

Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas

ELISABET MONTPART^a y M.^a PILAR MARTÍN^b

^aLicenciada en Farmacia. Técnico de Registros.

^bProfesora titular de Legislación y Deontología Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.



Estudiado el sistema de patentes que protege a los medicamentos innovadores de la creación de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) con el mismo principio activo, abordamos en este artículo el aspecto relativo a la demostración de la equivalencia terapéutica con una especialidad de referencia, al que deben someterse las EFG como requisito indispensable para su autorización en el mercado nacional.

La Ley del Medicamento* define como especialidad farmacéutica genérica «la especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuo

uso clínico». Pero además, exige que «la especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia».

Una especialidad de referencia es un medicamento innovador resultante de un proceso largo y costoso de investigación y desarrollo por parte de una compañía farmacéutica. Su calidad está avalada por la realización de estudios químicos, farmacéuticos y biológicos; su seguridad por estudios farmacotxicológicos y su eficacia

por estudios clínicos. Una especialidad de referencia sirve de base y comparación para la elaboración de una EFG.

Para que una especialidad pueda utilizarse como referencia de una EFG debe cumplir los requisitos que se exponen a continuación:

- Su principio activo debe estar comercializado durante más de 10 años en España o bien formar parte de la composición de un medicamento genérico en la Unión Europea.

*Artículo 8 de la Ley del Medicamento modificado por el artículo 169 de la Ley 13/96, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social (BOE de 31 de diciembre de 1996).

– Debe ser una especialidad autorizada en España o en la Unión Europea.

– Debe ser preferentemente la original (es decir, la especialidad del laboratorio investigador) o la de mayores porcentajes en ventas (ya que esta situación demuestra el «continuado uso clínico» exigido por la Ley del Medicamento).

Una EFG es un medicamento desarrollado a partir de la experiencia de un medicamento innovador (especialidad de referencia), ya que contiene su mismo principio activo en igual cantidad y con la misma forma farmacéutica. El tiempo de desarrollo y su coste es muchísimo menor que en el caso de los medicamentos originales porque se respalda en la experiencia del medicamento innovador para avalar su seguridad y eficacia, y sólo la calidad la avala mediante nuevos estudios químicos, farmacéuticos y biológicos.

En conclusión, una EFG no debe aportar nuevos estudios farmacotoxicológicos ni nuevos estudios clínicos, siempre a condición de que demuestre la equivalencia terapéutica con una especialidad de referencia mediante un estudio de bioequivalencia.

Estudios de bioequivalencia

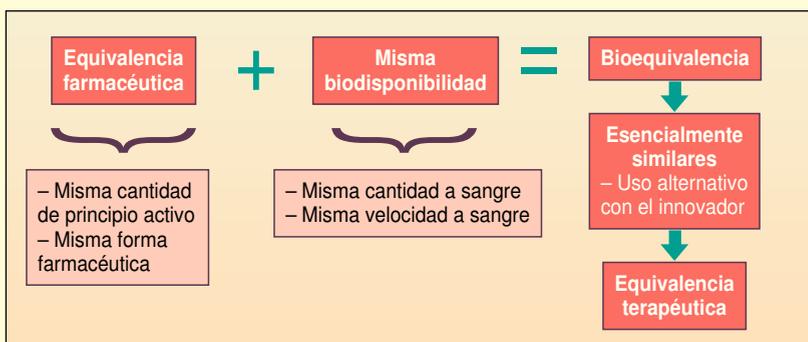
El concepto de EFG es el de ser un medicamento que se puede intercambiar por otro medicamento innovador conteniendo el mismo principio activo en la misma cantidad.

Los estudios de bioequivalencia se utilizan como herramienta para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia, existiendo entonces la posibilidad del uso alternativo de uno u otro. De esta forma, se evita la realización de nuevos ensayos clínicos, que resultan muy complejos y costosos de llevar a cabo, mientras se recurre a los estudios de bioequivalencia mucho más asequibles.

