

# MEDICAMENTOS GENERICOS Y ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Dr. Pedro Guerra López  
Dr. Rubin Lubomirov Histrov

## 1. ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO GENÉRICO?

Los *medicamentos* genéricos son formulaciones del mismo principio activo con un precio bastante inferior a los *medicamentos* “de marca” que ya no están protegidos por derechos de patente, siendo ésta la principal justificación de su existencia.

Son más baratos tanto para el paciente como para el sistema sanitario porque la inversión económica realizada por el laboratorio farmacéutico para su desarrollo y comercialización es menor que en el caso de los medicamentos innovadores, ya que no es necesario demostrar la eficacia y la favorable relación beneficio/riesgo del producto, ni descubrir las indicaciones para las que se va a utilizar ni la pauta de administración más adecuada, aspectos que ya han sido demostrados por el producto original o innovador.

Ateniéndose a las definiciones legales, que son prácticamente idénticas en los países de nuestro entorno, una especialidad farmacéutica genérica, es aquella con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra, considerada de referencia y cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico, que además haya demostrado que es equivalente terapéutica de la formulación de referencia mediante los pertinentes estudios de bioequivalencia y que pueda ser fácilmente identificada tanto por los pacientes como por los profesionales sanitarios como tal especialidad genérica, ya que su denominación comercial debe estar constituida por la denominación oficial española (D.O.E.) o su denominación común o científica, el nombre del laboratorio titular o fabricante y las sigla EFG (*Circular 3/1997, de 6 de febrero, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Regulación. 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*). Hay pues tres condiciones para que un medicamento pueda ser un genérico: Una, que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa que otra bien conocida; dos, que haya demostrado ser bioequivalente con la considerada de referencia; y tres, que tenga el nombre genérico del fárma-

co que la compone seguido de el de laboratorio titular o fabricante y de las siglas EFG. No obstante, según la Directiva 2004/27/CE, esta última condición se modificará, ya que se suprimirá el término EFG, que pasará a ser “medicamento genérico” (MG), siglas que aparecerán en el envase y etiquetado general.

La definición legal, que es meridianamente clara si se lee con el suficiente detenimiento, plantea sin embargo una aparente ambigüedad al exigir que el medicamento genérico demuestre su equivalencia terapéutica con la formulación de referencia, ya que casi 10 años después de la entrada en vigor en España de la regulación legal de los medicamentos genéricos, todos los profesionales sanitarios saben que los estudios o mejor dicho los ensayos clínicos de bioequivalencia necesarios para poder considerar como genérico a un medicamento no evalúan ni comparan el efecto terapéutico de los fármacos estudiados, sino sólo, y es suficiente, su comportamiento farmacocinético.

Pese a estos 10 años de vida de los genéricos en España, sigue existiendo una corriente en la opinión pública que piensa que al ser medicamentos más baratos (lo más barato no es mejor), su calidad puede ser menor que la de los fármacos originales y, por tanto, también menor su eficacia y su seguridad. Además, entre los profesionales sanitarios no es infrecuente que o bien se desconozcan los fundamentos técnicos que requiere la demostración de bioequivalencia o bien se crea que resultan insuficientes sin la exploración de una similar correspondencia en lo que se refiere al efecto farmacológico o terapéutico.

Parece lógico por lo tanto que se revisen cuáles son las particularidades de los ensayos clínicos de bioequivalencia farmacocinética y por qué motivos se pueden utilizar sus resultados con las adecuadas garantías para establecer si un fármaco puede considerarse o no como genérico de su fármaco de referencia

