



ORIGINAL

Persistencia al tratamiento con metformina de marca vs. genérica en monoterapia para la diabetes tipo 2: estudio retrospectivo de vida real mediante *propensity score matching*



A. Sicras-Mainar* y A. Sicras-Navarro

Dirección científica, Atrys Health, Barcelona, España

Recibido el 7 de octubre de 2020; aceptado el 30 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 26 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

Persistencia al tratamiento;
Diabetes mellitus;
Metformina;
Marca;
Genérico

Resumen

Objetivo: Evaluar la persistencia al tratamiento en sujetos con diabetes tipo 2 (DM2) polimedcados que se les administra un nuevo tratamiento con metformina 850 mg de marca vs. genérica en situación de práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos: Estudio observacional-retrospectivo, realizado a partir de los registros médicos de pacientes ≥ 50 años, que iniciaron tratamiento con metformina (marca vs. genérico) entre el 01/01/2016 y el 31/12/2017. El seguimiento de los pacientes fue de 2 años. Principales medidas: persistencia al tratamiento y consecuencias clínicas (control metabólico [HbA1c] e ingresos hospitalarios). Cada paciente del grupo de marca (referencia) se emparejó con otro del grupo genérico mediante *propensity score matching*. Se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, $p < 0,05$.

Resultados: Se emparejaron 863 pacientes con metformina de marca vs. genérica (relación 1:1). La media de edad fue de 60,8 (DE: 8,8) años y el 52,6% fueron mujeres. Con metformina de marca, la persistencia a los 24 meses de seguimiento fue un 8,6% superior a la genérica (63,2% vs. 58,2%; $p = 0,034$). El hazard ratio relativo a la marca fue del 0,83 (IC 95%: 0,71-0,96, $p = 0,013$). Durante el seguimiento hubo una mayor reducción porcentual de la HbA1c de marca vs. genérica (−6,8% vs. −4,1%; $p = 0,013$). Hubo una reducción del 19,1% en los ingresos hospitalarios superior con metformina de marca vs. genérica (8,9% vs. 11,0%; $p = 0,148$), aunque sin alcanzar la significación estadística.

Conclusiones: Los pacientes polimedcados que iniciaron un nuevo tratamiento con metformina de marca para la DM2 se asociaron a un mayor grado de persistencia al tratamiento que los que lo iniciaron con metformina genérica, repercutiendo en un mejor grado de control metabólico (reducción porcentual de HbA1c).

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ansicras@atrysheath.com (A. Sicras-Mainar).

KEYWORDS

Treatment
persistence;
Diabetes mellitus;
Metformin;
Brand;
Generic

Treatment persistence with brand-name vs. generic metformin in monotherapy for type 2 diabetes: real-life retrospective study using the propensity matching score

Abstract

Objective: To evaluate treatment persistence in patients with polymedicated type 2 diabetes (DM2) receiving new treatment with brand-name vs. generic metformin 850 mg in usual clinical practice.

Patients and methods: Observational, retrospective study based on the medical records of patients aged ≥ 50 years who initiated metformin treatment (brand-name vs. generic) between 01/01/2016 and 31/12/2017. The follow up was two years. Main measures: treatment persistence and clinical consequences (metabolic control [HbA1c] and hospital admissions). Each patient in the brand-name group (reference) was paired with a patient from the generic group using propensity score matching. A Cox proportional risk model was constructed ($p < 0.05$).

Results: 863 patients receiving brand-name metformin were matched (ratio 1:1) with patients receiving generic metformin. The median age was 60.8 years (SD: 8.8) years and 52.6% were female. Persistence at 24 months was 8.6% higher for brand-name vs. generic metformin (63.2% vs. 58.2%; $p = 0.034$). The hazard ratio for brand-name metformin was 0.83 (95% CI: 0.71-0.96, $p = 0.013$). During the follow-up there was a greater percentage reduction of HbA1c in the brand-name vs. generic group (-6.8% vs. -4.1% ; $p = 0.013$). There was a non-significant 19.1% reduction in hospital admissions in the brand-name vs. generic group (8.9% vs. 11.0%; $p = 0.148$).

Conclusions: Polymedicated patients who initiated new brand-name metformin treatment for DM2 had greater treatment persistence than those who initiated it with generic metformin and had better metabolic control (percentage reduction in HbA1c).

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los problemas de salud con mayor repercusión sanitaria en los países desarrollados, cuya incidencia se espera que crezca en las próximas décadas^{1,2}. La prevalencia poblacional estimada se sitúa alrededor del 14,6%³, con una cierta variabilidad en función de los distintos estudios y métodos utilizados para el diagnóstico, pudiendo llegar al 20% en los mayores de 75 años^{2,4,5}.

En cuanto al tratamiento, si tras un periodo de entre 3 y 6 meses con tratamiento no farmacológico no se consiguen los objetivos metabólicos, se debe iniciar un tratamiento farmacológico^{1,2,6}. En la actualidad, están disponibles una serie de fármacos para el tratamiento de la DM2, como metformina (biguanidas), sulfonilureas, glinidas, glitazonas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP4), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y agonistas del receptor del GLP-1 (AR GLP-1), que al igual que la insulina, pueden utilizarse en monoterapia o en combinación^{2,6,7}.

Metformina es un fármaco de primera elección en el tratamiento de la DM2, tal como reconocen las principales guías de práctica clínica^{1,2,7}. Sus beneficios, en cuanto a las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad, la hacen prioritaria en los pacientes con DM2⁸. No obstante, metformina no debería prescribirse en caso de insuficiencia renal severa (filtrado glomerular < 30 ml/min) o insuficiencia cardíaca avanzada^{8,9}.

Varios estudios han demostrado que la discontinuación (falta de adherencia) al tratamiento con metformina se sitúa, al año de seguimiento, entre el 50 y 70%¹⁰⁻¹². La falta de adherencia al tratamiento es uno de los problemas más importantes en la práctica diaria, ya que ocasiona una menor efectividad clínica, una falta de consecución de los objetivos del tratamiento y un posible aumento de los recursos sanitarios¹⁰⁻¹³. En la terapia farmacológica existen presentaciones de especialidades farmacéuticas de marca y genérica (equivalente farmacéutico genérico [EFG]). Los EFG son medicamentos con la misma eficacia, seguridad y calidad, y son bioequivalentes a la marca original¹⁴⁻¹⁸. Diversos estudios han demostrado que los cambios en la bioaparición de un mismo principio activo (forma, color, tamaño, blíster o cartonaje) pueden interferir en la adherencia terapéutica de los pacientes¹⁹, favoreciendo la falta de control de la enfermedad y el riesgo de complicaciones²⁰.

