

## Genéricos, cuestión de bioequivalencia

El debate sobre los medicamentos genéricos sigue siendo de la máxima actualidad, tanto entre los profesionales de la medicina y la farmacia, como entre los pacientes, por el hecho de ser potenciales consumidores de los mismos.

Quizás, uno de los temas que suscita más polémica es el relativo a concentración de principio activo en la especialidad genérica respecto al medicamento original, hablándose incluso erróneamente en algunos ámbitos que el medicamento genérico puede llevar en su composición un 20% menos en concentración de principio activo, mensaje que incluso se trasmite al usuario, al que se le hace desconfiar de los "medicamentos sin marca".

El requisito técnico que condiciona la evaluación de la seguridad y eficacia clínica de los genéricos, y el que más preocupa a médicos, farmacéuticos y pacientes, es la demostración de su equivalencia terapéutica con el fármaco innovador con el fin de garantizar su intercambiabilidad. Esta condición se demuestra mediante ensayos clínicos de bioequivalencia o equivalencia *in vivo*<sup>1</sup>. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en los excipientes o en el proceso de fabricación pueden alterar la velocidad de dilución y/o absorción.

Es importante destacar que los ensayos de bioequivalencia no sólo se diseñan para los fármacos genéricos, ya que este tipo de estudios son frecuentes tanto en la fase de desarrollo de un fármaco, como durante la etapa comercial de un medicamento; de hecho, el 59% de las formulaciones de los productos de marca comercializada son distintas de las formulaciones utilizadas en los principales ensayos clínicos en fase II y III, en los que se ha demostrado la eficacia y seguridad del producto, y han demostrado su equivalencia terapéutica en base a un estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos<sup>2</sup>.

El concepto universalmente aceptado de que a concentraciones plasmáticas iguales de un mismo principio activo se obtienen efectos farmacológicos iguales, permite que la comparación de las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de una y otra formula-

ción a un determinado número de sujetos, sea el instrumento más adecuado para establecer la bioequivalencia entre dos especialidades. Dicha comparación se realiza mediante datos de biodisponibilidad, es decir la cuantía y la velocidad con las que una sustancia activa o su fracción terapéutica pasan de una forma farmacéutica a la circulación general<sup>1</sup>. Por tanto si se produce la equivalencia farmacocinética se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y, lo que es más importante, en la eficacia terapéutica<sup>3</sup>.

Entendiendo por biodisponibilidad la velocidad y la magnitud con la que un ingrediente activo es absorbido desde un producto farmacológico y está disponible en su lugar de acción, esta se suele calcular midiendo las concentraciones de fármaco en sangre ya que no suele ser posible medirlas en el lugar de acción. Habitualmente, como medida de cantidad de fármaco absorbido se utiliza el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), y como indicador de la velocidad de absorción se mide la concentración máxima (C<sub>max</sub>) en la curva concentración-tiempo y el tiempo al que se alcanza (T<sub>max</sub>)<sup>2</sup>.

Los estudios de bioequivalencia para comparar dos formulaciones tienen un diseño cruzado de dos secuencias y dos periodos. Los sujetos se asignan al azar a recibir una de las dos posibles secuencias, la secuencia 1 en la que se administra la formulación test en el periodo 1 y la formulación de referencia en el periodo 2, o la secuencia 2 en la que el orden de administración se invierte; entre los dos periodos de administración existe un periodo de lavado de una duración suficiente para permitir que se haya eliminado del organismo todo el fármaco y sus metabolitos, antes de administrar la segunda dosis<sup>2</sup>.

Para la mayoría de los fármacos la variabilidad intra-sujeto es menor que la variabilidad entre sujetos, por lo que el diseño cruzado tiene la ventaja de que permite tener un tamaño de muestra más pequeño, porque cada sujeto es su propio control y se puede eliminar la variabilidad interindividual<sup>3</sup>. En cuanto a la elección de voluntarios, y con el objeto de minimizar la variabilidad, se eligen voluntarios sanos que pueden ser de ambos sexos, de peso normal, de edad entre 18 y 55 años, no fumadores, ni bebedores; también se debe estandarizar con el objeto de disminuir la variabilidad, la dieta y la ingesta de líquidos. El número de voluntarios se calcula según el coeficiente de variación de los parámetros primarios AUC y

Palma Morgado D, Domínguez Camacho JC. Genéricos, cuestión de bioequivalencia. *Farm Hosp* 2007; 31: 73-74.

C<sub>max</sub>, que se pueden obtener de estudios pilotos, de ensayos clínicos previos o de datos publicados. De todas formas la EMEA considera que el número de sujetos nunca debe ser menor a 12<sup>4</sup>.

