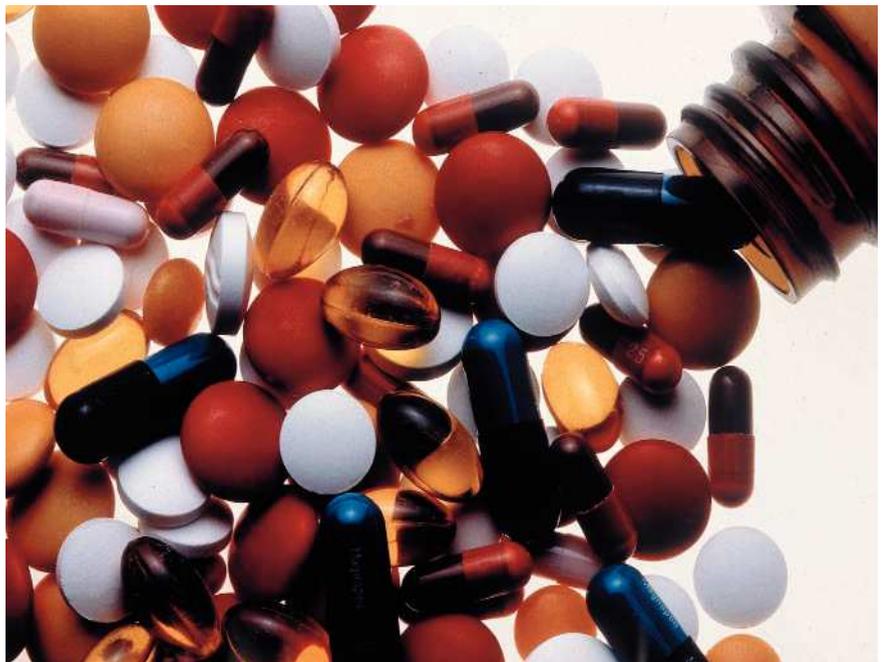


# Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG

## Algunas consideraciones

■ M.<sup>a</sup> EUGENIA REY • Vocal Cataluña. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).

A propósito de recientes polémicas sobre la eficacia y seguridad de ciertas especialidades farmacéuticas genéricas respecto de los medicamentos originales, la autora explica claramente el papel que la bioequivalencia y la biodisponibilidad desempeñan en este debate y qué garantías ofrecen.



**E**l término bioequivalencia se asocia inevitablemente al de medicamentos genéricos o especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) y, desde la entrada en vigor el 1 de diciembre del año 2000 del sistema de precios de referencia, a las especialidades farmacéuticas EQ, es decir, aquellas calificadas como bioequivalentes.

Este hecho se explica porque el requisito de la bioequivalencia adquiere rango de ley en la normativa de los medicamentos genéricos. La Ley del Medicamento modificada por la Ley 13/1996, de 30 de diciembre, conocida como la ley de acompañamiento de los presupuestos, establece que la especialidad farmacéutica genérica ha de mostrar la bioequivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia, para garantizar que son intercambiables entre sí (respuesta terapéutica a los dos fármacos equivalente).

Pero exactamente, ¿qué es la bioequivalencia, qué significado clínico tiene y cuál es su importancia? Y, sobre todo, ¿por qué que su interpretación ha generado tanta confusión?

### BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD

Se define la bioequivalencia como la intercambiabilidad de dos especialidades farmacéuticas que tienen el mismo principio activo y biodisponibilidad equivalente. Esta definición nos conduce a la de biodisponibilidad, que

hace referencia a la cantidad de fármaco que llega en forma activa a la circulación sistémica y la velocidad a la que accede a ésta, es decir, la fracción de medicamento capaz de llegar al lugar de acción. Depende de las características fisicoquímicas del principio activo, de los excipientes, del proceso de fabricación y de la conservación de la forma farmacéutica, y también de las características intrínsecas al individuo, como la motilidad intestinal o el pH gástrico.

Cualquier modificación en alguno de estos factores puede alterar tanto la cantidad total de principio activo

absorbido como la velocidad a la que se absorbe. Si el fármaco se absorbe en mayor cantidad o más rápidamente puede alcanzar niveles tóxicos. Y si el grado de absorción es menor o más lento puede no alcanzar respuesta terapéutica.