Con múltiples EFG, los envases de medicamentos dispensados en la oficina de farmacia comunitaria pueden tener apariencias diferentes, circunstancia que puede ocasionar una mayor complejidad a la continuidad del tratamiento (confusión de los pacientes), especialmente en algunos colectivos de pacientes mayores y polimedcados¹⁹. Por otra parte, las evidencias disponibles acerca de la relación entre estas variables son escasas en la vida real, tanto en la literatura internacional como en nuestro entorno sanitario, por lo que la realización de este estudio puede ser de interés. El objetivo de este estudio fue analizar la persistencia al tratamiento en sujetos ≥ 50 años con DM2,

polimedicados, a quienes se les administra (inicio de la medicación) metformina 850mg de marca vs. EFG en situación de práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos

Diseño y población de estudio

Se efectuó un estudio observacional, multicéntrico y longitudinal (de carácter retrospectivo), realizado a partir de la revisión de los registros médicos (bases de datos informatizadas, con datos disociados). La población de estudio se obtuvo a partir de los registros sanitarios de proveedores de salud de diversos centros de atención primaria y hospitalarios españoles (unificados en la base de datos anonimizada BIG-PAC)²¹. Los datos procedieron de diversas historias clínicas informatizadas y de otras bases de datos complementarias de financiación/provisión de servicios públicos, de 7 comunidades autónomas españolas (1,8 millones de pacientes). Se respetó la confidencialidad de los registros (anónimos) según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes polimedicados (≥ 3 principios activos) que demandaron atención y que iniciaron un nuevo tratamiento con metformina (marca o EFG) entre el 01/01/2016 y el 31/12/2017 (periodo de reclutamiento, fecha índice), para el tratamiento de la DM2. Debieron reunir las siguientes características: a) edad ≥ 50 años; b) pacientes activos en la base de datos un mínimo de 12 meses antes de iniciar el estudio; c) estar en el programa de prescripciones crónicas para la obtención de las recetas médicas (con registro constatado de la dosis diaria, el intervalo de tiempo y la duración de cada tratamiento administrado; ≥ 2 recetas durante el periodo de seguimiento), y d) que se pudiera garantizar el seguimiento regular de los pacientes (≥ 2 registros sanitarios en el sistema informático). Fueron excluidos: a) los sujetos trasladados a otros centros, los desplazados o fuera de zona; b) los pacientes institucionalizados permanentemente; c) los que cambiaron de tratamiento (marca vs. EFG y viceversa), y d) con enfermedad mental severa, terminal y/o en diálisis.

Grupos de estudio y seguimiento

Se diferenciaron 2 grupos de estudio en función del tratamiento inicial dispensado: a) metformina 850mg de marca y b) metformina 850 mg EFG; en monoterapia. El periodo de seguimiento, a partir de la fecha de inclusión del paciente, fue de 2 años. Cada paciente del grupo de marca (referencia) se emparejó (1:1) con otro del grupo de EFG mediante *propensity score matching* (PSM).

Definición del diagnóstico

Los registros de los pacientes con DM2 se obtuvieron a partir de la Clasificación Internacional de Enfermedades (novena edición) Modificación Clínica (CIE-09-MC; códigos: 250.00, 250.02; <https://eciemaps.mscbs.gob.es>). Los criterios seguidos siempre fueron a juicio del médico responsable de la asistencia.

Variables demográficas y comorbilidades

Las variables sociodemográficas y de comorbilidad (CIE-09-MC) fueron las siguientes: edad (continua y por rangos) y género, así como los antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, fumadores activos, infarto de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, asma, EPOC, neuropatías, síndrome depresivo y neoplasias malignas. Como variable resumen de la comorbilidad general, para cada paciente atendido, se utilizó: a) el índice de comorbilidad de Charlson²² como una aproximación a la gravedad del paciente y b) el número de comorbilidades crónicas. Estas variables se obtuvieron al inicio del estudio (situación basal). Se obtuvo el tratamiento administrado en situación basal.

Medicación administrada y persistencia al tratamiento

La información se obtuvo de los registros procedentes de la dispensación farmacológica de medicamentos, según la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (código: ATC: A10BA02)²³. La prescripción de marca o genérica a un paciente en concreto fue a criterio del médico (práctica clínica). La persistencia o duración del tratamiento con metformina 850 mg se definió como el tiempo, medido en días, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación al menos 30 días después de la dispensación inicial. Este se calculó desde la fecha de inicio hasta la fecha de discontinuación (en días). La fecha de inicio fue la de inicio del tratamiento con metformina, mientras que la fecha de discontinuación fue la que sucedió primero entre: a) la fecha de finalización del periodo de seguimiento (2 años), b) fallecimiento, c) cambio a otro tratamiento antidiabético, y d) interrumpe/abandona la medicación (≥ 60 días sin renovar la medicación y/o ≥ 2 recetas). La persistencia al tratamiento se obtuvo a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento.

Se obtuvo el número de medicamentos cardiovasculares y la especialidad médica responsable de la primera prescripción (medicina de familia o especialista hospitalario de referencia). Se consideró medicación cardiovascular la relacionada con los siguientes grupos terapéuticos (ATC): antihipertensivos, diuréticos, betabloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina, agentes reductores de lípidos, otros antidiabéticos orales, agentes antitrombóticos y ácido acetilsalicílico. También se obtuvo el número de cambios de marca comercial realizados en la oficina de farmacia comunitaria (marca y EFG), la posología/día de metformina

