic-drug-treatment/switching-between-different-versions-of-epilepsy-medicine>
- Niyongere, J, Welty, TE, Bell, MW, y col. Barriers to generic antiseizure medication use: Results of a global survey by the International League Against Epilepsy Generic Substitution Task Force. *Epilepsia Open*. 2022; 7: 260– 270. <https://doi.org/10.1002/epi4.12583>
- OMS (1996). WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Technical Report Series n^o 863. Annex 9.
- OMS (2006). Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series n^o 937. Annex 8.
- OMS (2017). Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability). Technical Report Series n^o 1003. Annex 6.

- OPS. (2011). Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Series-Med-Genericos-Span-1.pdf>
- Pérez L., & Chávez A (2014). Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares. Chávez A(Ed.), Farmacología general. Una guía de estudio. McGraw Hill. Mexico D.F.
- Perucca, P., Scheffer, I. E., Kiley, M. (2018). The management of epilepsy in children and adults. *The Medical Journal of Australia*, 208 (5): 226-233. DOI: 10.5694/mja17.00951
- Piper, K., Richman, J., Faught, E., Martin, R., Funkhouser, E., Szaflarski, J. y col. (2017). Adherence to antiepileptic drugs among diverse older Americans on Part D Medicare. *Epilepsy & Behavior*, 66, 68-73. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.017
- Presidencia de la Nación Argentina (1992). Decreto 150/92: Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. B.O: 27311-2
- Raosoft Inc, Raosoft Sample Size Calculator Seattle, USA2004 [cited 2015 May 15]. Recuperado de: <http://www.raosoft.com/samplesize.html>
- Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina (2002). Ley 25.649: Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico. B.O 29987-1.
- Stéfano, F. (2004). El medicamento genérico, su origen, utilidad y seguridad. *Medicina*, 64 (sup. II), 28-29. ISSN: 0025-7680.
- Soryal, I., & Richens, A. (1992). Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(8), 688–691. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.8.688>
- Straka, R., Keohane, D., & Liu, L. (2017). Potential Clinical and Economic Impact of Switching Branded Medications to Generics. *American Journal Of Therapeutics*, 24(3), e278-e289. doi: 10.1097/mjt.0000000000000282
- Tobar F. (2008) Economía de los medicamentos genéricos en America Latina. *Rev Panam Salud Pública*, 23(1):59–67.
- Treur, M., Heeg, B., Möller, H. J., Schmeding, A., & van Hout, B. (2009). A pharmacoeconomic analysis of patients with schizophrenia switching to generic risperidone

involving a possible compliance loss. BMC health services research, 9, 32.
<https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-32>

Tyrer, J. H., Eadie, M. J., Sutherland, J. M., & Hooper, W. D. (1970). Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. British Medical Journal, 4(5730), 271–273. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5730.271>

Vacca, C., Fitzgerald, J. y Bermúdez, J. (2006). Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. Revista Panamericana de Salud Pública. <https://scielosp.org/article/rpsp/2006.v20n5/314-323/>

Vergara, P., González, D., Gómez, U., Gómez, B., Martínez, P., Rosselli, D. y Pantoja, C. (2019). Reunión de expertos en epilepsia. Acta Neurol Colomb, 35(2), 89-98. <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v35n2/0120-8748-anco-35-02-89.pdf>

Vossler, D., Anderson, G., & Bainbridge, J. (2016). AES Position Statement on Generic Substitution of Antiepileptic Drugs. Epilepsy Currents, 16(3), 209-211. doi: 10.5698/1535-7511-16.3.209

Zappacosta, S. (2014). Medicamentos genéricos: situación de la carbamazepina en la Argentina. Tesis de grado. Universidad de Belgrano. CABA, Argentina.

Anexo 1

Encuesta sobre información de medicamentos copias o "genéricos" a miembros de LACE.

Este trabajo ha sido desarrollado por la Cátedra de Farmacología de la carrera de Farmacia de la Universidad de Belgrano y la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. El objetivo es diagnosticar la percepción y formación de los profesionales de la salud sobre los medicamentos copias y la sustitución racional de los mismos.

Lo invitamos a participar en esta encuesta de carácter voluntario y anónimo. Si acepta participar, sólo le llevará 5 minutos.

1.

