Medicamentos
Genéricos

Misma eficacia terapéutica
Misma seguridad

Castilla-La Mancha

sescam

Dr. Manel Barbanoj

Farmacólogo del CIM del Hospital de Sant Pau (Barcelona)

Farmacólogo Clínico. Actualmente es Director del Centro de Investigación del Medicamento (CIM-Sant Pau) del Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Facultativo del Servicio de Farmacología Clínica del mismo hospital y Profesor Titular del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Tiene amplia experiencia en la realización de ensayos clínicos en fase I y fase II. Sus principales líneas de investigación incluyen: la farmacología humana, en particular los estudios de bioequivalencia, la farmacología de los estados de sueño y vigilia, la neuropsicofarmacología de compuestos psicodislépticos y la aplicación de variables subrogadas mediante la modelización farmacocinético-farmacodinámica en el desarrollo de fármacos y en la práctica clínica.

Ha participado en más de 280 ensayos clínicos, alrededor de 120 estudios de bioequivalencia y ha publicado más de 100 artículos científicos, incluyendo capítulos de libro y manuscritos en revistas.

1 ¿Qué es un Medicamento Genérico?

"Todo medicamento que tenga la **misma composición** cualitativa y cuantitativa en principios activos y la **misma forma farmacéutica,** y cuya **bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad**.

Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia**. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica"**.

Ley de Garantías y Uso racional del Medicamento 2006.

2 ¿Qué significa ser bioequivalente con el medicamento de referencia?

Significa que un fármaco es **esencialmente similar** al medicamento autorizado que se toma como referencia.

La bioequivalencia es necesaria para todos los genéricos, salvo algunas excepciones: inyectables, soluciones orales y aplicaciones tópicas.

3 ¿Qué garantizan los Estudios de Bioequivalencia (EB)?

Si dos medicamentos son bioequivalentes, **se garantiza** que sus efectos en términos de **eficacia y seguridad** serán similares.

Si son bioequivalentes serán **intercambiables**: uno es cambiable por el otro en el tratamiento de una enfermedad o un síntoma en un paciente.

La **ADMINISTRACIÓN SANITARIA** avala que la respuesta del paciente (eficacia clínica y seguridad) a ambos medicamentos será similar.

4 ¿Qué demuestran los Estudios de Bioequivalencia?

Los Estudios de Bioequivalencia demuestran que **dos formulaciones de un fármaco**, después de su administración a voluntarios sanos, **alcanzan concentraciones plasmáticas similares**, por lo que no se observaran diferencias ni en la eficacia terapéutica ni en la seguridad; evitando tener que repetir los estudios de toxicidad y eficacia.

5 ¿Cómo son los ensayos clínicos de los Estudios de Bioequivalencia?

Para demostrar la bioequivalencia de un medicamento, se hacen **ensayos clínicos en hospitales o instituciones capaces y autorizadas para ello**.

Los EB consisten en un **tipo de estudio Fase I** en voluntarios sanos.

Los estudios se centran entonces en la **administración secuencial** de dos formulaciones a un **grupo de voluntarios sanos**, ya que no se van a medir parámetros clínicos.

6 ¿Por qué se realizan en voluntarios sanos?

Los estudios de bioequivalencia se realizan en voluntarios sanos porque para poder comparar fármacos es necesario que la fisiología de los participantes sea reproducible para minimizar la variabilidad interindividual, es decir, que **se comporten de manera similar**.

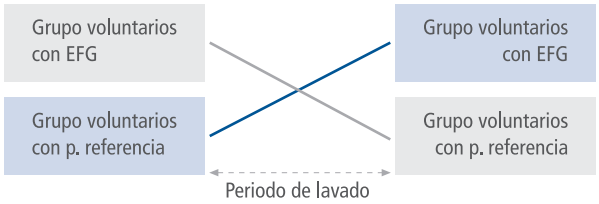
Si se realizaran en pacientes, la comparación no tendría la misma fiabilidad debido a posibles cambios en la fisiología derivados de la enfermedad.