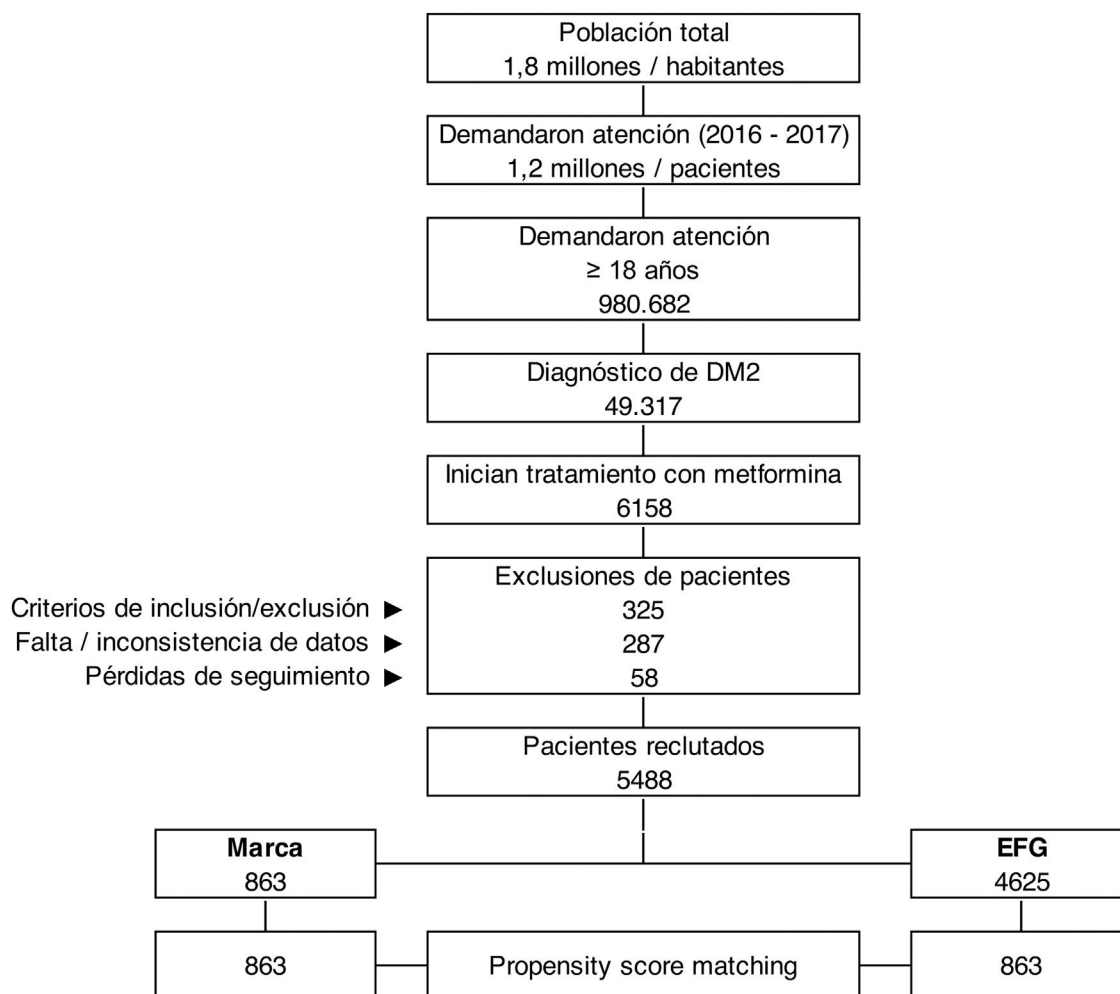


Figura 1 Esquema general del estudio. DM2: diabetes tipo 2; EFG: especialidad farmacéutica genérica.

(1, 2 o 3 al día) y la dosis diaria total prescrita. Esta información se obtuvo durante el seguimiento de los pacientes.

Consecuencias clínicas

Como una aproximación a la efectividad clínica se cuantificó: a) el cambio inicial-final de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y b) el porcentaje de ingresos hospitalarios por descompensación de la diabetes y/o complicaciones macrovasculares (incluye: cardiopatía isquémica [infarto agudo de miocardio, angina estable/inestable], accidente vasculocerebral [ictus, accidente isquémico transitorio, arteriopatía periférica], e insuficiencia renal) durante el periodo de seguimiento (2 años). Se obtuvieron los fallecimientos por todas las causas.

Análisis estadístico

Los criterios de búsqueda en la base de datos fueron a partir de sentencias informáticas (SQL script). Se revisaron cuidadosamente los datos, mediante análisis exploratorio y preparación de estos para el análisis, observando sus distribuciones de frecuencia y buscando posibles

errores de registro o de codificación. Para minimizar las posibles variables de confusión se realizó un PSM (1:1; metformina de marca vs. metformina EFG). Las variables incluidas para el apareamiento fueron: edad, sexo, índice de Charlson (comorbilidad), tiempo desde el diagnóstico, HbA1c inicial, dosis de metformina inicial y la medicación basal. Procedimiento: vecino más próximo (*greedy nearest neighbour algorithm*). Se proporcionaron los coeficientes estandarizados (CE). Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante. Para los datos cualitativos: frecuencias absolutas y relativas. Para los datos cuantitativos: el uso de media, desviación estándar (DE), mediana y percentiles 25 y 75 de la distribución (amplitud intercuartil). Los intervalos de confianza (IC) del 95% para la estimación de parámetros se basaron en el número total de sujetos con valores no perdidos. La medida de la persistencia al tratamiento se analizó mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (procedimiento: log-rank test). Se realizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la corrección del tiempo de persistencia al tratamiento. Además, se efectuó un modelo de regresión logística (procedimiento: enter; estadístico: Wald) para evaluar la asociación entre: a) el control metabólico (reducción de la HbA1c) y b) los ingresos hospitalarios; con respecto a

Tabla 1 Características basales (demográficas, morbilidad, medicación) de la serie estudiada por grupos de estudio