¿Es usted médico? *

Marca solo un óvalo.

Sí

Ir a la pregunta 29

no

Ir a la sección 9 (Muchas gracias por su colaboración.)

Encuesta sobre información de medicamentos copias o "genéricos" a miembros de LACE.

2.

¿Es usted médico? *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

Datos generales

3.

Edad *

Marca solo un óvalo.

29 o menor

De 30 a 39 años

De 40 a 49 años

50 o mayor

4.

Género *

Marca solo un óvalo.

Mujer

Hombre

5.

Lugar/es donde trabaja *

Selecciona todas las opciones que correspondan.

- CABA
- Provincia de Buenos Aires
- Otras provincias

6.

¿Cuál es su especialidad? *

7.

¿Hace cuánto ejerce la medicina? *

Marca solo un óvalo.

- De 1 a 5 años
- De 6 a 15 años
- Más de 15 años

8.

¿En el último año se capacitó en materia de medicamentos? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

Proceder y opinión profesional

9.

¿Cómo realiza las prescripciones a sus pacientes? *

Marca solo un óvalo.

- Por nombre genérico.
- Por nombre comercial.
- Por nombre genérico y comercial.

10.

¿Considera que todos los medicamentos que contienen carbamazepina de igual dosis y forma farmacéutica son igualmente seguros y eficaces? *Marca solo un óvalo.*

*

- Sí
- No
- En algunos casos

11.

¿Con qué frecuencia habla con sus pacientes sobre la calidad de los medicamentos copias?

*

Marca solo un óvalo.

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Rara vez
- Nunca

12.

¿Considera que se debería establecer una política de sustitución de marcas de medicamentos en la Argentina?

*

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No
- No sabe

13.

¿Considera que se hace suficiente hincapié sobre el manejo de medicamentos copias * o "genéricos" en la Argentina en los programas académicos de la universidad?

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No
- No sabe

Preguntas de impacto sobre la sustitución de medicamentos originales y copias

14. ¿Cuál es el porcentaje de sus pacientes a los que les prescribe medicamentos anticonvulsivantes? *

Marca solo un óvalo.

- menor al 5%.
- entre un 6% a 10%.
- entre un 11% a 25%
- entre un 25% a 50%
- mayor del 50%

En base a su experiencia, en la sustitución de un medicamento anticonvulsivante "original" por un medicamento anticonvulsivante "copia", ha detectado alguno de los siguientes episodios:

15. Aumento en el número de convulsiones *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

16. Aumento en la duración de las convulsiones * *Marca solo un óvalo.*

- Sí
- No

17. Aumento en el número de efectos adversos * *Marca solo un óvalo.*

- Sí
- No

Considerando una situación similar a la anterior pero siendo la sustitución entre un medicamento anticonvulsivante "copia" por otra "copia", ha detectado alguno de los siguientes episodios:

18. Aumento en el número de convulsiones *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

19. Aumento en la duración de las convulsiones * *Marca solo un óvalo.*

Sí

No

20. Aumento en el número de efectos adversos. *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

21. De los siguientes fármacos, con cuál ha detectado un mayor número de inconvenientes en el intercambio entre "copias" y originales. *

Selecciona todas las opciones que correspondan.

carbamazepina

fenitoina

valproato

lamotrigina

topiramato

levetiracetam

lacosamida

todas

ninguna

Conformidad

22. Todos los medicamentos similares o copias aprobados por la ANMAT, pueden ser considerados terapéuticamente equivalentes a los medicamentos originales. *Marca solo un óvalo.* *

Verdadero
 Falso
 No sabe

23. Apruebo y sugiero la sustitución de medicamentos originales por medicamentos "copias". *Marca solo un óvalo.* *

En desacuerdo
 Ni de acuerdo ni en desacuerdo
 De acuerdo

24. Los fracasos terapéuticos y/o efectos adversos son un serio problema con algunos medicamentos "copias". *Marca solo un óvalo.* *

En desacuerdo
 Ni de acuerdo ni en desacuerdo
 De acuerdo

25. Existen algunas drogas con estrecha ventana terapéutica que su marca no debería ser sustituida incluso cuando es requerido por el paciente. *Marca solo un óvalo.* *

Nunca cierto
 Ocasionalmente cierto
 Siempre cierto.