Estos estudios se basan en el principio de que en una misma persona, si un mismo principio activo contenido en dos medica-

Tabla 1. Definición de equivalencia farmacéutica, biodisponibilidad, bioequivalencia, medicamentos esencialmente similares y equivalencia terapéutica

Concepto	Definición
Equivalencia farmacéutica	Medicamentos que contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica. No implica necesariamente bioequivalencia, pequeñas modificaciones en los excipientes y/o proceso de fabricación pueden conducir a una disolución/absorción del principio activo más rápida o más lenta
Biodisponibilidad	Velocidad y cantidad en que el principio activo se libera de su forma farmacéutica y se absorbe alcanzado el torrente circulatorio, resultando así disponible en el lugar de acción y ejerciendo su efecto terapéutico
Bioequivalencia	Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticamente y si su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis es similar igual que sus efectos, tanto en seguridad como en eficacia
Medicamentos esencialmente similares	Un medicamento se considera esencialmente similar a un medicamento innovador cuando satisface los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> – Tener la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo – Tener la misma forma farmacéutica – Ser bioequivalente. Un medicamento esencialmente similar puede usarse alternativamente a su innovador
Equivalencia terapéutica	Un medicamento es terapéuticamente equivalente a otro si contiene el mismo principio activo y, clínicamente, muestra la misma seguridad y eficacia. En la práctica los estudios de bioequivalencia son el método más apropiado para demostrar la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos



Fuente: Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). EMEA, 2000.

mentos similares (la especialidad genérica y la de referencia) se absorbe en la misma cantidad y velocidad en sangre, se hallará en el lugar donde ejerce la acción en una concentración similar ejerciendo entonces un efecto terapéutico también similar. En estos estudios, los datos farmacocinéticos se asimilan a los datos terapéuticos para poder establecer la equivalencia.

Para probar esta hipótesis basta con medir a distintos tiempos las concentraciones de un principio activo en sangre en distintas personas para la formulación genérica y la formulación de referencia y a través de un análisis estadístico ver si el comportamiento cinético es similar y se puede establecer la bioequivalencia entre ambas formulaciones.