Grupos de estudio	Marca N = 863	EFG N = 4.625	Total N = 5488	p
<i>Características demográficas</i>				
Promedio de edad, años (DE)	61,0 (9,5)	61,9 (9,7)	61,7 (9,7)	0,011
Sexo (mujeres)	453 (52,5%)	2.395 (51,8%)	2.848 (51,9%)	0,703
<i>Comorbilidad general</i>				
Diagnósticos crónicos (DE)	2,3 (1,4)	2,4 (1,4)	2,4 (1,4)	0,012
Índice de Charlson (DE)	1,8 (1,2)	1,8 (1,2)	1,8 (1,2)	0,247
<i>Comorbilidades asociadas; N (%)</i>				
Hipertensión arterial	486 (56,3%)	2.790 (60,3%)	3.276 (59,7%)	0,028
Dislipemia	461 (53,4%)	2.674 (57,8%)	3.135 (57,1%)	0,017
Obesidad	264 (30,6%)	1.475 (31,9%)	1.739 (31,7%)	0,451
Fumadores activos	85 (9,8%)	506 (10,9%)	591 (10,8%)	0,342
Infarto de miocardio	90 (10,4%)	458 (9,9%)	548 (10,0%)	0,636
Ictus	58 (6,7%)	316 (6,8%)	374 (6,8%)	0,905
Enfermedad arterial periférica	47 (5,4%)	286 (6,2%)	333 (6,1%)	0,405
Insuficiencia cardíaca	73 (8,5%)	415 (9,0%)	488 (8,9%)	0,626
Insuficiencia renal	67 (7,8%)	398 (8,6%)	465 (8,5%)	0,415
Asma	50 (5,8%)	276 (6,0%)	326 (5,9%)	0,843
EPOC	79 (9,2%)	421 (9,1%)	500 (9,1%)	0,962
Neuropatías	18 (2,1%)	78 (1,7%)	96 (1,7%)	0,411
Síndrome depresivo	73 (8,5%)	343 (7,4%)	416 (7,6%)	0,288
Neoplasias malignas	112 (13,0%)	656 (14,2%)	768 (14,0%)	0,349
<i>Otras variables</i>				
Tiempo desde el diagnóstico (DE)	13,1 (0,8)	13,0 (0,9)	13,0 (0,9)	0,267
Dosis diaria de metformina (DE)	1.405,5 (477,0)	1.364,8 (490,3)	1.371,2 (488,4)	0,267
HbA1c inicial, % (DE)	7,3 (1,7)	7,3 (2,5)	7,3 (2,4)	0,863
<i>Medicación basal</i>				
Promedio de medicamentos (DE)	3,4 (1,5)	3,5 (1,6)	3,5 (1,6)	0,087
Tracto alimentario y metabolismo	324 (37,5%)	1.665 (36,0%)	1.989 (36,2%)	0,401
Sangre y órganos hematopoyéticos	221 (25,6%)	1.087 (23,5%)	1.308 (23,8%)	0,204
Sistema cardiovascular	334 (38,7%)	1.906 (41,2%)	2.240 (40,8%)	0,099
Dermatológicos	121 (14,0%)	731 (15,8%)	852 (15,5%)	0,138
Sistema músculo-esquelético	356 (41,2%)	1.767 (38,2%)	2.123 (38,7%)	0,068
Sistema nervioso	312 (36,1%)	1.651 (35,7%)	1.963 (35,8%)	0,333
Sistema respiratorio	158 (18,3%)	902 (19,5%)	1.060 (19,3%)	0,272
Otros medicamentos	249 (28,8%)	1.420 (30,7%)	1.669 (30,4%)	0,238

Valores expresados en porcentaje o media (DE), p: significación estadística.

DE: desviación estándar; EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

metformina (marca vs. ECG). Las covariables incluidas en los modelos multivariantes fueron las mencionadas con anterioridad en el apareamiento (PSM). Se utilizó el programa SPSSWIN versión 23, estableciéndose una significación estadística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

De una selección inicial de 980.682 sujetos ≥ 18 años asignados a los centros, se reclutaron 5.488 pacientes que reunían los criterios de selección para ser incluidos en el estudio (fig. 1). Se compararon los pacientes en tratamiento con: a) metformina de marca (N = 863; 15,7%) vs. b) EFG (N = 4.625; 84,3%). En la tabla 1 se muestran las características basales de la serie estudiada según los grupos de estudio. La

media de edad fue de 61,7 (DE: 9,7) años y el 51,9% fueron mujeres. Del conjunto de pacientes, el 59,7% presentaron hipertensión arterial, el 57,1% dislipemia y el 31,7% obesidad. El promedio del índice de Charlson fue de 1,8 puntos, mientras que el promedio de medicación en situación basal fue de 3,5 (1,6) medicamentos. Hubo una aceptable comparabilidad basal entre los grupos de marca vs. EFG. Los 863 pacientes con metformina de marca se emparejaron en una relación 1:1 con EFG. Las características basales de la serie estudiada después de realizar el PSM se muestran en la tabla 2. La media de edad fue de 60,8 (DE: 8,8) años y el 52,6% fueron mujeres.

En la tabla 3 se detalla la persistencia al tratamiento, la medicación cardiovascular y otras variables de interés. Con metformina de marca, la duración media del

Tabla 2 Características basales de la serie estudiada

Grupos de estudio, PSM	Marca	EFG	p	CE
Número de pacientes, %	N = 863	N = 863		
<i>Características sociodemográficas</i>				
Promedio de edad, años (DE)	61,0 (9,5)	60,6 (8,6)	0,354	0,022
Sexo (mujeres)	453 (52,5%)	455 (52,7%)	0,923	0,002
<i>Comorbilidad general</i>				
Promedio de diagnósticos (DE)	2,3 (1,4)	2,4 (1,3)	0,145	0,035
Promedio índice de Charlson (DE)	1,8 (1,2)	1,8 (1,1)	0,856	0,004
<i>Comorbilidades asociadas; N (%)</i>				
Hipertensión arterial	486 (56,3%)	519 (60,1%)	0,107	0,039
Dislipemia	461 (53,4%)	570 (54,5%)	0,356	0,029
Obesidad	264 (30,6%)	262 (30,4%)	0,917	0,003
Fumadores activos	85 (9,8%)	107 (12,4%)	0,092	0,041
Infarto de miocardio	90 (10,4%)	93 (10,8%)	0,815	0,006
Ictus	58 (6,7%)	43 (5,0%)	0,124	0,037
Enfermedad arterial periférica	47 (5,4%)	57 (6,6%)	0,312	0,024
Insuficiencia cardíaca	73 (8,5%)	58 (6,7%)	0,173	0,033
Insuficiencia renal	67 (7,8%)	60 (7,0%)	0,519	0,016
Asma	50 (5,8%)	50 (5,8%)	0,999	0,001
EPOC	79 (9,2%)	67 (7,8%)	0,299	0,025
Neuropatías	18 (2,1%)	20 (2,3%)	0,743	0,008
Síndrome depresivo	73 (8,5%)	56 (6,5%)	0,120	0,037
Neoplasias malignas	112 (13,0%)	117 (13,6%)	0,723	0,009

Valores expresados en porcentaje o media (DE), p: significación estadística.

CE: coeficiente estandarizado; DE: desviación estándar; EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PSM: *propensity score matching* (emparejamiento 1:1).

tratamiento (595 vs. 554 días; $p < 0,001$) y la persistencia a los 12 meses (75,7% vs. 68,4%; $p = 0,001$) y a los 24 meses de seguimiento (63,2% vs. 58,2%; $p = 0,034$) fue superior a la del EFG. El hazard ratio relativo a la marca fue del 0,83 (IC del 95%: 0,71-0,96, $p = 0,013$), lo que implicaría que la prescripción y/o dispensación de marca reduce un 17% el riesgo de discontinuar el tratamiento. Por el contrario, la persistencia al tratamiento a los 6 meses fue similar (80,6% vs. 78,1%; $p = 0,191$). En la [figura 2](#) se detallan las curvas de Kaplan-Meier de persistencia y probabilidad acumulada de permanecer con el tratamiento a los 24 meses de seguimiento.