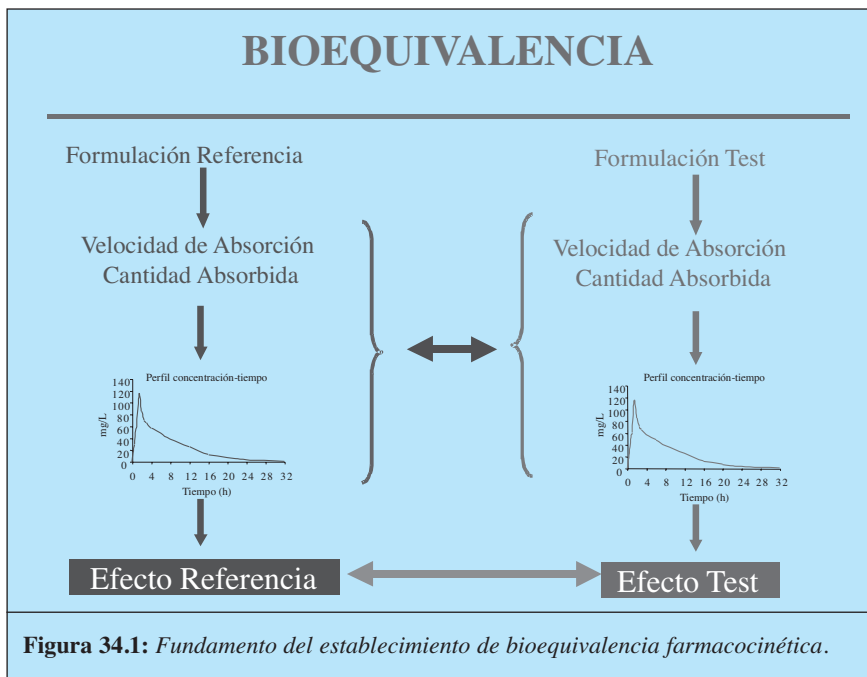
## 2. ¿QUÉ ES UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA?

Durante el desarrollo clínico de los medicamentos no es infrecuente que las formas farmacéuticas que se utilizan en las fases iniciales de la investigación de la eficacia y seguridad de los fármacos en seres humanos sean distintas de las que se utilizarán en las fases posteriores del desarrollo clínico o de las que se emplearán una vez que el fármaco haya sido aprobado para su comercialización. De hecho, alrededor del 60% de las formas farmacéuticas que se utilizan una vez que los fármacos están autorizados para su comercialización son diferentes de las probadas inicialmente. Este cambio en las formas farmacéuticas hace necesario disponer de estudios farmacocinéticos que describan y comparen la biodisponibilidad, esto es la velocidad y la cantidad de fármaco que el organismo podrá utilizar para que ejerza un efecto farmacológico, entre las formulaciones iniciales y las

definitivas y así poder establecer la relación entre la cantidad de fármaco disponible y su velocidad de disposición con el efecto terapéutico obtenido.

Basándose en este razonamiento, los ensayos clínicos de bioequivalencia farmacocinética, a los que a partir de ahora se denominará como ensayos o estudios de bioequivalencia, tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir sin riesgo a equivocarse que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes. Esta afirmación se basa en el principio de que a iguales concentraciones plasmáticas de una misma sustancia corresponden iguales efectos farmacodinámicos (Fig. 34. 1).

La demostración de la bioequivalencia farmacocinética es la condición necesaria, en la mayoría de los casos, para poder afirmar que dos medicamentos con la misma cantidad de un mismo principio activo producen el mismo efecto terapéutico (equivalencia terapéutica) y pueden ser responsables de la aparición de los mismos efectos adversos (seguridad) y por tanto ambos preparados farmacéuticos pueden ser considerados intercambiables; estos argumentos son los que convierten a los resultados obtenidos en los estudios de bioequivalencia en la base