La principal preocupación de las autoridades sanitarias es el riesgo que supone para el paciente el aceptar de forma errónea que un producto es bioequivalente cuando en realidad no lo es, por este motivo sólo se pueden utilizar procedimientos estadísticos en los que este riesgo sea inferior al 5%<sup>5</sup>.

Para que dos productos sean bioequivalentes se requiere que el intervalo de confianza (IC) del 90% para la diferencia o razón entre las medias de la AUC y la C<sub>max</sub> de las dos formulaciones debe estar incluido entre 80 y 120% del valor de referencia<sup>3</sup>. Los intervalos de confianza se pueden calcular mediante la siguiente fórmula<sup>6</sup>:

$$IC = \frac{\bar{X} \text{ (media del parámetro para el fármaco test)} \pm t_{(\alpha,n)} ((2 * V_R) / n)^{1/2}}{\bar{R} \text{ (media del parámetro para el fármaco referencia)}}$$

$t_{(\alpha,n)}$ : valor tabulado y fijo para un tamaño de muestra

$V_R$ : es la variabilidad residual que se obtiene tras realizar un análisis de la varianza (ANOVA)

n: número de sujetos ensayados

Por tanto, el 20% de diferencia máxima permisible en los valores extremos del intervalo de confianza calculado depende de dos factores: la media y la variabilidad. El grado de similitud de dos formulaciones vendrá condicionado en primer lugar por la diferencia real de ambas formulaciones (cuyo mejor estimador es la media obtenida) y en segundo lugar, por lo variable que ambas sean, de tal manera que dos formulaciones que muestren unas medias de (UAC, C<sub>max</sub>, y T<sub>max</sub>) prácticamente idénticas podrían no ser bioequivalentes si fueran muy variables, ya que la amplitud del intervalo calculado en torno a la media sería muy grande, y, por el contrario, en un estudio de baja variabilidad, aún diferenciándose algo las medias, las formulaciones

podrían resultar bioequivalentes al obtenerse un intervalo de confianza más estrecho<sup>6</sup>.

Algunos autores consideran erróneamente que la biodisponibilidad media (en lugar del intervalo de confianza del cociente de las medias) del producto nuevo debe estar entre 80 y 120% del producto de referencia, con esta mala interpretación, estos autores argumentan que puede existir una variación de hasta un 40% en la biodisponibilidad media entre dos productos genéricos que se han comparado con un fármaco de referencia por separado, considerando que uno esté en el límite superior y otro en el inferior<sup>7</sup>.

Debemos tener en cuenta que, para la mayoría de los medicamentos, las diferencias que se encuentran entre lotes del mismo fármaco, entre distintos individuos tratados con el mismo fármaco o en el mismo individuo en dos situaciones distintas, son de la misma magnitud que las que pueden existir entre un fármaco innovador y un genérico que ha demostrado cumplir los criterios de bioequivalencia<sup>8</sup>.

Conviene aclarar que la validez de estos ensayos para el establecimiento de equivalencia terapéutica es reconocida por todas las autoridades sanitarias de la Unión Europea, así como por países como Japón, Estados Unidos y Canadá, e incluso la Organización Mundial de la Salud.

Los medicamentos genéricos contienen los mismos ingredientes activos y las mismas concentraciones que sus correspondientes fármacos innovadores y son autorizados sólo si su calidad, seguridad y eficacia han sido adecuadamente demostradas de acuerdo con los estándares internacionales reconocidos. Los medicamentos genéricos pueden diferir de los medicamentos originales en los métodos de preparación o en la composición de los ingredientes inactivos, sin que ello afecte a su seguridad y eficacia<sup>9</sup>.

D. Palma Morgado, J. C. Domínguez Camacho

*Distrito Sanitario Sevilla*

## Bibliografía

1. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Aclaraciones al concepto de genérico 1998; 23: 22.
2. Abad Santos F, Martínez Sancho E, Gálvez Múgica MA, El Ensayo Clínico en España. Estudios de Bioequivalencia: Análisis y aspectos metodológicos. Serie científica, Madrid; 2001.
3. Zapater P, Horga JF. Bioequivalencia y genéricos: los estudios de bioequivalencia, I: una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. Revista de Neurología 1999; 29: 1235-46.
4. EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. July, 2001. Available at: <http://www.eudra.org/emea.html>.
5. Steinijans VW, Hanschke D, Jonkman JHG. Controversies in bioequivalence studies. Clinical Pharmacokinetics 1992; 22: 247-53.
6. Díez Rodríguez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: EDIMSA; 1999.
7. McLachlan AJ, Ramzan I. Aust Prescr 2007; 30: 41-3.
8. Strom BL. Generic drug substitution revisited. N Eng J Med 1987; 361: 1456-2.
9. Nota informativa de la AEMPS sobre medicamentos genéricos. 29 de septiembre de 2006. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/documentos/infoInteres/docs/notaGenericos-sept06.pdf>