7 ¿Cuál es el diseño de un Estudio de Bioequivalencia?

Se utiliza un diseño **cruzado**: un subgrupo recibe primero la formulación de referencia y luego el genérico, y el otro subgrupo la secuencia contraria. Habitualmente los subgrupos tienen el mismo número de individuos.

Ambas administraciones se separan durante un tiempo suficiente para garantizar que se ha eliminado completamente el fármaco inicial y que no hay interferencias: Periodo de Lavado.

En cada fase de tratamiento se toman muestras sanguíneas sucesivas de todos los individuos y se determinan las concentraciones plasmáticas de principio activo obtenidas con una y otra formulación.



8 ¿Qué parámetros se determinan en un Estudio de Bioequivalencia?

Para comprobar que las concentraciones de medicamentos durante toda la duración del ensayo son equiparables, se utilizan los **parámetros farmacocinéticos**:

De magnitud (cantidad):

- **AUC_{0-t}** Área bajo la curva.
- **$AUC_{0-\infty}$** Área bajo la curva.

De velocidad:

- **Cmax** Concentración máxima.

Además se utiliza otro parámetro de velocidad, **Tmax**, (tiempo al que se alcanza la Cmax), aunque la legislación no lo menciona.

9 Parámetros Farmacocinéticos

De magnitud:

AUC o **ABC:** hace referencia al área bajo la curva de concentración-tiempo tras la administración de una dosis, es decir, representa la cantidad de fármaco disponible en plasma, y que por tanto, puede ejercer su actividad terapéutica.

AUC_{0-t}: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de farmaco hasta el último tiempo de extracción disponible para el que se ha determinado la concentración.

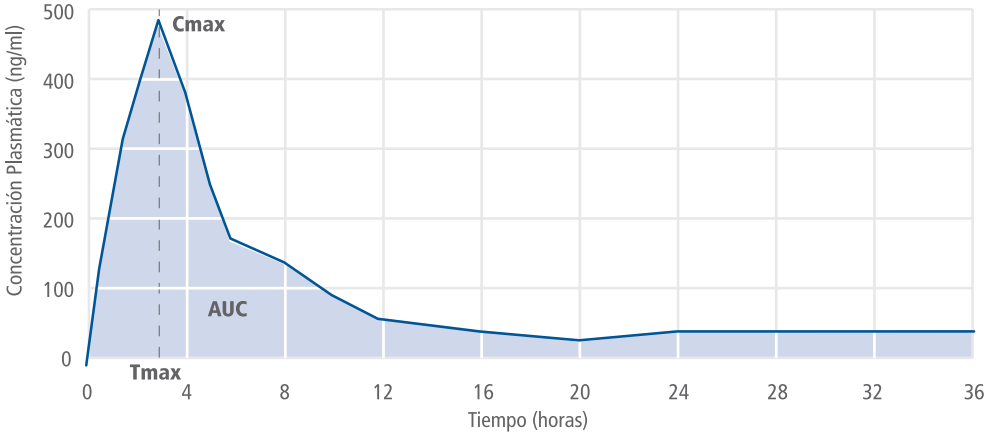
$AUC_{0-\infty}$: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de fármaco extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible.

De velocidad:

Cmax: concentración máxima del fármaco alcanzada en plasma tras la administración de una dosis. Esta variable depende de la cantidad y de la velocidad de absorción.

Tmax: tiempo al que se alcanza la Cmax. Refleja la velocidad de absorción del fármaco.

10 Representación gráfica



(AUC): Cantidad de fármaco disponible en plasma.
Cmax: Concentración máxima alcanzada.
Tmax: Tiempo en que alcanza la Cmax.

11 ¿Qué se compara en un EB?

El estudio comparativo de 2 curvas, a través de los parámetros farmacocinéticos mencionados, permitirá valorar si las concentraciones del fármaco y/o del metabolito activo, a lo largo del tiempo NO SON DIFERENTES y de ahí se extrapolará que los efectos terapéuticos tampoco lo serán.