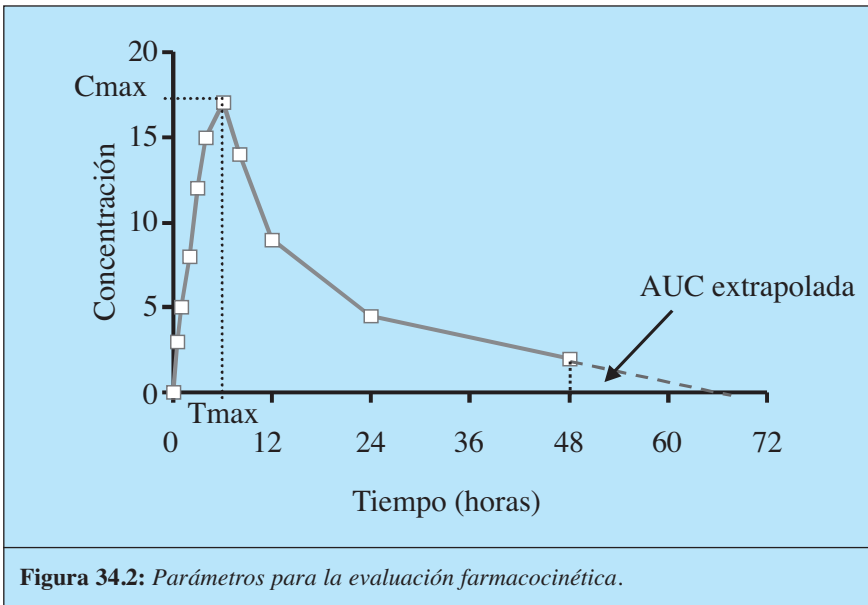


**Figura 34.1:** Fundamento del establecimiento de bioequivalencia farmacocinética.

para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos por parte de las autoridades sanitarias.

Hasta finales de los años 70 en los Estados Unidos los fármacos genéricos habían sido comercializados sin este tipo de estudios y habían surgido bastantes problemas de seguridad y eficacia, con genéricos de digoxina, fenitoína, antidepressivos tricíclicos o antidiabéticos orales. A partir de entonces la agencia reguladora norteamericana (Food and Drug Administration, FDA) estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para la demostración de la bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo, basada en la cantidad total de fármaco absorbida, medida como el AUC (área bajo la curva de las concentraciones del fármaco frente al tiempo), y en la velocidad de absorción, medida como la  $C_{max}$  (concentración máxima alcanzada), sin que fuera necesario proporcionar datos de eficacia y seguridad en ensayos clínicos para la aprobación de productos genéricos.

Estos dos parámetros farmacocinéticos caracterizan la *biodisponibilidad* de un principio activo, esto es, la velocidad y la magnitud con la que un ingrediente activo es absorbido desde un producto farmacéutico y está disponible para ejercer su efecto farmacológico en su lugar de acción. Su cálculo se realiza midiendo las concentraciones del fármaco en una matriz biológica fácilmente accesible, generalmente en sangre, ya que no suele ser posible medirlas en el lugar de acción. Como medida de la cantidad de fármaco absorbido se utiliza el área bajo la curva concen-



tracción-tiempo (AUC, del inglés “area under the curve”), y como indicador de la velocidad de absorción se mide la concentración máxima (Cmax) alcanzada en la curva concentración-tiempo y el tiempo al que se alcanza (Tmax) (Fig. 34.2).

Cuando dos medicamentos son equivalentes en la velocidad y cantidad del fármaco activo que se absorbe y llega al tejido o área donde se produce su efecto, los dos fármacos son terapéuticamente equivalentes y pueden usarse indistintamente. Es decir, si se produce la “equivalencia farmacocinética” se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y, lo que es más importante, en su eficacia y seguridad .

Así, se entiende por *bioequivalencia* entre dos productos cuando presentan una biodisponibilidad comparable en condiciones experimentales apropiadas.

Definir a un medicamento como bioequivalente frente a otro es una cuestión de innegable relevancia desde el punto de vista de la salud pública, y, por esta razón, los requisitos de la definición de bioequivalencia y las condiciones en que debe demostrarse, esto es, el tipo y características de los ensayos clínicos con los que se realizará la comparación de la biodisponibilidad, tanto en lo referente a la selección y al número de participantes en el estudio, a las dosis de los fármacos que deben ser analizadas, a la metodología del análisis farmacocinético que debe utilizarse y a las variables o parámetros farmacocinéticos que se deben evaluar y por último, al tipo de análisis matemático al que deben someterse los resultados obtenidos en el estudio, están sujetos a normas de procedimiento bastante homogéneas tanto en el ámbito geográfico de la Unión Europea (EMEA) como en los Estados Unidos (FDA).

De acuerdo con estas normas de consenso (EMEA, 2001; FDA, 2002), se considera que dos formulaciones son bioequivalentes cuando la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas es inferior al 20% (entendiendo este 20% no en cantidad de fármaco sino en que el intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones comparadas (AUC y Cmax) no sea ni superior ni inferior al  $\pm 20\%$ ). Este límite de aceptabilidad se decidió en base a que una diferencia de un 20% en las concentraciones del fármaco activo en sangre, resultado de la variabilidad permitida en las características de composición de los lotes galénicos, de circunstancias ambientales y particulares de los pacientes, no posee relevancia desde el punto de vista clínico para la inmensa mayoría de los fármacos .