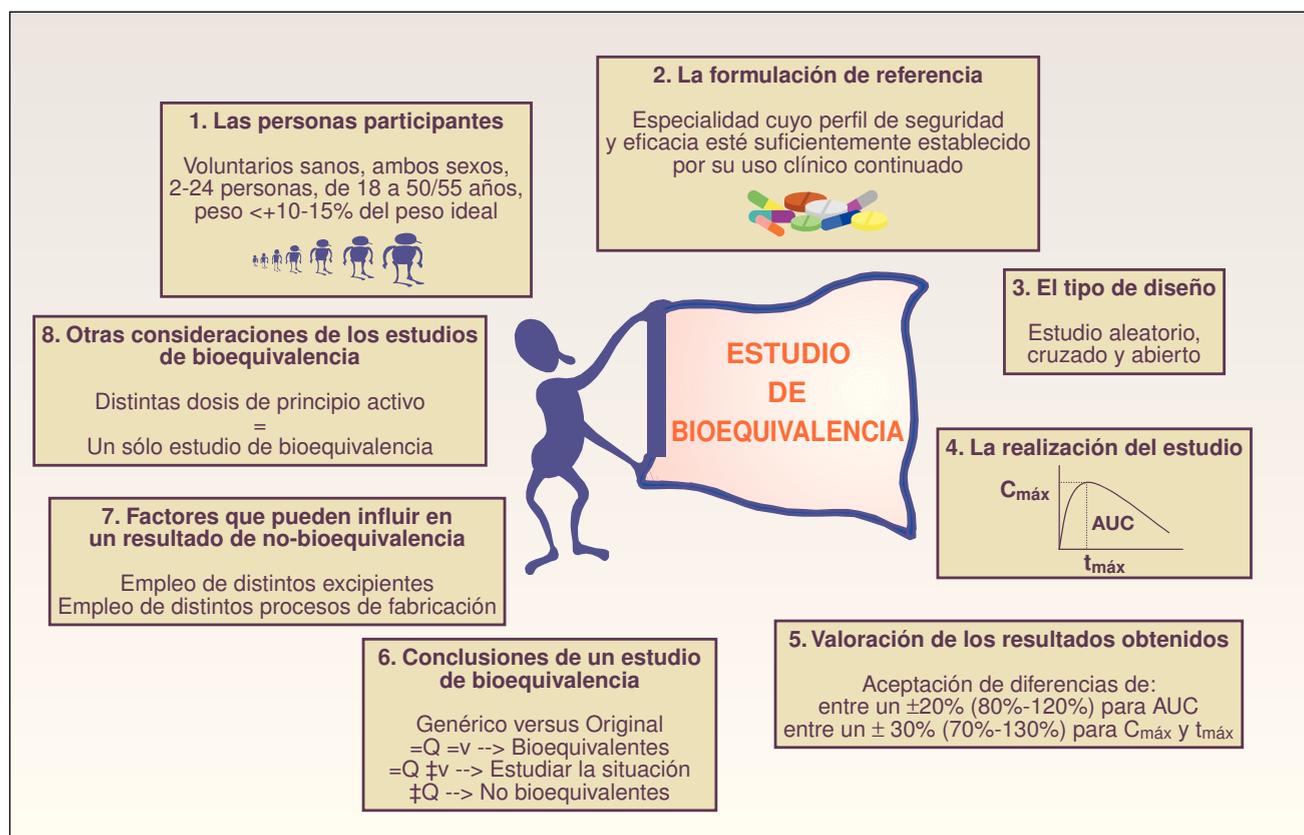


Fig. 1. Esquema de las distintas fases de que se compone un estudio de bioequivalencia.

La guía *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98), publicada el 14 de diciembre de 2000 por el Comité de Especialidades Farmacéuticas de Uso Humano de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), trata de definir, para productos con un efecto sistémico, los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, así como establecer criterios para su diseño, su procedimiento y su evaluación a nivel de toda la Unión Europea; es decir, que los requisitos de los estudios de bioequivalencia son los mismos en España que en el resto de la Unión Europea (tabla 1).

En la figura 1 se muestra un esquema de las fases de que se compone un estudio de bioequivalencia.

Personas participantes

Las personas participantes en el estudio de bioequivalencia se deben escoger cuidadosamente con el fin de minimizar al máximo la variabilidad de los resultados per-

mitiendo a su vez que se puedan detectar diferencias entre los medicamentos que se comparan.

El tipo de participantes requeridos para los estudios de bioequivalencia son voluntarios sanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 50-55 años, y con un peso que no supere un $\pm 10-15\%$ del peso ideal para su altura y sexo. Además, se prefiere escoger participantes no fumadores, sin historia previa de alcoholismo ni toma de drogas, factores que podrían interferir en los resultados obtenidos del estudio. También para determinados fármacos es interesante prestar atención a si los participantes son o no personas con un fenotipo/genotipo metabólico característico.

En general, suelen ser de 12 a 24 los participantes en el estudio, siempre dependiendo de la variabilidad cinética del fármaco. Estas personas deben firmar específicamente su consentimiento a participar en el estudio y se les asegura la confidencialidad de los datos y la protección con una póliza de seguros por los posibles daños que se les pueda causar.

Formulación de referencia

La elección de la formulación de referencia con la que se va a comparar la formulación genérica es un punto muy importante de los estudios de bioequivalencia.

La única exigencia por parte de la Ley del Medicamento es que sea cualquier especialidad de referencia «cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido por su uso clínico continuado». Pero debe tratar de elegirse un medicamento innovador autorizado en España como país donde se pretende comercializar el genérico, en base a un expediente completo de registro, es decir, con sus correspondientes estudios farmacotológicos y clínicos.

Tipo de diseño

Para poder iniciar un estudio de bioequivalencia, se precisa en primer lugar de la aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), además de la autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo.

El estudio debe respetar los principios básicos de la Declaración de Helsinki (1964) como código ético de referencia en el que prevalecen los derechos de la persona por encima de los derechos de la ciencia, y las normas deontológicas. Además, deberá cumplir las normas de Buena Práctica Clínica y las normas de Buena Práctica de Laboratorio para asegurar que los datos resultantes del estudio son fiables.

El estudio consiste en separar los participantes al azar en dos grupos diferentes. A uno de los grupos se le administra en un primer período el fármaco genérico y después de un período libre se le administra el fármaco de referencia. Al otro grupo se le administra en un primer período el fármaco de referencia y después de un período libre se le administra el fármaco genérico.