La comparación de estos parámetros o variables se realiza mediante pruebas estadísticas y de acuerdo a unas guías establecidas por las Autoridades Reguladoras:

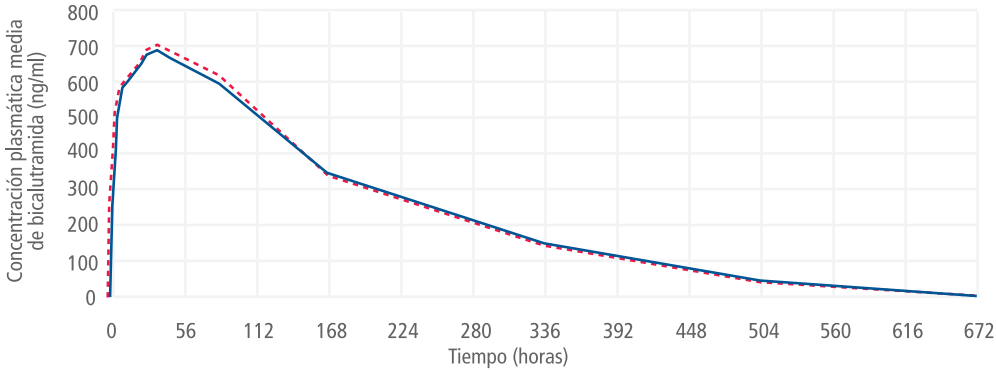
- **EMEA**: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

- **FDA**: Food and drug administration

12 Determinación de Bioequivalencia entre dos fármacos

Se considera que dos fármacos son bioequivalentes **si los valores de AUC y Cmax están dentro de unos límites de ± 20%** para un intervalo de confianza del 90%.

Fármaco	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)
Genérico	143277,90±28102,89	148820,22±30695,39	693,03±99,74
Referencia	148760,20±32638,62	154126,51±36776,37	707,85±91,26



13 Determinación de la bioequivalencia entre dos fármacos

PARÁMETROS	%	LÍMITES
Ln(AUC)	± 20 %	80-125*
Ln(Cmax)	± 20 %	80-125*

* Datos logotransformados

PARÁMETROS	intervalo aceptado	intervalo obtenido
$AUC_{0-\infty}$	80-125%	93,14-101,91%
AUC_{0-t}	80-125%	92,68-101,58%
Cmax	80-125%	95,70-100,52%

14 ¿Por qué se permite un ± 20%?

Al ser medicamentos con un amplio margen terapéutico* se ha evidenciado que **los resultados de los parámetros farmacocinéticos dentro de los límites establecidos no implican diferencias de eficacia o de seguridad**.

* Por ejemplo: se prescribe el mismo Aciclovir de 800 mg a una mujer de 50 kg que a un hombre de 75 kg gracias al amplio margen terapéutico.

La **experiencia de más de 15 años en UE y EEUU** utilizando estos márgenes umbral, avala la seguridad y la eficacia terapéutica de los genéricos.

Cuando acontecen **cambios en el proceso de fabricación de medicamentos innovadores** se realizan estudios de bioequivalencia para **validar los nuevos procesos**.

Los **márgenes** en estos casos son los mismos que en la determinación de la bioequivalencia de un genérico, un **±20%**.

15 Tipos de Estudios de Bioequivalencia

Dosis única en ayunas: el más frecuente.

Las guías de la EMEA y la FDA exigen que para ciertos principios activos o formas farmacéuticas también se realicen EB en:

- **Dosis única con alimentos**.
- **Dosis múltiple**: estado de equilibrio estacionario.

16 ¿Siempre se realizan todos?

Es totalmente innecesario ya que en la mayoría de los fármacos las características del perfil de concentraciones plasmáticas a lo largo del tiempo tras la administración de una dosis única predicen lo que acontecerá tras administraciones repetidas: son **fármacos con linealidad cinética**.

