

BOLETÍN FARMACOTERAPÉUTICO DE LA RIOJA

ÍNDICE

- ▶ **MEDICAMENTOS GENÉRICOS:**
¿Menos contenido en principio activo?
- ▶ ¿Cómo se realizan los ensayos clínicos de bioequivalencia?
- ▶ ¿Cuál es el tratamiento estadístico regulado para los estudios de bioequivalencia?
- ▶ Conclusiones

MEDICAMENTOS GENÉRICOS: ¿Menor contenido en principio activo?

Introducción

A pesar del tiempo transcurrido desde la introducción de los medicamentos genéricos en España, su prescripción sigue siendo baja comparada con otros países europeos, situándose en 2008 en torno al 15,7% del total de envases dispensados (equivalente al 6,6% del mercado total en euros), frente al 35% alcanzado en Europa, según datos suministrados por la Asociación Española de Fabricantes de Sustancias y Especialidades Farmacéuticas Genéricas.

Existen profesionales sanitarios que todavía siguen sin confiar en la eficacia y seguridad de los genéricos. Erróneamente, se ha interpretado que puede existir una diferencia del 20% en la cantidad total del principio activo absorbido o, incluso, que el genérico puede tener en su composición hasta un 20% menos de principio activo que la marca original. Con el propósito de contribuir a clarificar este asunto, se expone a continuación la argumentación técnica del significado del tan traído y llevado $\pm 20\%$.

El art. 8.g de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, define medicamento genérico como aquel que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad¹.

Dos medicamentos son bioequivalentes si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma de dosificación, y presentan una biodisponibilidad similar, tras la administración de las mismas dosis en idénticas condiciones². La biodisponibilidad mide la cantidad y la velocidad con que un principio activo pasa inalterado de la forma farmacéutica en la que se administra a la circulación sistémica^{3,4}.

La bioequivalencia de dos medicamentos garantiza que sus efectos, en eficacia y seguridad, son esencialmente similares y, por lo tanto, son intercambiables³. Esto se comprueba mediante los estudios de bioequivalencia, los cuales están regulados tanto por la EMEA, en *Guidance on the Investigation of Bioequivalence*, como por la FDA, en *Guidance for Industry: Bioequivalence Guidance*.

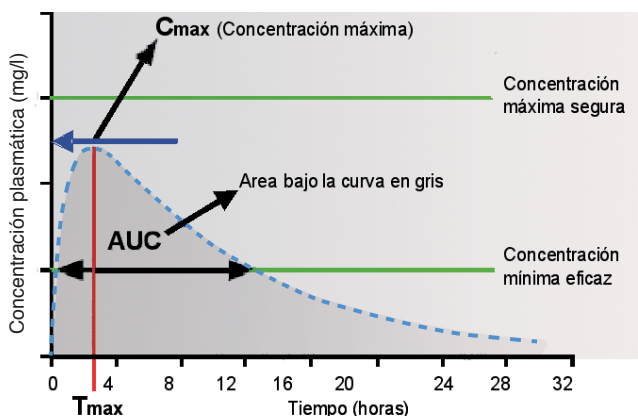
Estos estudios son ensayos clínicos controlados, aleatorizados y cruzados, en los que se administran ambos fármacos (referencia y genérico) a un grupo de voluntarios sanos (entre 12 y 36 normalmente)^{2,3}, comparando sus parámetros farmacocinéticos principales²⁻⁶:

CERISME.

Obispo Lepe, 6 (C.A.R.P.A)
26071 Logroño (La Rioja)
Teléfono: 34 941 29 99 29
Fax: 34 941 29 61 34
e-mail: cerisme@riojasalud.es

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org





- Concentración máxima alcanzada (C_{max}).
- Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}).
- Área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC): cuantifica la cantidad total de principio activo absorbido.

¿Cómo se realizan los ensayos clínicos de bioequivalencia?

En cada voluntario participante en el ensayo, se determina el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas/tiempo (AUC) del fármaco en dos formulaciones (referencia y genérico), estableciéndose para cada una de ellas el valor medio y la desviación estándar (DE) de la media⁷. Para establecer la bioequivalencia, no se realiza una comparación puntual de los valores medios de los parámetros farmacocinéticos, sino que se comparan estadísticamente las dispersiones de los resultados de los valores obtenidos con un intervalo de confianza del 90% (IC90%).

Equivocadamente, todavía se piensa que si el valor medio del AUC de referencia fuese 100 mg/L.h y los ensayos admitiesen una desviación del $\pm 20\%$, se cumpliría el criterio de bioequivalencia cuando el AUC media de la formulación de estudio fuese de 80 ó 120 mg/L.h, lo que conllevaría la posibilidad de admitir grandes diferencias en ese parámetro entre ambas formulaciones. Esta interpretación falsa de los ensayos de bioequivalencia puede ser la base de la visión negativa de los medicamentos genéricos⁷.

¿Cuál es el tratamiento estadístico regulado para los estudios de bioequivalencia?

El rango del medicamento de referencia está comprendido entre su AUC media \pm el 20% de su valor. Ese 20% es el valor de la variabilidad asumida,

aceptada y carente de relevancia clínica^{3,7}. Hay que tener en cuenta que variaciones de igual o mayor magnitud se dan en distintas situaciones: dosificación por peso, variabilidad interindividual, edad, sexo, variabilidad en principio activo entre diferentes lotes de medicamento, etc². Si el AUC media del medicamento de referencia fuese 100 mg/L.h, el rango aceptado para él estaría entre 80 y 120 mg/L.h.