La medicación (cardiovascular, [tabla 3](#)) administrada durante el periodo de seguimiento fue ligeramente superior con metformina EFG (2,4 vs. 2,5; $p = 0,237$), aunque sin alcanzar la significación estadística. El promedio de dosis diaria administrada con metformina de marca vs. EFG (1.406 mg vs. 1.368 mg; $p = 0,104$), así como el número de comprimidos/día (2 comprimidos: 56,5% vs. 53,1%; $p = 0,246$) y el especialista que inicia la prescripción (medicina de familia: 88,4% vs. 90,5%; $p = 0,402$), respectivamente, mostraron resultados parecidos.

Las consecuencias clínicas (efectividad) según los grupos de estudio se detallan en la [tabla 4](#). Durante el seguimiento hubo una mayor reducción porcentual de la HbA1c de marca vs. EFG (-6,8% vs. -4,1%; $p = 0,013$); mientras que la reducción de los ingresos hospitalarios fue un 19,1% superior en el caso de la marca (8,9% vs. 11,0%;

$p = 0,148$), aunque sin alcanzar la significación estadística. Los fallecimientos fueron superiores con metformina EFG, aunque sin alcanzar la significación estadística (1,4% vs. 2,1%; $p = 0,258$).

En la [tabla 5](#) se detalla la persistencia al tratamiento, ingresos hospitalarios y valores de hemoglobina glicosilada por grupos de estudio y rangos de edad (subgrupos). Durante el periodo de seguimiento (24 meses), no se observan diferencias destacadas, respecto a los datos analizados con anterioridad. Además, en el modelo de regresión logística (corregido por covariables) se pudo comprobar que hubo una asociación entre el grado de control metabólico (reducción de HbA1c) con respecto al uso de metformina de marca vs. EFG (OR = 0,75; IC del 95%: 0,67-0,84; $p < 0,001$). En cuanto a los ingresos hospitalarios, no mostraron resultados concluyentes (OR = 1,26; IC del 95%: 0,92-1,7; $p = 0,149$).

La persistencia al tratamiento a los 24 meses se asoció a la medicación de marca ($r = -0,253$; $p < 0,001$) y a la posología/día administrada ($r = -0,209$; $p = 0,002$). La persistencia no se asoció al especialista médico que inicia la prescripción ($r = 0,057$; $p = 0,537$). Además, cabe destacar que el promedio de cambios de «marca comercial» en prescripciones genéricas (promedio: 2,5 cambios/paciente; $r = -0,306$; $p < 0,001$) se asoció con un aumento en la discontinuación del tratamiento. Al 58,2% de los sujetos (N = 502/863) se les dispensaron 2+ «marcas comerciales» diferentes durante el periodo de seguimiento.

Tabla 3 Persistencia al tratamiento, medicación cardiovascular y otras variables de interés

Grupos de estudio, PSM Número de pacientes, %	Marca N = 863	EFG N = 863	p	CE
<i>Especialista que prescribe metformina</i>				
Medicina de familia	763 (88,4%)	781 (90,5%)	0,402	0,041
Endocrinología	41 (4,8%)	35 (4,1%)		
Medicina interna	21 (2,4%)	21 (2,4%)		
Otras especialidades	38 (4,4%)	26 (3,0%)		
<i>Metformina: dosis diaria, mg (promedio)</i>				
1 comprimido/día	1.405,5 (477,0)	1.368,1 (478,7)	0,104	0,039
2 comprimidos/día	337 (39,0%)	371 (43,0%)	0,246	0,040
3 comprimidos/día	488 (56,5%)	458 (53,1%)		
	38 (4,4%)	34 (3,9%)		
<i>Tiempo desde el diagnóstico, años</i>				
Mediana (P25-P75)	13,1 (0,8)	13,1 (0,8)	0,371	0,022
	13 (12-14)	13 (12-14)		
<i>Duración del tratamiento, meses</i>				
Mediana (P25-P75)	595 (221,6)	554 (239,2)	< 0,001	0,089
	725 (481-70)	726 (318-730)		
<i>Medicación cardiovascular (promedio)</i>				
Antihipertensivos	2,4 (1,5)	2,5 (1,5)	0,137	0,039
Diuréticos	22 (2,5%)	23 (2,7%)	0,880	0,004
Betabloqueantes	171 (19,8%)	156 (18,1%)	0,357	0,022
Bloqueantes del canal de calcio	228 (26,4%)	222 (25,7%)	0,742	0,008
Agentes del sistema renina-angiotensina	161 (18,7%)	169 (19,6%)	0,624	0,012
Agentes reductores de lípidos	550 (63,7%)	564 (65,4%)	0,481	0,017
Agentes antidiabéticos orales	459 (53,2%)	450 (52,1%)	0,664	0,010
Agentes antitrombóticos	29 (3,4%)	23 (2,7%)	0,398	0,020
Ácido acetilsalicílico	225 (26,1%)	200 (23,2%)	0,119	0,023
	72 (8,3%)	83 (9,6%)	0,354	0,022
<i>Persistencia al tratamiento</i>				
6 meses	80,6%	78,1%	0,191	0,032
Hazard ratio relativo a la marca ^a		0,84 (IC: 0,68-1,10)	0,101	
12 meses	75,7%	68,4%	0,001	0,091
Hazard ratio relativo a la marca ^a		0,73 (IC: 0,61-0,67)	< 0,001	
24 meses	63,2%	58,2%	0,034	0,081
Hazard ratio relativo a la marca ^a		0,83 (IC: 0,71-0,96)	0,013	

Valores expresados en porcentaje o media (DE), p: significación estadística.

CE: coeficiente estandarizado; DE: desviación estándar; EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; IC: intervalos de confianza del 95%; P: percentil; PSM: *propensity score matching*.

^a Regresión de riesgos proporcionales de Cox (corregido por covariables).

Medicamento de referencia: metformina de marca.

Discusión

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que los pacientes polimedificados ≥ 50 años que inician tratamiento con metformina de marca frente a EFG en monoterapia se asocian a una mayor persistencia al tratamiento, repercutiendo en un mejor grado de control metabólico (HbA1c). Aunque, cabe destacar la falta de estudios observacionales en condiciones de vida real en la bibliografía revisada, circunstancia que dificulta la comparación de los resultados, pero que, por otra parte, realzan la singularidad de este estudio.