26. La mayoría de los medicamentos "copias" son igualmente efectivos que sus originales. *Marca solo un óvalo.* *

Nunca cierto
 Ocasionalmente cierto
 Siempre cierto

27.

Todos los medicamentos anticonvulsivantes comercializados en la Argentina conocidos como "copias" tienen estudios de Bioequivalencia in vivo o in vitro.

Marca solo un óvalo.

- Nunca cierto
- Ocasionalmente cierto
- Siempre cierto

28.

Necesito mayor formación en cuánto a la sustitución de medicamentos "copias". *

Marca solo un óvalo.

- En desacuerdo
- Ni de acuerdo ni en desacuerdo
- De acuerdo

Anexo 2

Exigencia de las Obras Sociales y Prepagas de prescripción por nombre genérico.

OBRA SOCIAL/PREPAGA	PRESCRIPCIÓN POR NOMBRE GENÉRICO
AMCI	NO
AMEPBA	NO
AMICOS	NO
ANDAR	NO
APSOT/FSST	NO
AUTOMOVIL CLUB ARGENTINO	NO
AVALIAN	NO
BANCARIOS (OS.SSB)	NO
BIENESTAR SALUD	NO
BOREAL	NO
BRAMED	NO
BRISTOL MEDICINE	NO
CASA	SI
CEMIC	NO
COBERMED	SI
COLEGIO ESCRIBANOS	NO
COMEI	NO
COMESE	NO
CONSOLIDAR SALUD	NO
DAS CONGRESO	NO
DASUTEN	SI
DOSUBA	NO
ENSALUD	NO
FEDERADA SALUD	NO
FEMEBA	NO
FEMEDICA	NO
GALENO	NO
HOMINIS	NO
HOSPITAL ALEMAN	NO
HOSPITAL BRITANICO	NO
HOSPITAL ITALIANO	NO
HOSPITAL SIRIO LIBANES	NO
IOMA	SI
IOSFA	SI
JERARQUICOS SALUD	SI

LUIS PASTEUR	NO
MEDICAL'S	NO
MEDICUS CABA	NO
MEDIFE	NO
MEDIN	NO
MGN SALUD	NO
MIA	NO
MINERVA	NO
MUTUAL DEL CLERO	NO
MUTUAL ODONTOLOGICA ARGENTINA	NO
OBRA SOCIAL DE PRENSA	NO
OBRA SOCIAL DEL PERSONAL CINEMATOGRAFICO	SI
OBRA SOCIAL DEL PERSONAL DE DIRECCIÓN DE INDUSTRIA PRIVADA DEL PETRÓLEO	SI
OBRA SOCIAL DEL PERSONAL DE DIRECCIÓN DE LA INDUSTRIA CERVECERA Y MALTERA	SI
OBRA SOCIAL DEL PERSONAL DE LA TV	SI
OBRA SOCIAL EMPLEADOS IND. DEL VIDRIO	SI
O.S. CIUDAD BS.AS.	SI
OMINT	NO
ORDEM SUR (EX VANSAL)	NO
OSADEF	SI
OSAM	NO
OSAPM	NO
OSDE BINARIO	NO
OSDEPYM	NO
OSDIPP CABA	NO
OSECAC	SI
OSFATUN	NO
OSMATA CABA	NO
OSMECON SALUD	NO
OSMITA	NO
OSOSS	NO
OSPAGA	NO
OSPATCA	NO
OSPERYH	NO
OSPF	SI
OSPLAD	NO
OSPIM-AMTIMA CABA	NO

OSPOCE	SI
OSPRERA	NO
OSSEG	NO
OSTEL	NO
OSUNLAR	NO
PAMI	SI
PASTELEROS – ELEVAR	NO
PODER JUDICIAL	NO
PREMEDIC MED. PRIVADA	NO
PREVENCIÓN SALUD	NO
PROGRAMA DE SALUD	NO
SADAIC	NO
SANCOR SALUD CABA	SI
STAFF MÉDICO	NO
SERVESALUD	SI
SCIS	NO
SIMECO	NO
SWISS MEDICAL	NO
UAI SALUD	NO
UNIVERSAL ASSISTANCE	NO
UP ACCORD	SI
VALMED	NO
VISITAR	NO
W. HOPE	NO