Para que un genérico pueda considerarse bioequivalente al medicamento de referencia, aplicando un IC90%, el AUC del medicamento genérico establecido en todos los individuos ensayados debe estar comprendido en el rango del medicamento de referencia: 80-120 mg/L.h. El IC90% se establece a partir de la media de AUC del genérico, su DE y un parámetro estadístico (t de Student) cuyo valor depende del número de individuos participantes en el estudio (en concreto, para 20 individuos, 1,73)⁷.

Únicamente, cuando el valor de la media del AUC del genérico está muy próxima a la media del medicamento de referencia, podrá el rango, con un IC90%, estar dentro del intervalo del $\pm 20\%$ establecido. Si el valor medio del AUC del genérico fuese 80 ó 120 mg/L.h, con un IC90%, nunca podría estar en el intervalo de referencia por muy pequeña que fuese su DE.

Siguiendo con el ejemplo anterior, y suponiendo que la DE del AUC media del genérico sea 10, sólo se cumplirá el ensayo de bioequivalencia si el valor medio del AUC del genérico está comprendido entre 97,3 y 102,7 mg/L.h:

- Valor mínimo de la media del AUC del genérico para que esté dentro del límite mínimo de la DE del medicamento de referencia (80 mg/L.h), con un IC90%: $80 = (\text{media} - 1,73 \times 10)$, por lo que la media es 97,3 mg/L.h.
- Valor máximo de la media del AUC del genérico para que esté dentro del límite máximo de la DE del medicamento de referencia (120 mg/L.h), con un IC90%: $120 = (\text{media} + 1,73 \times 10)$, por lo que la media es 102,7 mg/L.h

Si la media del AUC del genérico fuera 90 ó 110 mg/L.h., sus IC90% serían, aplicando la misma fórmula, 72,7-107,3 mg/L.h. y 92,7-127,3 mg/L.h. respectivamente, por lo que los medicamentos no podrían considerarse bioequivalentes, ya que el genérico se desvía del rango del medicamento de referencia, por defecto en un caso (72,8 mg/L.h), y por exceso en el otro (127,3 mg/L.h).

Los estudios de bioequivalencia tienen en cuenta tanto la media como la variabilidad o dispersión de los valores, con un IC90%. Así, dos formulaciones con unas medias de sus parámetros prácticamente idénticas pueden no ser bioequivalentes si los resultados son muy variables, puesto que la amplitud de la desviación estándar calculada alrededor de la media sería superior a los límites prefijados. Por el contrario, un estudio con baja variabilidad, aun no

siendo idénticas las medias (pero ciertamente muy cercanas), presentaría un IC90% estrecho, por lo que se trataría de medicamentos bioequivalentes³.

Es difícil que una formulación que pretende ser bioequivalente con una de referencia supere estos ensayos si la exposición del individuo al fármaco, tras la administración del genérico, no es muy próxima a la observada con la formulación de referencia. Para que se cumplan estos criterios, la diferencia entre los parámetros debe situarse aproximadamente en $\pm 3,3\%$ ⁷.

La demostración de bioequivalencia no es exclusiva de los fármacos genéricos, ni se empezó a aplicar para estos medicamentos, sino que es el mismo procedimiento que la industria farmacéutica empleaba y sigue empleando para obtener la autorización de comercialización de nuevas formulaciones galénicas de un mismo principio activo con la misma marca (cambio de dosis o de forma farmacéutica)^{2,3,5}.

CONCLUSIONES

- Para garantizar que un genérico es intercambiable con el de referencia, el medicamento genérico tiene que haber demostrado su equivalencia terapéutica mediante ensayos clínicos de biodisponibilidad.
- Al hablar de bioequivalencia, podría entenderse que se acepta que las dos formulaciones se diferencian en un 20%, lo que erróneamente puede interpretarse como una diferencia del 20% en la cantidad total de principio activo absorbido que llega a la sangre. El 20% se refiere a los límites que debe cumplir la dispersión de la media de los valores de los parámetros farmacocinéticos de un medicamento genérico, con un índice de confianza del 90%, respecto a la desviación estándar de los parámetros del medicamento de referencia.
- El valor de los límites se acepta por consenso como la máxima diferencia aceptable carente de relevancia clínica, siendo común para la autorización de medicamentos por todas las autoridades sanitarias.

- Si dos especialidades farmacéuticas son bioequivalentes, una de ellas puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o síntoma en un paciente concreto. La administración sanitaria avala que la respuesta del paciente a ambos medicamentos será similar.
- A concentraciones similares en sangre del mismo principio activo, efectos farmacológicos similares.
- La calidad de los medicamentos genéricos no debe ser cuestionada, ya que se someten a la misma normativa y controles de calidad de los principios activos y del proceso de fabricación que los medicamentos de referencia.
- Los genéricos no se diferencian de los medicamentos de referencia ni en composición cuantitativa de principio activo, ni en eficacia, ni en seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178, de 27 de julio de 2006.
- (2) Medicamentos genéricos. Boletín Farmacoterapéutico de La Rioja, volumen 1, nº 1. Mayo 2006.
- (3) Bioequivalencia: hablemos del 20%. Boletín de uso racional del medicamento. Atención Primaria del Servicio Cántabro de Salud. Número extraordinario, mayo 2005.
- (4) Palma D, Domínguez JC. Genéricos, cuestión de bioequivalencia. Farm Hosp. 2007;31:73-4.
- (5) Los genéricos, 10 años después... ¿seguimos hablando del +/-20%? Infac, volumen 15, nº 8. Septiembre 2007.
- (6) Generic medicines: same difference? NPS News nº 44.2006. Disponible en: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0020/15842/news44.pdf
- (7) Domínguez-Gil A. Los medicamentos genéricos y el 20%. El Global. 9 de julio de 2007.