Un medicamento EFG tiene la misma composición cualitativa/cuantitativa en principio activo y forma farmacéutica, con una bioequivalencia demostrada (biodisponibilidad) con el medicamento de referencia (marca)^{14,15}. En nuestro país, la entrada al mercado de estos fármacos

contribuyó a una reducción del gasto farmacéutico en la sanidad pública, aunque en la actualidad, tanto los medicamentos genéricos como los de marca presentan el mismo coste de adquisición debido a la existencia de un sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas que impone la igualdad de precios entre marcas y genéricos. Ante este escenario, no deberían existir argumentos farmacológicos, ni económicos, que impidan indistintamente la prescripción de medicamentos de marca o EFG.

En los medicamentos EFG, pueden existir diferencias en la composición de los excipientes y en su apariencia externa, circunstancia que puede repercutir en problemas de bioaparición (tipo de envase, forma del comprimido, etc.)^{19,20}. Los resultados globales del estudio están en consonancia con los estudios que apoyan la posibilidad de que un cambio en la apariencia del medicamento, en la dispensación de una receta, puede crear confusión a los pacientes, y reducir la

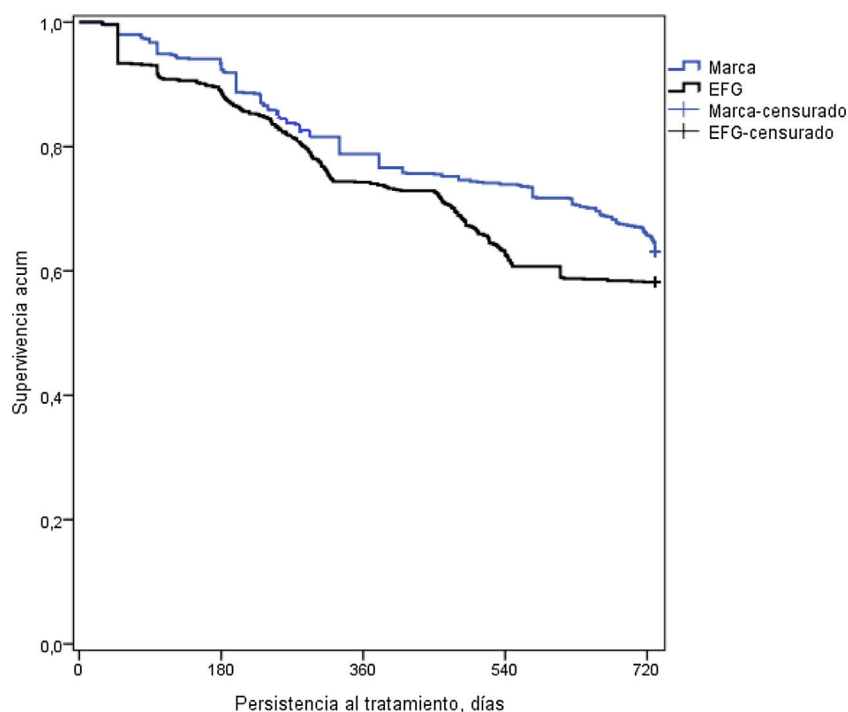


Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de persistencia y probabilidad acumulada de permanecer con el tratamiento a los 24 meses de seguimiento.

Curvas de Kaplan-Meier: procedimiento de log-rank (Mantel-Cox).

Comparación por pares: Chi-cuadrado = 6,608; $p = 0,010$.

EFG: especialidades farmacéuticas genéricas.

Tabla 4 Consecuencias clínicas (efectividad) según los grupos de estudio

Grupos de estudio, PSM Número de pacientes, %	Marca N = 863	EFG N = 863	p
<i>Consecuencias clínicas</i>			
HbA1c inicial, % (DE)	7,3 (1,7)	7,3 (1,4)	0,921
HbA1c final, % (DE)	6,8 (1,5)	7,0 (1,3)	0,869
Hospitalizaciones (complicaciones) ^a	8,9%	11,0%	0,148
<i>Diferencias / reducción</i>			
HbA1c final - inicial (absoluta)	-0,5 (1,1)	-0,3 (0,9)	
HbA1c final - inicial (relativa)	-6,8%	-4,1%	0,013
Hospitalizaciones: marca - EFG (absoluta)	-2,1%		
Hospitalizaciones: marca - EFG (relativa)	-19,1%		

Valores expresados en porcentaje o media (DE), p: significación estadística.

DE: desviación estándar; EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PSM: *propensity score matching*.

^a Detalle de las complicaciones acontecidas durante el seguimiento (2 años); metformina de marca: 77 eventos; metformina EFG: 95 eventos. Por grupos de estudio: marca vs. EFG (descompensación diabética: 12 vs. 17; insuficiencia renal: 25 vs. 29; cardiopatía isquémica: 22 vs. 27; accidente vasculocerebral: 18 vs. 22), respectivamente. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 30 pacientes (todas las causas), 12 en el grupo de marca (1,4%) y 18 en EFG (2,1%).

adherencia (persistencia al tratamiento)^{19,20,24}. Kesselheim et al.²⁵ mostraron que los cambios en los colores y formas de los comprimidos/cápsulas aumentan el riesgo en la discontinuación en pacientes epilépticos. Los autores detallan que los cambios entre diferentes EFG pueden conllevar un riesgo para la salud de los pacientes, especialmente si presentan enfermedades crónicas. Goldszmidt et al.²⁶ describieron que los cambios de medicamentos EFG (diferentes

nombres comerciales) pueden afectar al cumplimiento terapéutico y a la efectividad clínica. Colombo et al.²⁷ describen que la adherencia al tratamiento es un factor importante para el control metabólico y la prevención de la progresión de la enfermedad. El envejecimiento, las comorbilidades y la polifarmacia pueden afectar la adherencia e influir en el resultado de los tratamientos. Nuestros resultados parecen estar en consonancia con estas observaciones.

