

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

Observaciones sobre bioequivalencia de fármacos

Dr. Gaston Duffau T.

Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile

En nuestro medio se ha producido un creciente interés, particularmente por la población usuaria, sobre medicamentos capaces de influir favorablemente sobre sus molestias así como sobre su presupuesto, dado su menor precio, comparados con su "equivalente" innovador o de marca entonces, en el mercado de medicamentos tenemos una coexistencia de aquellos "originales" o "innovadores" con aquellos "genéricos", también llamado por algunos "multifuentes". Estos medicamentos tienen la particularidad de contener el principio activo conocido, previamente desarrollado e inventado por otros, así como protegido por patente. Estos últimos pueden entrar en escena una vez que ha expirado la patente del original (1-2).

A los medicamentos genéricos no siempre se les exige demostrar su eficacia y seguridad, asunto que requiere de amplios ensayos clínicos, y que es considerada responsabilidad de los creadores del producto "original". En verdad solo se espera de los genéricos el demostrar que contienen el principio activo que deseablemente se comportara en el organismo de igual forma que el contenido en el producto original. Esto otorgaría el carácter de equivalente. Aquí surge un problema que debe ser considerado, ya que aunque exista equivalencia farmacéutica, hay otros elementos que pueden contribuir a crear una diferencia, a saber la variedad de excipientes, el proceso de fabricación, quien lo fabrica y otros. Lo dicho es importante porque los efectos esperables del medicamento no solo dependen de la acción farmacológica de la sustancia activa sino también, al menos, de la farmacocinética (ej. Velocidad y cantidad absorbida), presentación, fabricante, vía de administración, entre otros factores (3).

Naturalmente, es requisito imprescindible disponer de una demostración convincente para poder llegar a declarar la

intercambiabilidad de productos. Esta demostración convincente queda circunscrita a verificar la ausencia de diferencias "significativas" en términos de biodisponibilidad del elemento activo en el lugar de acción del fármaco.

Aceptada la necesidad de demostrar la existencia de equivalencia pasa a ser de mucha importancia definir la forma en la cual se realizará tal maniobra. Las proposiciones para realizar tal cosa son varias e incluyen ensayos clínicos comparativos, estudios farmacodinámicos y otros (4).

Es de interés señalar que la definición de producto farmacéutico genérico no es un asunto para el cual exista solo un enfoque, ya que por una parte se le considera que debe tener la misma composición en cuanto a sustancia activa, además la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, cuya bioequivalencia haya sido demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad (1,2). De lo expresado derivan definiciones que aseguran garantizar la bioequivalencia entre formulaciones distintas apoyándose en la biodisponibilidad utilizando estadígrafos farmacocinéticos.

Es también de interés mencionar que se dan otras formas de definir "genérico", como por ejemplo refiriéndose a productos copia de otros o a aquellos que cumplan con cierto grado de capacidad de reproducir y mantener sus características de seguridad y eficacia a través de todas sus fabricaciones y durante su vida de utilización (4).

Los estudios in vivo pretenden mostrar que el genérico es suficientemente similar al original como para poder suponer que son intercambiables apoyados esencialmente en la semejanza del comportamiento farmacocinético. Los estudios clínicos realizados para establecer eficacia y seguridad del producto original servirán de

apoyo a la idea de la existencia de una equivalencia terapéutica.

Es importante destacar que si se planteara – como puede aparecer bastante lógico- un ensayo clínico controlado para establecer la no diferencia estadística entre ambos productos o al menos la no inferioridad del genérico respecto del original, los requerimientos de infraestructura, económicos, número de participantes así como de tiempo, harían bastante complicado, para cada producto en estudio, satisfacer todos los requisitos.

Es así como lo indicado no es la forma como se procede y más bien se sigue un principio que expresaría “que si se logra verificar que el principio activo tiene un comportamiento farmacocinético comparable en el producto genérico y en el original, se considerará que son intercambiables al punto que la evidencia de eficacia clínica y seguridad investigada en el original se podrá aplicar al genérico”. Tal comparabilidad se efectúa disponiendo de dos parámetros farmacocinéticos fundamentales:

1.- El área bajo la curva concentración – tiempo calculada. Esta área bajo la curva reflejaría la cantidad de fármaco biodisponible.

