sea un sistema que puede encontrarse en n estados distintos. sea p[j,i] la probabilidad de

número diez junio 06

1 EFG vs Marca

2 Bioequivalencia

hoja de noticias y observacion(es)

el ojo de Markov

1 1 EFG vs Marca

IGUALES

NECESARIAMENTE IGUALES

EN COMPOSICIÓN: Tanto cualitativa como cuantitativa en el principio activo.

EN EFICACIA Y SEGURIDAD: Garantizada por haberse demostrado bioequivalencia entre la EFG y la marca para excluir la posibilidad de que existan diferencias clínicamente relevantes.

EN CALIDAD: Por estar sometidos a la misma normativa y control de calidad, tanto de fabricación como de comercialización, que los medicamentos de marca.

DIFERENTES

PUEDEN SER DIFERENTES

EL PRECIO: es menor que el producto original de marca

EXCIPIENTES: sólo tiene importancia en algún caso de alergia o intolerancia

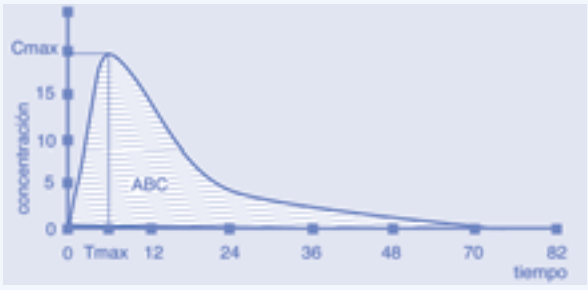
APARIENCIA: pueden diferir en color, tamaño, forma, sabor, empaquetado

LABORATORIO FABRICANTE: Aunque son frecuentes las EFG fabricadas por laboratorios que también elaboran el fármaco de marca

2 2 Bioequivalencia

¿Qué es?

Se considera que dos especialidades farmacéuticas son BIOEQUIVALENTES cuando tienen el mismo principio activo y, tras la administración de las mismas dosis en idénticas condiciones, presentan una biodisponibilidad similar.



La BIODISPONIBILIDAD de un fármaco es un término farmacocinético que describe la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica y la velocidad a la que lo hace. Determina la eficacia terapéutica, ya que afecta tanto al inicio como a la intensidad y a la duración del efecto del fármaco.

Los parámetros farmacocinéticos que se utilizan para esta medir la biodisponibilidad son:

Cmax= concentración plasmática máxima.
Tmax= tiempo al que se alcanza la Cmax.
ABC= es el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática a lo largo del tiempo. Es proporcional a la cantidad de fármaco absorbido.

¿Cómo se mide?

La demostración de bioequivalencia se realiza con el objetivo de establecer que las diferencias de biodisponibilidad encontradas entre un fármaco y el considerado de referencia son clínicamente irrelevantes; así se garantiza que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad son esencialmente los mismos.

Los ensayos y los procedimientos estadísticos utilizados para establecer la bioequivalencia están normalizados y son comunes a todas las Agencias reguladoras: EMEA (europea), FDA (norteamericana) y ARGPM (australiana).

Los estudios de bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas se realizan mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados, generalmente cruzados. Se administra el fármaco en voluntarios sanos a los que se extraen varias muestras de sangre sucesivas, en las que se miden las concentraciones plasmáticas y se calcula la Cmax, Tmax y ABC.

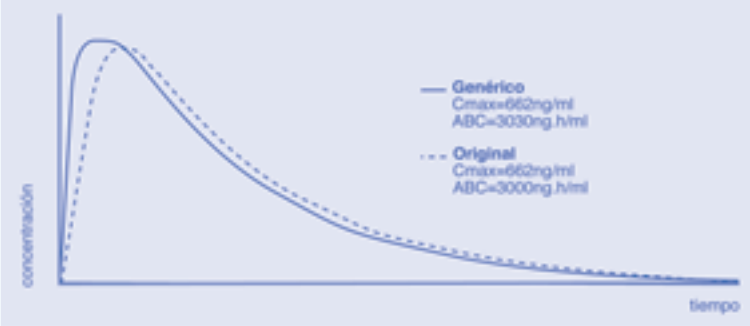
Estos estudios no sólo se utilizan para conseguir la calificación como EFG de una especialidad respecto a la marca de referencia, también se requieren en aquellos casos en los que el mismo laboratorio registra una formulación de un medicamento distinta (sobres, comprimidos,...)