Tabla 5 Análisis de subgrupos. Persistencia al tratamiento, ingresos hospitalarios y valores de hemoglobina glicosilada por grupos de estudio y rangos de edad

Grupos de estudio, PSM	Marca	EFG	Diferencia
Persistencia al tratamiento			
50-64 años (Marca: N = 591; EFG: N = 598)	62,8%	57,0%	-5,8%*
65-79 años (Marca: N = 233; EFG: N = 231)	64,1%	59,5%	-4,6%
80+ años (Marca: N = 39; EFG: N = 34)	65,2%	61,8%	-3,4%
Hospitalizaciones (ingresos)			
50-64 años	7,4%	10,1%	2,7%
65-79 años	10,2%	13,7%	3,5%
80+ años	14,4%	18,4%	4,0%
Valores de HbA1c			
50-64 años			
HbA1c inicial, % (DE)	7,4 (1,5)	7,4 (1,4)	0,0
HbA1c final, % (DE)	6,9 (1,4)	7,1 (1,4)	0,2
Diferencia: HbA1c final - inicial	-0,5 (1,1)	-0,3 (1,0)	0,2
Significación estadística (diferencia)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
65-79 años			
HbA1c inicial, % (DE)	7,1 (1,3)	7,1 (1,3)	0,0
HbA1c final, % (DE)	6,6 (1,2)	6,9 (1,3)	0,3
Diferencia: HbA1c final - inicial	-0,5 (1,0)	-0,2 (1,0)	0,3
Significación estadística (diferencia)	$p < 0,001$	$p = 0,102$	
80+ años			
HbA1c inicial, % (DE)	6,9 (1,1)	7,2 (1,2)	0,3
HbA1c final, % (DE)	6,4 (1,1)	7,1 (1,1)	0,7
Diferencia: HbA1c final - inicial	-0,5 (1,0)	-0,1 (1,0)	0,4
Significación estadística (diferencia)	$p < 0,001$	$p = 0,779$	

Valores expresados en porcentaje o media (DE).

DE: desviación estándar; EFG: especialidades farmacéuticas genéricas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; PSM: *propensity score matching*.

* $p < 0,05$.

Los resultados del estudio muestran que la persistencia a los 24 meses de metformina de marca fue superior a la EFG (63,2% vs. 58,2%; HR = 0,83). Flory et al.²⁸, en una cohorte de 1.259 individuos, muestran una tasa de discontinuación temprana del 20,3%. Los autores detallan que la prescripción de dosis iniciales bajas de metformina mejora la persistencia de la medicación. Otros autores describen una persistencia al año de seguimiento inferior al 70%¹⁰⁻¹². En cuanto a la comparación de diferentes antidiabéticos de marca vs. EFG, el estudio de Trotta et al.²⁹ detalla que de los pacientes que recibieron EFG, el 61,0% tomó la misma marca comercial, el 23,3% experimentó un solo cambio y el 15,7% múltiples. Los autores manifiestan que en pacientes de edad avanzada tratados con antidiabéticos la adherencia fue similar entre los grupos (marca vs. EFG). No obstante, el efecto en la adherencia de los pacientes con múltiples cambios de EFG debe tenerse en cuenta (discontinuación). Nuestros resultados de persistencia al tratamiento son ligeramente superiores a los reportados por estos autores. Esta circunstancia podría explicarse por varias razones: a) el método de medida de la persistencia, b) es un estudio más reciente, y/o c) son pacientes que acuden regularmente a los controles y están sujetos a un seguimiento específico por parte de enfermería. Nuestros resultados son consistentes con estas observaciones, aunque no hemos encontrado ningún estudio similar al nuestro, que compare metformina de marca vs. EFG. En este

sentido, además de las conocidas razones de incumplimiento, que pueden ser *intencionadas* (factores sociodemográficos, efectos secundarios, falta de comprensión del tratamiento o del estado de salud, etc.) o *no intencionadas* (olvido de cómo tomar la medicación correctamente, etc.), los resultados del estudio muestran que la prescripción genérica podría considerarse un factor más a tener en cuenta en este colectivo de pacientes.

En otros estudios en los que se compara marca con EFG, se observan resultados contradictorios. En general (conjunto de pacientes), en el uso de medicamentos EFG en enfermedades cardiovasculares no se encuentran discrepancias entre la adherencia/persistencia al tratamiento entre estos dos grupos de medicamentos¹⁶. Sin embargo, en neurología y en psicología los datos son más conflictivos y dependen de la enfermedad tratada¹⁷. Aunque las discrepancias son manifiestas, en función de la metodología utilizada, la población de estudio y otros factores relacionados con los proveedores y los pacientes^{30,31}.

Durante el seguimiento hubo una mayor reducción porcentual de la HbA1c de marca vs. genérica; mientras que la reducción de los ingresos hospitalarios fue del -19,1%, aunque sin alcanzar la significación estadística (escaso tamaño muestral). La asociación entre la adherencia al tratamiento y la consecución de los objetivos terapéuticos de control y el riesgo de complicaciones en la progresión de la enfermedad están fuera de toda duda. En este sentido, nuestros

resultados son consistentes con las evidencias disponibles en la literatura^{25-28,30-33}.

Algunos autores recomiendan resaltar el nombre del principio activo en la etiqueta de los envases de los medicamentos EFG y alertan de las consecuencias que puede tener, en la adherencia de los pacientes, cambiar la apariencia del envase cada vez que se dispensa una nueva receta³⁴. Nuestros resultados podrían respaldar estas aportaciones. En este sentido, a igualdad de eficacia y bioequivalencia entre el medicamento de marca y el EFG, los hallazgos de este estudio sugieren que los cambios en la *apariciencia* del fármaco pueden repercutir en la seguridad del paciente, especialmente en enfermedades crónicas, pacientes mayores y/o polimedicados. La reducción de la variabilidad en la apariencia (imagen del medicamento o similar) entre medicamentos químicamente idénticos podría ayudar a promover la falta de discontinuación del tratamiento y mejorar la adherencia de este, aunque es técnicamente complicado de conseguir. Por tanto, o bien regulamos la normalización de la bioapariciencia, o mejor aún, evaluamos el impacto que supone la falta de bioapariciencia, como se ha puesto de manifiesto en este estudio³⁵.

Las posibles limitaciones del estudio inciden en las propias de los estudios retrospectivos, como por ejemplo el infraregistro de la enfermedad o la posible variabilidad de los profesionales y de los pacientes al ser un diseño observacional, o incluso al sistema de medida empleado para las principales variables del estudio, o a la posibilidad de la existencia de un sesgo de clasificación. En este aspecto, la posible inexactitud de la codificación diagnóstica en cuanto al diagnóstico, o bien la falta de alguna variable que pudiera influir en los resultados finales (nivel socioeconómico de los pacientes, evolución de la dosis farmacológica prescrita, obtención de la medicación, reacciones adversas, etc.), deben considerarse como una limitación del estudio. Aunque, a nuestro entender, la principal objeción al estudio fue el sesgo de selección por parte del médico responsable a la hora de iniciar un tratamiento de marca o EFG, puesto que no se realizó de forma aleatoria, como es habitual en situación de vida real. No obstante, este posible sesgo no debe repercutir en los resultados del estudio. Cabe destacar que hubiera sido de indudable interés analizar los diferentes motivos de suspensión del fármaco, puesto que no es lo mismo por ausencia de efectividad que por tolerancia; lamentablemente esta información no estuvo disponible en la base de datos. A pesar de que en el estudio los pacientes inician un nuevo tratamiento con metformina 850 mg en monoterapia, no podemos descartar la existencia de un sesgo de selección. En primer lugar, porque los niveles iniciales de HbA1c quizás fueron sensiblemente bajos; y, en segundo lugar, por el escaso tamaño muestral conseguido. No obstante, este potencial sesgo debería de estar distribuido por igual en los dos grupos de estudio, circunstancia que no debería afectar a los resultados obtenidos.