El tipo de diseño suele ser aleatorio, cruzado y abierto:

– *Aleatorio*. Porque el que un participante reciba el fármaco de referencia primero y después el genérico, o a la inversa se asigna al azar.

– *Cruzado*. Porque cada persona recibe los dos fármacos, el genérico y el de referencia.

– *Abierto*. Porque las personas saben en cada momento si están tomando el fármaco genérico o el de referencia.

Las condiciones en las que se realiza el estudio deben estar debidamente estandarizadas para todas las personas, con el fin de minimizar las variaciones debidas a otros factores distintos de la toma de los medicamentos que se comparan. De este modo, se controla que la administración de los fármacos se realiza en ayunas de por lo menos la noche anterior para alimentos, que el volumen de agua ingerido con el fármaco es el mismo siempre (unos 100-240 ml) y se controlan las condiciones de alimentos, bebida, ejercicio, postura y la no toma de otros medicamentos.

Realización del estudio

Después de la administración del fármaco, se realizan extracciones

de sangre a distintos tiempos (según la semivida de eliminación del fármaco) y se determinan las concentraciones del principio activo en sangre. Durante el estudio se controlarán en todo momento las constantes vitales de las personas y se evaluará la posible aparición de efectos indeseados.

La determinación de las concentraciones en sangre permite calcular los parámetros cinéticos de biodisponibilidad que nos van a permitir determinar la bioequivalencia entre el fármaco genérico y el de referencia.

Se entiende por biodisponibilidad la cantidad y la velocidad en que un principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y queda disponible en el lugar de acción. Se asume que las concentraciones del fármaco en sangre son representativas de las concentraciones del fármaco en el lugar donde ejerce la acción.

Se entiende por biodisponibilidad la cantidad y la velocidad en que un principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y queda disponible en el lugar de acción

Los parámetros cinéticos de biodisponibilidad que se determinan más frecuentemente para evaluar la bioequivalencia entre dos formulaciones son los siguientes:

– *AUC*. Área bajo la curva de las concentraciones del fármaco en sangre respecto al tiempo (parámetro de cantidad). Este parámetro proporciona información acerca de la cantidad total de principio activo que llega al torrente circulatorio.

– $C_{máx}$. Concentración en sangre máxima alcanzada (parámetro de velocidad).

– $T_{máx}$. Tiempo en que se alcanza la $C_{máx}$ (parámetro de velocidad).

La bioequivalencia es, en general,

el método más apropiado para constatar la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos. Dos medicamentos son bioequivalentes si contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma farmacéutica y si su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis es similar en tal grado que sus efectos, en términos de eficacia y seguridad, se suponen serán esencialmente los mismos. Así, si se cumplen estos requisitos de bioequivalencia, los dos fármacos, el genérico y el de referencia, serán completamente intercambiables en el tratamiento de una enfermedad o síntoma.

Valoración de los resultados obtenidos

Se aceptan como bioequivalentes dos especialidades con la misma composición cualitativa y cuantitativa, cuyas diferencias en los parámetros farmacocinéticos exigidos se encuentren:

– Entre un $\pm 20\%$ (80-120%) para el parámetro farmacocinético AUC.

– Entre un $\pm 30\%$ (70-130%) para los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$ y $T_{máx}$.

Obviamente, estos rangos no son aceptados para fármacos con un estrecho margen terapéutico en los que estas variaciones porcentuales tendrían una repercusión clínica, ya sea de eficacia o de seguridad.

Conclusiones de un estudio de bioequivalencia

De los resultados obtenidos en un estudio de bioequivalencia se pueden extraer tres conclusiones:

– *Fármacos genérico y original son iguales en cantidad absorbida y velocidad de absorción*. Este resultado implica que la especialidad genérica y la original son bioequivalentes.

– *Fármacos genérico y original son iguales en cantidad absorbida, pero no en velocidad de absorción*. Este resultado no implica necesariamente la no bioequivalencia, pero se tiene que

estudiar muy bien la situación dependiendo del fármaco del que se trate.

– *Fármacos genérico y original no son iguales en cantidad.* Si el resultado es de infrabiodisponibilidad, eso significa que los fármacos genérico y original son no bioequivalentes. Si el resultado es de supradisponibilidad, eso implica que genérico y original son no bioequivalentes.