17 ¿Y si el fármaco actúa a través de su metabolito activo?

Normalmente los parámetros farmacocinéticos medidos corresponden al fármaco, pero en ocasiones un metabolito es activo y por lo tanto también hay que medir los correspondientes parámetros.

Así podemos obtener varias curvas, correspondientes a:

- Fármaco
- Metabolito activo
- Suma de ambos: fracción terapéutica

18 ¿Desde cuándo se realizan Estudios de Bioequivalencia?

La necesidad de efectuar estudios de bioequivalencia ya se observó en los años 60 al darse cuenta del fallo terapéutico de un tratamiento con prednisona provocado por un cambio de marca de comprimidos. Con el fin de poder realizar cambios en la formulación sin comprometer la disponibilidad de los fármacos en el organismo y sin tener que repetir todo el desarrollo (preclínica, ensayos clínicos,…) se realizaron los primeros Estudios de Bioequivalencia.

Actualmente se realizan para:

- Autorización de "extensiones de línea": es decir, cambiar la forma farmacéutica de medicamentos que ya se utilizaban (por ejemplo, de cápsulas a sobres).
- Comparación de medicamentos con el objetivo de determinar si son esencialmente similares, obligatorio para los medicamentos genéricos.

19 ¿Deben tener los Medicamentos Genéricos los mismos excipientes que el original?

Es **irrelevante**. Lo importante es el principio activo y la biodisponibilidad del mismo.

Los excipientes solamente deben garantizar:

- Que el principio activo llegue al organismo en la cantidad y velocidad adecuadas.
- Deben demostrar su seguridad.

20 ¿Todos los medicamentos pueden tener genérico?

Sí, siempre y cuando se cumplan los siguientes requerimientos:

1. Para que un principio activo se pueda formular como genérico, su perfil de seguridad y eficacia debe estar bien establecido:

   En general, esta condición se entenderá cumplida por haber transcurrido diez años desde que fue autorizada en España la especialidad farmacéutica de investigación original de referencia o por estar autorizada como especialidad farmacéutica genérica en un país de la UE en el que hubiera sido posible obtener la protección de una patente de producto para el principio activo.

2. Calidad: Debe demostrar poseer una calidad contrastada, mediante un Drug Master File y los correspondientes procesos de validación.

21 ¿Todos los medicamentos pueden tener genérico?

3. Deben ser esencialmente similares al medicamento de referencia: Estar formulados con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y con la misma forma farmacéutica que una especialidad farmacéutica de investigación original de referencia autorizada en España en base a un expediente completo conteniendo los datos experimentales originales preclínicos y clínicos, obtenidos en el proceso de I&D descubridor del medicamento.

4. El principio activo no debe estar incluído en la relación que determina el Ministerio de Sanidad y Consumo o en la que incluye la Orden de 28 de mayo de 1986, por cuanto su formulación como Medicamento Genérico no es aconsejable por su "estrecho margen terapéutico o sus características especificas de biodisponibilidad".

Circular 3/1997, de 6 de febrero,
de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

22 ¿Hay constancias de reacciones adversas a los genéricos en otros países?

Cerca de 60 millones de pacientes usan a diario genéricos en todo el mundo sin problemas de eficacia, avalando con la práctica los resultados de los EB.

En varios países europeos (Alemania, Holanda, etc.) y EEUU uno de cada dos medicamentos son genéricos y no se han publicado problemas de eficacia ni de toxicidad diferentes a los que presenta la especialidad de referencia.

23 Si son esencialmente similares ¿por qué son más económicos los medicamentos genéricos?

Porque no tienen que amortizar los costes de investigación y desarrollo clínico de un nuevo medicamento puesto que ya **ha finalizado el periodo de protección de patente**.

Porque al haber varios suministradores del fármaco aumenta la competencia y baja el precio.

más salud, más vida