2.- La concentración máxima alcanzada del fármaco y el tiempo en que ello ocurre, reflejando la velocidad con la que el fármaco puede ser utilizado por el organismo. El mencionado tiempo más la vida media son considerados parámetros secundarios de importancia (4).

Los parámetros farmacodinámicos, siendo muy importantes, no constituyen per se una forma directa de demostrar que los preparados en estudio son clínicamente equivalentes, particularmente en eficacia y seguridad, mencionadas más arriba.

La hipótesis estadística de ausencia de diferencia entre la biodisponibilidad de dos formulaciones de un fármaco, generalmente acompañada de la información acerca del poder que mostraría el estudio en la eventualidad que los promedios reales de los parámetros de interés no fuesen

equivalentes, se emplea en el análisis estadístico de los estudios referidos a biodisponibilidad y bioequivalencia (5).

El cálculo estadístico se puede caracterizar diciendo que es un asunto relativamente complejo, a lo que se agrega la necesidad de emplear muestras no muy grandes y la cierta facilidad con que los resultados utilizados en las estimaciones pueden contener diversos grados de error que evidentemente no se corregirá por el manejo estadístico (5).

Es interesante señalar que el área bajo las curva, así como la concentración máxima ofrecen claras posibilidades de error. Problemas también se pueden presentar con los intervalos de confianza de las variables (6).

El elemento “intercambiabilidad” de los preparados farmacéuticos presenta limitaciones que es necesario tener presente. Tales limitaciones están principalmente apoyadas en la tal vez dudosa representatividad de la muestra elegida para el estudio, a lo que hay que agregar la metodología utilizada y el mismo análisis estadístico realizado.

Como es posible notar de lo señalado, se está tratando con un asunto bastante serio. Aun así veremos que, vencida la patente del producto original, otras compañías están autorizadas para vender versiones genéricas del medicamento original, el que puede ser de idéntica fórmula o -y esto es serio- de variantes de la misma, no necesariamente intercambiables, abriendo, además, campo a los medicamentos “similares”. Los anteriores, pueden ser tan regulados como los de patente, pero los últimos, los similares, no están obligados -por ejemplo en México- a presentar las pruebas de bioequivalencia ante las instituciones rectoras y aun más, los laboratorios farmacéuticos tampoco están obligados a contar con las plantas físicas de fabricación, pudiendo limitarse a importar y vender medicamentos (7).

Hay diferencias importantes en la biodisponibilidad de diferentes preparados. Así podemos citar el caso de la digoxina, que ha acarreado arritmias importantes y también descompensaciones cardíacas. Factores que

intervienen en esto incluyen: Hidrosolubilidad, disolución lenta de los comprimidos, bajo índice terapéutico, baja relación entre ingrediente activo y excipiente(s).

Problemas varios han surgido también con preparados de furosemida, extrapolables a otros diuréticos de asa.

Observaciones existen asimismo para propranolol, quinidina y procainamida. Se puede citar como ejemplo un estudio con un alto número de participantes, mostrando que la frecuencia de efectos adversos en tratados con propranolol genérico se encontró un 40% mayor que en quienes recibieron el preparado original (8).

Un problema serio, que no detallaremos, ocurre con fenitoina, aunque mencionaremos que el asunto ha estado centrado en el excipiente que es capaz de hacer variar notablemente la biodisponibilidad (8).

Otro caso destacable es el de tamoxifeno genérico fabricado en China, cuyo permiso de importación y venta fue cancelado en 2008 por el ISP, visto que no producía los efectos favorables que aseguraba su promoción (9).

Situación similar ocurrió con midazolam genérico, producido por el mismo laboratorio (9).

La presentación también tiene mucha importancia en ciertos casos (tabletas vs solución en diazepam).