Por ello en el desarrollo de una especialidad farmacéutica genérica, a pesar de que se trata del mismo principio activo, la misma dosis y la misma forma farmacéutica, dichos factores pueden determinar una biodisponibilidad distinta a la del producto de referencia. La consecuencia inmediata sería que la sustitución del producto de referencia (de marca) por el genérico podría alterar la eficacia y/o seguridad del fármaco.

En consecuencia, 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, cuando se administran a las mismas dosis y bajo las mismas condiciones experimentales. Estos límites se especifican en cada expediente de registro.

Está claro que los términos de bioequivalencia y biodisponibilidad no son sinónimos. La bioequivalencia implica la igualdad de efectos biológicos de dos medicamentos, hasta el punto de poder ser intercambiados sin modificación significativa de sus efectos (terapéuticos y adversos). La bioequivalencia debe demostrarse mediante los correspondientes ensayos clínicos. Y por biodisponibilidad se entiende la cantidad de principio activo y la velocidad con la que pasa de la forma farmacéutica en la que está formulado a la circulación sanguínea general.

**ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

Sin embargo, internacionalmente se acepta que «a igualdad de perfil farmacocinético de un mismo principio activo, los efectos farmacológicos son también iguales». Por tanto son los estudios de biodisponibilidad los que demostrarán la bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas y pasarán a ser el pilar fundamental a la hora de emitir un informe de bioequivalencia.

Los parámetros farmacocinéticos requeridos para determinar la biodisponibilidad de una especialidad farmacéutica son:

- La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>).
- El tiempo en que se alcanza la C<sub>máx</sub> (T<sub>máx</sub>).

- El Área Bajo la Curva de la concentración plasmática en el tiempo (ABC o AUC en la terminología anglosajona), que cuantifica la cantidad total de principio activo absorbido.

La demostración de la bioequivalencia se realiza mediante estudios dirigidos a establecer diferencias clínicamente irrelevantes (estadísticamente no significativas) en dichos parámetros farmacocinéticos entre las especialidades test y de referencia.

Estos estudios se realizan mediante ensayos clínicos controlados, normalmente cruzados y a doble ciego, en grupos de 12 a 36 voluntarios sanos asignados de forma aleatoria, cumpliendo los requisitos definidos en la Directriz sobre la Investigación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. Estos requisitos coinciden con los exigidos por Estados Unidos.

**Toda la información  
relativa a la síntesis  
y fabricación del principio  
activo se ha de encontrar  
recogida en el *Drug  
Master File***

Existe un amplio consenso en la interpretación del análisis estadístico que se realiza con estos parámetros farmacocinéticos. En general, el parámetro de mayor interés es el ABC, ya que hace referencia a la cantidad total de medicamento que alcanza la circulación sistémica. No obstante, los otros dos parámetros deben también ser considerados.

Se deben presentar los datos del intervalo de confianza del 90% (IC90%) de las razones de los parámetros estudiados (por ejemplo: IC90% del cociente media AUC<sub>EFG</sub>/media AUC<sub>especialidad de referencia</sub>) para lo que

previamente debe realizarse un análisis de la varianza (ANOVA).

Las Administraciones Sanitarias consideran bioequivalentes 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).

Estos límites prefijados se han asociado erróneamente 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, ya que se ha interpretado como que existe una diferencia del 20% en la cantidad total del principio activo absorbido entre las dos especialidades. Por ello es importante tener claro qué se está valorando realmente.

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, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) 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 de baja variabilidad, aun no siendo idénticas las medias, presentaría un IC90% estrecho, siendo especialidades bioequivalentes. Dicho de otra manera: para que los valores extremos de dicho intervalo se encuentren dentro de esa diferencia aceptable, en general será necesario que los valores medios sean muy próximos, es decir que la biodisponibilidad relativa entre ambas formulaciones sea cercana a la unidad. Adicionalmente, también se exige que se presenten los resúmenes estadísticos de los parámetros estudiados (mediana, máximo y mínimo).

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.

**¿QUÉ GARANTÍAS OFRECE LA BIOEQUIVALENCIA?**

Cuando se emite un dictamen de bioequivalencia entre una especialidad farmacéutica genérica (EFG) y la espe-

cialidad de investigación original, la administración sanitaria avala que la respuesta del paciente (eficacia clínica) a ambas especialidades será similar. Por tanto se está garantizando a todos los profesionales sanitarios que sus efectos en términos de eficacia y seguridad serán esencialmente similares, y consecuentemente las dos especialidades serán intercambiables. Es decir, una de ellas puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o un síntoma en un paciente concreto.

