BOLETÍN

DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

ATENCIÓN PRIMARIA. CANTABRIA

AÑO XIII **NÚMERO Extraordinario** **MAYO 2005**

Autores: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Documento reproducido con la autorización de la SEFAP.

SUMARIO

BIOEQUIVALENCIA:

Hablemos del ± 20%

Definición de EFG – Bioequivalencia - Biodisponibilidad: pág 1

Garantías que ofrece la Bioequivalencia: pág 1

Estudios de Biodisponibilidad: pág 2

Utilidad de los estudios de Bioequivalencia: pág 3

DEFINICIÓN DE EFG , BIOEQUIVALENCIA y BIODISPONIBILIDAD

Se define como especialidad farmacéutica genérica (EFG) a aquella especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad farmacéutica de referencia con un perfil de eficacia y seguridad que esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico (Ley 13/1 996).

Para garantizar que una especialidad farmacéutica genérica es intercambiable con la de referencia es necesario demostrar que la respuesta terapéutica a los dos fármacos es equivalente (equivalencia terapéutica). Esta exigencia que marca la ley se realiza mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia.

Conviene recordar que la bioequivalencia es la intercambiabilidad de dos especialidades farmacéuticas que tienen el mismo principio activo y biodisponibilidad equivalente. Por lo que en la práctica los estudios de biodisponibilidad son los que demostrarán la equivalencia terapéutica entre las dos especialidades.

El concepto de biodisponibilidad hace referencia a la cantidad del fármaco y a la velocidad con la que se absorbe a partir de una forma farmacéutica y que llega en forma activa a la circulación sistémica. Depende de las características fisicoquímicas del principio activo, de los excipientes, proceso de fabricación y de la conservación de la forma farmacéutica, y también de las características intrínsecas al individuo (motilidad intestinal, pH gástrico, etc.).

Consecuentemente, dos especialidades farmacéuticas presentan una biodisponibilidad equivalente si tanto la concentración del fármaco activo como la velocidad a la que accede a la circulación sistémica se encuentran dentro de un intervalo considerado equivalente, si se administran a las mismas dosis y bajo las mismas condiciones experimentales. El intervalo se ha de especificar en cada expediente de registro.

GARANTIAS QUE OFRECE LA BIOEQUIVALENCIA

Resulta evidente que si dos especialidades farmacéuticas son bioequivalentes, se garantiza que sus efectos en términos de eficacia y seguridad serán esencialmente similares, y consecuentemente intercambiables. Es decir, una de ellas puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o un síntoma en un paciente concreto.

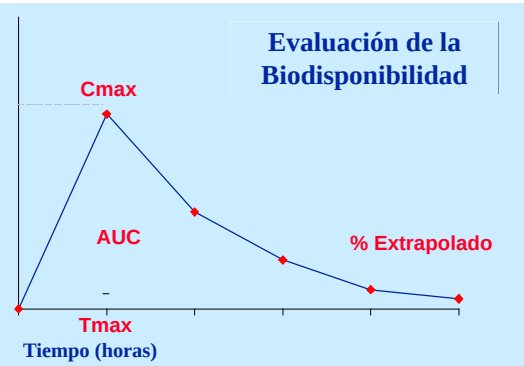
Lógicamente, cuando se emite un dictamen de bioequivalencia entre una EFG y la especialidad de investigación original, la administración sanitaria avala que la respuesta del paciente (eficacia clínica) a ambas especialidades será similar.

ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

Cuando se habla de bioequivalencia rápidamente se asocia este término a que se acepta que las dos formulaciones se diferencien en un 20%, el mal llamado +/-20%, lo que crea un cierto escepticismo entre los profesionales sanitarios, dado que erróneamente puede interpretarse como una diferencia del 20% de la cantidad total del principio activo absorbido entre las dos especialidades. Por ello es importante aclarar que es lo que realmente se está valorando.

Los estudios de bioequivalencia en la Comunidad Europea (coincidiendo con los exigidos en los EEUU), han de cumplir los requisitos definidos en la Directriz sobre la Investigación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

Así pues, los estudios de biodisponibilidad entre dos especialidades farmacéuticas se realizan mediante ensayos clínicos controlados, normalmente cruzados y a doble ciego, en grupos de 12 a 36 voluntarios sanos asignados de forma aleatoria. Los parámetros farmacocinéticos que se determinan son:



- La concentración plasmática máxima (Cmáx)
- El tiempo en que se alcanza la Cmáx (Tmáx)
- El Area Bajo la Curva de la concentración plasmática en el tiempo (AUC): que cuantifica la cantidad total de principio activo absorbido.