Los anticoagulantes orales tienen un muy estrecho margen terapéutico e interaccionan con un número de otras medicaciones que pueden, en un momento dado incrementar el efecto.

Para el caso de ciertos fármacos no se considera necesario realizar los estudios mencionados, sino que se admite la demostración de bioequivalencia mediante un ensayo in vitro de disolución, cumpliendo, claro está, ciertos requisitos (10).

Este procedimiento se denomina bioexención y para que sea aplicable a un fármaco este cumplir con:

1.- Contener un principio de alta solubilidad y permeabilidad, usualmente en formulación oral de rápida liberación.

2.- En algunos casos, contener principios de baja solubilidad pero alta permeabilidad, que son ácidos débiles, o de alta solubilidad y baja permeabilidad, toda vez que se cumplen criterios de disolución más estrictos como:

a) Disolución rápida o muy rápida

b) No contenga excipientes que influyan en la absorción del fármaco

c) No incluya un fármaco con un índice terapéutico estrecho

d) Que su absorción no esté destinada a producirse en la cavidad oral

El manejo numérico de los resultados aparece notoriamente menos complejo que en procedimientos ya mencionados más arriba.

Ciertas ventajas del método vale la pena mencionar:

- Menor variabilidad, facilidad de control y mayor "poder"
- El hecho que no se practica en humanos, de modo que no requiere preocupación por efectos tóxicos o reacciones adversas a medicamentos. Esto es bastante discutible porque toda la maniobra es para llegar a usar en humanos el fármaco.
- Muestra reducción del tiempo de análisis y costo del desarrollo de bioequivalentes.

Un último grupo de medicamentos que mencionaremos son aquellos definidos por el decreto supremo N° 32/2010 del Ministerio de Salud como falsificados. Estos serían productos que no cuentan con registro sanitario, que asegure calidad seguridad y eficacia. Son producidos o importados por quien no cuenta con autorización para ello. (www.ispch.cl/noticia/23849). Ya en octubre de 2016 el ISP ha prohibido más de 150 productos por riesgo a la salud.

Para finalizar, diremos como conclusión general que se puede afirmar en lo relativo a la bioequivalencia de productos farmacéuticos

que se trata de un área bastante delicada con zonas grises no necesariamente resueltas por completo.

Referencias

1.- Fagiolino P, Vásquez M, Ibarra M. Biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. Departamento de Farmacología y biofarmaceutica. Facultad de Química U de la R. Tópicos de actualización en Neurobiología. 2005, 23:333-48.

2.- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 40th report WHO 2006. WHO Technical Report Series 737.

3.- Estévez Carrizi, F. Estudios de bioequivalencia Enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. REV. MED. URUGUAY 2000; 16:133-143.

4.- Laosa O, Guerra P, López-Duran JL, Mosquera B, Frías J. Estudios de bioequivalencia: La necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública 2009; 26(4): 553-62.

5.- Pérez Soto CL. Bioestadística aplicada a los estudios de bioequivalencia. Clara@ifab.com.mx.

6.- Steinijans VW. Hauschke D, Jonkman JHG. Controversies in bioequivalence studies. Clinical Pharmacokinetics 1992; 22:247-253.

7.- [Netnoticias.mx/2016-05-20-66dcaa29//](http://netnoticias.mx/2016-05-20-66dcaa29//)

8.- García A.G., Gandia L. El ensayo clínico en España. Madrid:farmaindustria; 2001. Cap. 6 Sustitucion de medicamentos: Equivalencias e inequivalencias.

9.- Perez Guerra A. Medicamentos genéricos no mejoran enfermos. Punto final. Ed. 714: julio-agosto 2010. www.puntofinal.cl

10.- García Arieta A; Hernández García C; Avendaño Sola C. (2010). Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. (<http://www.gob.es/publicaciones/articulo/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf>.)

Add:

- Pérez Soto, C:L: Estadística aplicada en los estudios de bioequivalencia. 1990.

www.ifab.com.mx

Estévez carrizo, F.E. Estudios de bioequivalencia: Enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. Rev.Med.Ur.2000;16:133-143.