### ¿PARA QUÉ SIRVE LA BIOEQUIVALENCIA?

Es interesante dar a conocer a los profesionales sanitarios que los estudios de bioequivalencia no se han desarrollado exclusivamente como una herramienta para comercializar medicamentos genéricos. 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, como de las copias (desde 1993) y de las nuevas formulaciones galénicas que con un mismo principio activo y bajo una misma marca salen al mercado (cambio de dosis o de forma farmacéutica).

Los primeros que utilizaron los estudios de bioequivalencia fueron los propios laboratorios farmacéuticos, ya que en la mayoría de las ocasiones el proceso de investigación y desarrollo de un producto original requiere de estos estudios para avalar la especialidad que está en el mercado.

#### Instrumento de comparación

Cuando un nuevo producto original es investigado por primera vez, normalmente inicia una larga sucesión de pruebas preclínicas, ensayos clínicos y desarrollo galénico que permitirán concluir cuáles son las condiciones concretas de administración, sobre qué población ese producto es eficaz y cuál es la formulación con la cual se comercializará.

Este proceso es largo y costoso, por lo que para agilizar la obtención de resultados, frecuentemente se realizan, de forma simultánea, varios aspectos de la investigación. Uno de estos aspectos es el desarrollo galénico del medicamento de tal manera que mientras se está probando la eficacia del producto se busca la formulación óptima (mejor forma de administración, mejores

características organolépticas del producto o mayor estabilidad). Es obvio que no se puede esperar a que la formulación esté perfectamente desarrollada para iniciar los ensayos clínicos, ni que tenga definida la dosis óptima para desarrollar totalmente la formulación galénica.

Esto significa que la investigación clínica se realiza con una formulación distinta a la que el paciente recibirá cuando esté comercializado el producto. Y es evidente que una vez definida cuál es la formulación que va a estar en el mercado no se pueden repetir los ensayos hasta entonces realizados.

## Los estudios de bioequivalencia no se han desarrollado exclusivamente como una herramienta para comercializar medicamentos genéricos

En este momento se hace necesario disponer de un instrumento de comparación que permita trasladar los conocimientos adquiridos durante la investigación a la formulación concreta, con sus excipientes y método de fabricación. Este instrumento es la demostración de la bioequivalencia.

Otra aplicación de los estudios de bioequivalencia como herramienta en evaluación reside en la autorización de lo que en el ámbito regulador se conoce como «extensiones de línea», es decir, sucesivas formas farmacéuticas o sucesivas dosis de un medicamento que ya está en el mercado.

Normalmente la primera autorización de un producto con un principio activo nuevo es para una forma farmacéutica sencilla, como comprimidos o cápsulas para administración por vía oral. Si posteriormente el laboratorio

quiere comercializar otra forma farmacéutica distinta (por ejemplo, un jarabe), es lógico que no repita los ensayos de eficacia, sino que simplemente tenga que demostrar que con la nueva forma farmacéutica se obtienen los mismos niveles plasmáticos que con los comprimidos o cápsulas comercializados. De la misma manera, si la pauta autorizada incluye la toma de, por ejemplo, dos comprimidos juntos, es normal que posteriormente se pretenda registrar un comprimido con el doble de dosis y simplemente se tenga que demostrar que los niveles plasmáticos que se obtienen son los mismos. En ambas situaciones el médico tendrá la seguridad de que está administrando la misma cantidad de medicamento al paciente y la elección de uno u otro dependerá de sus preferencias o de las características del paciente.

También puede suceder que al modificar la dosis o la forma farmacéutica la composición en excipientes no sea la misma (tamaño excesivo, motivos tecnológicos). De nuevo la demostración de la bioequivalencia es indispensable para garantizar que los medicamentos son intercambiables.

#### Una herramienta habitual

Por tanto, los criterios de autorización de nuevas formas farmacéuticas o nuevas dosis de productos innovadores han sido y son los mismos que los que ahora se han dado a conocer a través de los genéricos: el establecimiento de la bioequivalencia con la formulación de referencia. Por supuesto, el rango de aceptación del intervalo de confianza al 90% para los distintos parámetros estudiados (el famoso  $\pm 20\%$ ) se les aplica de la misma manera para aceptar estas diferentes formas galénicas o dosis sucesivas.