Existe un amplio consenso en la interpretación del análisis estadístico que se realiza con estos parámetros. Así, finalmente deben presentarse los datos del Intérvalo de confianza del 90% (IC90%) de las razones de los parámetros estudiados (ej: IC90% del cociente media AUC EFG/media AUC especialidad de referencia) para lo que previamente debe realizarse un análisis de la varianza (ANOVA).

Las Administraciones Sanitarias consideran bíoequivalentes a aquellas especialidades farmacéuticas en las que el **IC90%** de la diferencia o razón entre las medias de los parámetros investigados está dentro de unos límites prefijados que suelen ser de **+/-20%** (80%-120%) para el parámetro principal de decisión, es decir la AUC (80-125% para parámetros transformados logarítmicamente).

Ello implica que al evaluar un estudio de biodisponibilidad se tiene en cuenta tanto la media como la variabilidad o dispersión de los valores del IC90%. Así, dos formulaciones con unas medias de los parámetros citados (AUC, Cmax, Tmax) prácticamente idénticas pueden no ser bioequivalentes, si los resultados son muy variables, puesto que la amplitud del intervalo calculado alrededor de la media sería superior a los límites prefijados. Al contrario, un estudio con baja variabilidad, aun no siendo idénticas las medias, presentaría un IC90% estrecho, por lo que se trataría de especialidades bioequivalentes.

El valor de los límites se acepta por consenso como la máxima diferencia aceptable carente de relevancia clínica. Este criterio es común a todas las Autoridades Sanitarias Reguladoras y se aplica generalmente a todos los fármacos, aunque excepcionalmente se pueda modificar en el caso de una patología o de un principio activo problemático.

Adicionalmente, también se exige que se presenten los resúmenes estadísticos de los parámetros estudiados (mediana, máximo y mínimo).

UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Los estudios de bioequivalencia permiten trasladar todas las garantías de seguridad y eficacia establecidas en la investigación y desarrollo (I+D) de una especialidad a otra. Por ello, la demostración de la bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas es un requisito indispensable en la autorización de comercialización tanto de los medicamentos genéricos y las copias (desde 1993) como de las nuevas formulaciones galénicas que con un mismo principio activo y bajo una misma marca se sacan al mercado (cambio de dosis o de forma farmacéutica).

Lógicamente, los primeros que utilizaron estos estudios fueron los laboratorios farmacéuticos con líneas de investigación dado que la investigación de una nueva molécula es siempre un proceso largo y costoso (pruebas preclínicas, ensayos clínicos fase I, II y III y desarrollo galénico). Por ello, frecuentemente para acelerar este proceso, el desarrollo galénico del medicamento se realiza de forma simultánea a las otras fases de investigación clínica. Evidentemente, no se puede esperar para iniciar los ensayos clínicos a que la formulación esté perfectamente desarrollada (características organolépticas, estabilidad, forma de administración óptima ...) y por otra parte, no se puede desarrollar totalmente la formulación galénica sin disponer de la dosis óptima.

Por ello, en la mayoría de los casos la investigación clínica se realiza con una formulación distinta de la que posteriormente se comercializará. Resulta evidente, que una vez definida la forma farmacéutica óptima no se repiten los ensayos clínicos hasta entonces realizados. Es aquí donde los estudios de bioequivalencia juegan un papel fundamental ya que son la herramienta de comparación que permite trasladar los conocimientos adquiridos durante la investigación, a la formulación concreta, con sus excipientes, y método de fabricación.

Otras aplicaciones de los estudios de bioequivalencia como herramienta de evaluación reside en la autorización de lo que en el ámbito regulador se conoce como "extensiones de línea", es decir, sucesivas formas farmacéuticas (por ejemplo: una especialidad farmacéutica comercializada como comprimidos y se quiere comercializar como jarabe) o sucesivas dosis de un medicamento que ya está en el mercado (por ejemplo: doblar la dosis de principio activo de un comprimido para evitar que el paciente tenga que tomar dos comprimidos). Parece lógico que el laboratorio no tendrá que realizar nuevos ensayos clínicos para demostrar que la nueva forma farmacéutica es eficaz, siendo suficiente que se demuestre que el principio activo alcanza los mismos niveles plasmáticos y a la misma velocidad que la forma farmacéutica ya comercializada, mediante estudios de bioequivalencia.

Además, cuando se hace un cambio de dosis, o de forma farmacéutica los excipientes pueden no ser los mismos, por lo que de nuevo, los estudios de bioequivalencia son indispensables para garantizar que los fármacos son intercambiables, consecuentemente la elección de una u otra forma farmacéutica dependerá de las preferencias del paciente o del médico.

Es decir que los estudios de bioequivalencia no han sido específicamente diseñados para la comercialización de las EFG, sino que son una herramienta habitual tanto dentro del proceso de investigación y desarrollo de una especialidad farmacéutica, como en la autorización de nuevas formas farmacéuticas o cambios de dosis de especialidades ya comercializadas. Lógicamente, estos estudios tienen que garantizar todos los requisitos establecidos en cualquiera de las aplicaciones que se utilicen (intervalo de confianza del 90% para la razón de los distintos parámetros estudiados respecto a la especialidad de referencia dentro de los límites previamente establecidos).