En cualquier caso, la calificación última de bioequivalente o no bioequivalente de una EFG con respecto a una especialidad original es ejercida por el director de la Agencia Española del Medicamento.

Factores que pueden influir en un resultado de no bioequivalencia

Dos medicamentos pueden contener la misma concentración en principio activo y no ser bioequivalentes. Hay algunos factores que pueden influir en la no bioequivalencia de un medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia.

Empleo de distintos excipientes

No es obligatorio emplear en un medicamento genérico la misma composición de excipientes que los empleados en el medicamento de referencia. A pesar de ello, conviene tener en cuenta y valorar los excipientes empleados en el medicamento de referencia porque en ocasiones la presencia de un excipiente puede condicionar la cinética del medicamento y ser la causa de la no bioequivalencia.

Empleo de distintos procesos de fabricación

Distintos procesos de fabricación que los empleados para la fabricación de medicamentos de referencia pueden conducir a una más rápida o más lenta disolución y/o absorción, y por ello conducir a distintos efectos terapéuticos.

Otras consideraciones

Las distintas formas farmacéuticas de un mismo principio activo deben ser evaluadas de forma totalmente independiente, reali-

zando estudios de bioequivalencia distintos para cada una de ellas. En cambio, dentro de una misma forma farmacéutica, cuando existan diferentes dosis de principio activo se puede realizar un solo estudio de bioequivalencia con una de las formulaciones, que suele ser la de la mayor cantidad en principio activo, siempre que se cumplan las siguientes premisas:

– Las distintas dosificaciones son fabricadas por el mismo fabricante siguiendo el mismo proceso de fabricación.

– El principio activo presenta una cinética lineal.

– La composición cualitativa de las distintas dosificaciones es la misma.

– La proporción cantidad de principio activo/excipientes es la misma.

– El perfil de disolución debe ser similar entre la dosificación con la que se ha realizado el estudio de bioequivalencia y las demás dosificaciones.

Situaciones en las que no es necesario un estudio de bioequivalencia

En determinadas situaciones se puede asegurar que un medicamento genérico es bioequivalente con un medicamento original sin la necesidad de tener que realizar estudios de bioequivalencia en humanos.

Soluciones parenterales

Cuando los medicamentos genéricos son soluciones acuosas de administración intravenosa en la que el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, por no existir el fenómeno de la absorción, ya que todo el principio activo del medicamento alcanza directamente el torrente circulatorio y, por ello, su biodisponibilidad es del 100%, no es necesaria la realización de un estudio de bioequivalencia.

En las demás vías de administración parenterales, intramuscular o subcutánea, tampoco se requieren estudios de bioequivalencia si el medicamento genérico es el

mismo tipo de solución (acuosa u oleosa) y contiene la misma concentración de principio activo y excipientes comparables que el medicamento de referencia.

Soluciones orales

Si el medicamento genérico es una solución acuosa oral en la que el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, no es necesaria la realización de un estudio de bioequivalencia siempre que los excipientes que contenga no afecten al tránsito gastrointestinal, la absorción o la estabilidad del principio activo.

Gases

Cuando el medicamento genérico es un gas no se requiere la realización de un estudio de bioequivalencia.

Situaciones en las que no se pueden realizar estudios de bioequivalencia

Para determinar la bioequivalencia de dos formulaciones, se suelen comparar parámetros farmacocinéticos. En algunas circunstancias esto no es posible o resulta complejo, por lo que hay que recurrir a otro tipo de estudios de mayor dificultad. Estas circunstancias son las siguientes:

– Fármacos con un estrecho margen terapéutico.

– Fármacos de los que se obtiene una alta variabilidad de resultados.

– Fármacos que son profármacos.

– Fármacos que generan metabolitos activos.

– Fármacos que se administran por vías distintas a la oral.

– Fármacos que a su vez son sustancias endógenas.

Por ejemplo, en el caso de los medicamentos cuyo efecto es ejercido a nivel local, es decir, sin absorción sistémica, como productos de administración dérmica, nasal, vaginal, colirios, etc., se deben realizar estudios farmacodinámicos o estudios clínicos comparativos para demostrar la bioequivalencia con el producto de referencia. □