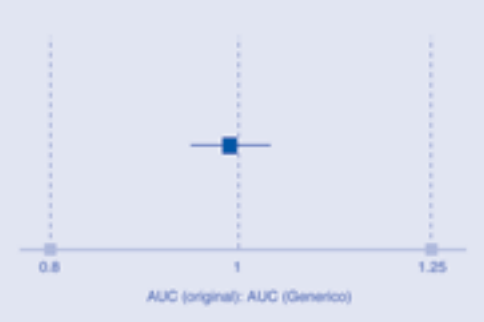
¿Qué significa +-20%?

Las Agencias reguladoras admiten por consenso que dos especialidades son bioequivalentes cuando las diferencias encontradas, al comparar la biodisponibilidad de ambos fármacos, no superan el +/-20%.

Para medir estas diferencias se comparan los parámetros farmacocinéticos principales. Se establece que los Intervalos de Confianza del 90% (IC90%) de los cocientes de las medias del ABC y la Cmax del fármaco original y el genérico, deberían estar dentro de los límites prefijados de +/- 20%, o si se realiza una transformación logarítmica entre 0.8 y 1.25. Por tanto se tiene en cuenta tanto la media como la dispersión de los valores farmacocinéticos.

Dos fármacos con una biodisponibilidad similar originarían dos curvas tiempo-concentración similares a las de la siguiente figura. El valor del cociente de la Cmax y ABC en este caso es muy próximo a 1, y el intervalo de confianza es estrecho porque existe poca variabilidad en la medida, de hecho está comprendido entre los límites 0.8 y 1.25.





	ABC ngh/ml	Ratio $ABC_{ORIGINAL}/ABC_{GENERICO}$	IC 90%	C. max ngh/ml	Ratio: $Cmax_{ORIGINAL}/Cmax_{GENERICO}$	IC 90%
GENERICO	3030	3000/3030 = 0.99	0.92-1.07	662	660/662 = 0.99	0.91-1.04
ORIGINAL	3000			660		

¿Es ± 20% un intervalo de variabilidad razonable?

Sí. En general las diferencias de biodisponibilidad que pueden existir entre fármacos que han demostrado cumplir los criterios de bioequivalencia son de la misma magnitud que las que se encuentran entre lotes del mismo fármaco, entre distintos individuos tratados con el mismo fármaco o en el mismo individuo en dos situaciones distintas.

¿Cuál es la variabilidad real encontrada?

- En dos estudios realizados en 1987 y 1997 a partir de los datos procedentes de estudios de bioequivalencia de los genéricos aprobados por la FDA, la diferencia media observada entre el fármaco de referencia y los genéricos para sus parámetros farmacocinéticos fue del 3,5%. (JAMA 282: 1995).
- En un estudio realizado con 5000 genéricos no se encontró ningún caso de fallo terapéutico o toxicidad que pudiera atribuirse a diferencias de bioequivalencia respecto de los fármacos de referencia. (J Pharm Pract Res 2004;34:195-200).

¿Qué no es o no significa ± 20%?

- Nunca un comprimido o forma farmacéutica puede contener un 20% mas o menos de cantidad de principio activo que la especificada en su composición.

- Es importante darse cuenta que el requisito de no superar el intervalo de ±20% se refiere al intervalo de confianza del 90% de la biodisponibilidad comparada y no a la estimación puntual. Es muy improbable que valores puntuales cercanos a los extremos de este intervalo, cumplan el requisito de bioequivalencia. Es decir, si la biodisponibilidad de los dos fármacos que comparamos fuera muy diferente, el valor del cociente de ABC sería distinto a 1 y podría estar cerca del extremo inferior 0.8 o del superior 1,25; por tanto lo más probable es que el IC 90% superara el ±20% tolerado, tal como se ilustra en la figura.

Por ello, no se sostiene la afirmación de que es posible una variación de hasta un 45% en la biodisponibilidad media entre dos productos genéricos que se han comparado con un fármaco de referencia por separado, considerando que uno esté en el límite superior y otro en el inferior.

Junta de Castilla y León

Tacuino. Gerencia Regional de Salud. Dirección General de Asistencia Sanitaria.
Dirección Técnica de Farmacia. Paseo Zorrilla, 1 - 47007 Valladolid. tacuino@grs.sacyl.es
Dep. Legal: LE-885-2003

Sacyl

que el sistema pase del estado i-ésimo al j-ésimo. La matriz p[i,j] es la matriz de Markov del sistema