La experiencia acumulada parlas países con una elevada cuota de utilización de especialidades farmacéuticas genéricas, como Gran Bretaña con un 65% del total de especialidades prescritas en Atención Primaria, demuestra que en la práctica clínica, los genéricos son intercambiables con las especialidades de referencia no existiendo problemas su sustitución.

CONCLUSIONES

• Para garantizar que una especialidad farmacéutica genérica es intercambiable con la de referencia es necesario demostrar que la respuesta terapéutica a los dos fármacos es equivalente (equivalencia terapéutica).

• En la práctica los estudios de biodisponibilidad son los que demostrarán la equivalencia terapéutica entre las dos especialidades.

• Si dos especialidades farmacéuticas son bioequivalentes, una de ellas puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o un síntoma en un paciente concreto. La administración sanitaria avala que la respuesta del paciente (eficacia clínica) a ambas especialidades será similar.

• Cuando se habla de bioequivalencia rápidamente se asocia este término a que se acepta que las dos formulaciones se diferencien en un 20% (el mal llamado +/- 20%), que erróneamente puede interpretarse como una diferencia del 20% de la cantidad total del principio activo absorbido entre las dos especialidades.

• El valor de los límites se acepta por consenso como la máxima diferencia aceptable carente de relevancia clínica. Este criterio es común a todas las Autoridades Sanitarias reguladoras.

• La demostración de la bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas es un requisito indispensable en la autorización de comercialización tanto de los medicamentos genéricos y las copias (desde 1993) como de las nuevas formulaciones galénicas.

• En las “extensiones de línea” parece lógico que el laboratorio no tendrá que realizar nuevos ensayos clínicos para demostrar que la nueva forma farmacéutica es eficaz, siendo suficiente el estudio de bioequivalencia.

• Los estudios de bioequivalencia no han sido específicamente diseñados para la comercialización de las EFG, sino que son una herramienta habitual tanto dentro del proceso de investigación y desarrollo de una especialidad farmacéutica, como en la autorización de nuevas formas farmacéuticas o cambios de dosis de especialidades ya comercializadas.

• En la práctica clínica los genéricos son intercambiables con las especialidades de referencia, no existiendo problemas su sustitución.”

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de medidas administrativas, fiscales y de orden social, que modifica a la Ley 25/1 990 de 20 de diciembre del medicamento. (B.O.E. nº 315, del martes 31 de diciembre de 1996.
2. CPMP (Comitte for Proprietary Medicinal Píoducts). Note for Guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence. Draft document. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit. (CPMP/EWP/QWP/1401 /98/Dratt). Dec.98.
3. FDA (Food and Drug Administration): Bioavailability and bioequivalence requirements. Federal Register, 42:1624-1 653, 1977.
4. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. M.Del Val Rodrigálvarez. Editores Médicos, S.A. 1999.
5. Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF). Directriz sobre la investigación de biodisponibilidad y bioequivalencia. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.1 998 Londres.
6. Commission of the European Communities. Guideline UE investigation of bioavailability and bioequivalence. 111/54/898-EN, CPMP Working Party on Efficacy of Medical Products. 1991.
7. Center for Drug Evaluation and Research. Aproved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. FDA Current though . 17 ava Ed 1998.
8. Anónimo. Generic medicines - Can quality be assured?. Drug and Therapeutics Bulletin 1997;35(2):9-11.
9. Minghetti R Regulatory status of medicinal products for human beings in the European Union. The role of generíc products. Pharmacological Research 1996;34(1/2):3-7.
10. Piscitelli D, Bigora S, Propst C, Goskonda S, Schwartz P, Lesko L, Augsburger L, Young D. The impact of formulation and process changes on in vitro dissolution and the bioequivalence of piroxicam capsules. Pharmaceutical Development and Technology 1 998;3(4):443-452.
11. Lipka E, Amidon GL. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. Journal of Controlled Release 1 999;62:41-49.
12. McGilveray J. Overview of workshop: in vitro dissolution of immediate release dosage forms: development of in vivo relevance and quality control issues. Drug Information Journal 1996.

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

Avenida del Besaya s/n
Teléfono: 83 50 50 Fax: 89 81 80
39300 TORRELAVEGA

Avda.Cardenal Herrera Oria s/n
Edificio anexo a la Residencia Cantabria
Teléfono: 942 20 27 00 Fax : 942 20 34 04
39011 SANTANDER

ISSN: 1576-8295 Dep Legal: SA 165-2000
http://www.scsalud.es/publicaciones/