En definitiva, los ensayos de bioequivalencia no han sido específicamente diseñados para la comercialización de las EFG, sino que son una herramienta habitual tanto en el proceso de investigación y desarrollo de una especialidad farmacéutica original como en la autorización de nuevas formas farmacéuticas o cambios de dosis de especialidades ya comercializadas.

#### GARANTÍAS DE LOS GENÉRICOS

La demostración de la bioequivalencia entre dos medicamentos es una muestra del rigor que conlleva introducir una especialidad farmacéutica en el mercado similar a otra ya comercializada. Este requisito no es nuevo, ya que, desde hace años, las principales autoridades reguladoras de medicamentos (Food and Drug Administra-

tion en Estados Unidos, Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Agencia Europea del Medicamento, Organización Mundial de la Salud), contemplan la necesidad u obligatoriedad de realizar estudios de bioequivalencia, fundamentalmente cuando se trata de medicamentos genéricos.

Toda EFG ha sido calificada como bioequivalente al producto de referencia tras su evaluación clínica y este dictamen ha sido respaldado por el grupo de expertos en farmacocinética de la Comisión de Evaluación de Medicamentos (CODEM), y aprobado por la Agencia Española del Medicamento. Esta calificación respalda las garantías de seguridad y eficacia de las EFG.

Además, como cualquier otro medicamento, los genéricos deben ser autorizados por la Administración Sanitaria mediante la oportuna evaluación técnica y administrativa que garantice su calidad, seguridad y eficacia. Evidentemente, el principio activo presente en una EFG es bien conocido, por lo que la información sobre su seguridad es amplia, pero también han de estar ampliamente identificados los excipientes, todas las materias primas utilizadas en su proceso de fabricación y posibles impurezas o productos de degradación. El laboratorio fabricante del genérico debe garantizar la calidad de la materia prima, sobre la base del cumplimiento de todos los estándares requeridos en Europa para las materias primas (impurezas, estabilidad, etc.).

Por otro lado, toda la información relativa a la síntesis y fabricación del principio activo se ha de encontrar recogida en un documento confidencial, denominado *Drug Master File*, que se encuentra a disposición de las Autoridades Sanitarias y avala la consistencia del proceso de fabricación y la calidad de la materia prima producida.

Se ha de tener en cuenta que un genérico sólo se autoriza si cumple las normas de correcta fabricación de medicamentos y si se ha comprobado que actúa de manera idéntica a la marca. Por tanto, los requisitos de calidad de los genéricos son los mismos que los exigidos para cualquier otra especialidad farmacéutica.

### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS BIOEQUIVALENTES

Por último, con la entrada en vigor del sistema de precios de referencia en diciembre del año 2000 han aparecido las especialidades farmacéuticas EQ o bioequivalentes, que son las mismas que ya existían, pero a las que se les

han añadido las siglas EQ. Además, a las especialidades farmacéuticas genéricas, que por definición son bioequivalentes respecto del producto original, también se les han añadido las siglas EQ.

Conviene aclarar, pues, la diferencia entre una EFG y una EQ. La EFG ha demostrado que su biodisponibilidad es semejante a la del producto de referencia mediante los oportunos ensayos clínicos. Por el contrario las EQ son consideradas bioequivalentes en función de una decisión administrativa por la que se tiene en cuenta que contienen entre sí la misma composición cuantitativa y cualitativa, dosis, forma farmacéutica y equivalencia terapéutica, pero no han tenido que desarrollar estudios de biodisponibilidad complementarios.

La utilización de medicamentos genéricos contribuye a aumentar la eficiencia en el gasto público en medicamentos y éste es un aspecto muy importante para la sostenibilidad del sistema sanitario. □

### BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF). Directriz sobre la investigación de biodisponibilidad y bioequivalencia. Londres: Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, 1998.
- Díez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos, 1999.
- Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Administrativas, Fiscales y de Orden Social, que modifica la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento (BOE n.º 315, del martes 31 de diciembre de 1996).
- Lipka E, Amidon GL. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 1999; 62: 41-49.
- Minghetti P. Regulatory status of medicinal products for human beings in the European Union. The role of generic products. *Pharmacological Research* 1996; 34 (1/2): 3-7.
- VV.AA. Bioequivalencia y su relación con las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG). Barcelona: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, 1998.
- VV.AA. Bioequivalencia: hablemos del +/- 20 %. Barcelona: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, 2001.