Las perspectivas futuras se centran en replicar este estudio en otras instituciones sanitarias y en promover estrategias de intervención orientadas a fomentar la adherencia de los pacientes a los tratamientos prescritos por sus médicos. En conclusión, los pacientes polimedicados que iniciaron un nuevo tratamiento con metformina de marca vs. genérica para la DM2 se asociaron a un mayor grado de

persistencia al tratamiento, repercutiendo en un mejor grado de control metabólico (reducción porcentual de HbA1c).

Financiación

Estudio patrocinado por FarmaIndustria.

Autoría

Los autores han contribuido en los siguientes aspectos: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, y (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

ASM y ASN son consultores independientes (Atrys Health) en relación con el desarrollo de este estudio.

Bibliografía

- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669–701.
- Gomez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al., en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas. Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:611–24.
- Kalan Farmanfarma KH, Ansari-Moghaddam A, Zareban I, Adineh HA. Prevalence of type 2 diabetes in Middle-East: Systematic review & meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2020.01.003>.
- López Rey MJ, Docampo García M. Change over time in prevalence of diabetes mellitus (DM) in Spain (1999-2014). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:515–23.
- PRISMA Study Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalence and control of type 2 diabetes mellitus among primary care physicians in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64:265–71.
- LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of diabetes in older adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1520–74.
- Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al., Sociedad Española de Diabetes. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Rev Clin Esp*. 2011;211:147–55.
- Sansome DJ, Xie C, Veedfald S, Horowitz M, Rayner CK, Wu T. Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:141–8.
- Mata Cases M. Metformin and type-2 diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2008;40:147–53.
- Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther*. 2011;33:74–109.

11. Horsburgh S, Barson D, Zeng J, Sharples K, Parkin L. Adherence to metformin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus in New Zealand. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;158:107902.
12. Huber AC, Rapold R, Brüngger B, Reich O, Rosemann T. One-year adherence to oral antihyperglycemic medication and risk prediction of patient outcomes for adults with diabetes mellitus: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3994.
13. Sicras-Mainar A, Huerta A, Sánchez D, Navarro-Artieda R. Use of resources and costs associated with non-adherence to inhaled corticosteroid treatment in asthma. *Semergen.* 2018;44:13–22.
14. Mendes TC, Simon A, Menezes JCV, Pinto EC, Cabral LM, de Sousa VP. Development of USP apparatus 3 dissolution method with IVIVC for extended release tablets of metformin hydrochloride and development of a generic formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2019;67:23–31.
15. Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: A survey of similarities and differences. *AAPS J.* 2013;15:974–90.
16. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, D'Andrea E, Panic N, Marzuillo C, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:351–68.
17. Cessak G, Rokita K, Dąbrowska M, Sejbuk-Rozbicka K, Zaremba A, Mirowska-Guzel D, et al. Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants - A systematic review. *Pharmacol Rep.* 2016;68:217–23.
18. White CM. Generic drugs not as safe as FDA wants you to believe. *Ann Pharmacother.* 2020;54:283–6.
19. Lumbreras B, López-Pintor E. Impact of changes in pill appearance in the adherence to angiotensin receptor blockers and in the blood pressure levels: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7:e012586.
20. Trusell H, Sundell KA. Effects of generic substitution on refill adherence to statin therapy: a nationwide population-based study. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:626.
21. Sicras-Mainar A, Enríquez JL, Hernández I, Sicras-Navarro A, Aymerich T, León M. Validation and representativeness of the Spanish BIG-PAC database: integrated computerized medical records for research into epidemiology, medicines and health resource use (Real Word Evidence). *Value Health.* 2019; Suppl. 3:S734.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
23. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD): World Health Organization [consultado 10 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>
24. Gabbay U, Yosef N, Feder-Krengel N, Meyerovitch J. Therapeutic equivalent substitute that is new or unfamiliar to the chronic patient may result in medication error. *Int J Health Care Qual Assur.* 2012;25:509–18.
25. Kesselheim AS, Stedman MR, Bublick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2010;70:605–21.
26. Goldszmidt RB, Buttendorf AR, Schuldt Filho G, Souza JM Jr, Bianchini MA. The impact of generic labels on the consumption of and adherence to medication: a randomized controlled trial. *Eur J Public Health.* 2019;29:12–7.
27. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R, et al. Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atheroscler Suppl.* 2016;21:1–8.
28. Flory JH, Keating SJ, Siscovick D, Mushlin AI. Identifying prevalence and risk factors for metformin non-persistence: a retrospective cohort study using an electronic health record. *BMJ Open.* 2018;8:e021505.
29. Trotta F, Da Cas R, Maggini M, Rossi M, Traversa G. Generic substitution of antidiabetic drugs in the elderly does not affect adherence. *Ann Ist Super Sanita.* 2014;50:333–40.
30. Sicras-Mainar A, Sánchez-Álvarez L, Navarro-Artieda R, Darbà J. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis. *Lipids Health Dis.* 2018;17:277.
31. Solem CT, Shelbaya A, Wan Y, Deshpande CG, Alvir J, Pappadopulos E. Analysis of treatment patterns and persistence on branded and generic medications in major depressive disorder using retrospective claims data. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2755–64.
32. Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Râkel A, et al. Association between metformin adherence and all-cause mortality among new users of metformin: a nested case-control study. *Ann Pharmacother.* 2018;52:305–13.
33. Nichols GA, Rosales AG, Kimes TM, Tunceli K, Kurtyka K, Mavros P. The change in HbA1c associated with initial adherence and subsequent change in adherence among diabetes patients newly initiating metformin therapy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:9687815.
34. Fraeyman J, Peeters L, van Hal G, Beutels P, de Meyer GR, de Loof H. Consumer choice between common generic and brand medicines in a country with a small generic market. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21:288–96.
35. Sánchez F, García AJ. Jornadas sobre Genéricos. Fundación HEFAME. Murcia. 2020 [pág. 131] [consultado 12 Dic 2020]. Disponible en: <http://iiss.es/gcs/gestion38.pdf>