### 3. DISEÑO DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA CLÁSICO

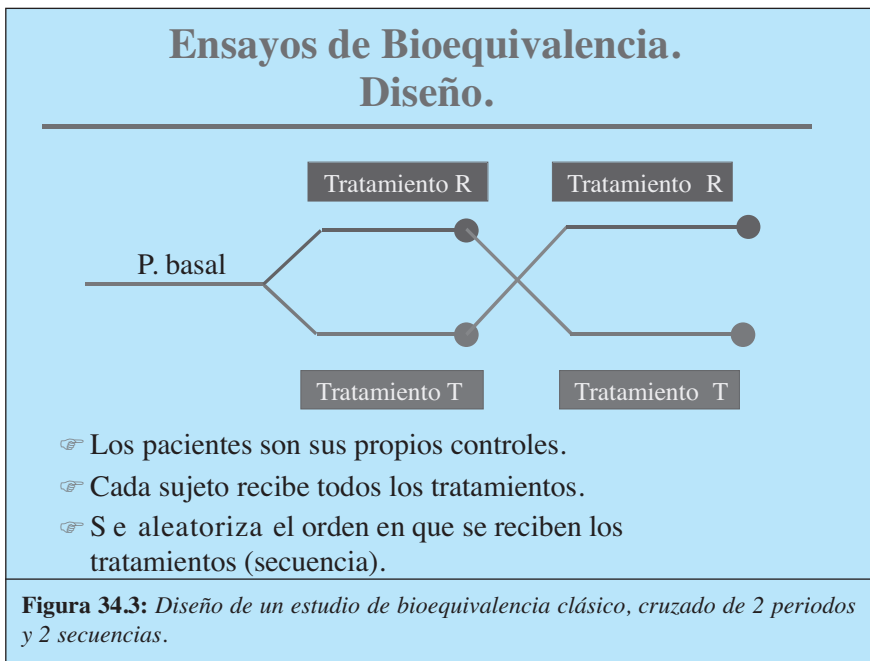
Los estudios de bioequivalencia son ensayos clínicos, en los que su objetivo es la demostración de la similitud en biodisponibilidad de dos formulaciones

de un mismo principio activo a partir de la comparación de sus características farmacocinéticas. Como en cualquier otro ensayo clínico una vez planteado qué es lo que se quiere demostrar, se debe planificar su realización de manera que sea posible dar una respuesta adecuada al objetivo planteado; esto es: cómo se debe realizar el estudio, en quién se debe realizar, qué dosis se debe utilizar, cuántas muestras y cuándo se deben, qué se debe medir, qué características debe tener el método de análisis de las muestras biológicas y, por último, cómo se deben analizar e interpretar los resultados obtenidos.

### 3.1. ¿Cómo se hacen los estudios de bioequivalencia?

En la mayoría de los casos, el diseño de los estudios de bioequivalencia es el de un ensayo clínico cruzado y con asignación aleatoria de dos secuencias de tratamiento, con dos períodos y con administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada uno de los periodos (diseño cruzado 2x2) (Fig. 34.3).

Los participantes en el ensayo reciben las dos formulaciones que se estudian, pero en diferente orden. Lo que se asigna aleatoriamente no es por tanto el fármaco, sino el orden en el que lo recibirán; primero la formulación de referencia, seguida de la nueva formulación (secuencia RT) o primero la nueva formula-



ción seguida de la formulación de referencia (secuencia TR). Cada periodo (día) del estudio se administra una dosis única de cada una de las formulaciones, generalmente en ayunas. Entre cada administración de fármaco existe un periodo de lavado de una duración suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el fármaco y sus metabolitos antes de administrar la segunda dosis. Este periodo de lavado cuyo objetivo es eliminar la posibilidad de que existan efectos residuales de las formulaciones administradas debe prolongarse durante un tiempo que como mínimo, sea superior a 5 veces la vida media de eliminación de los fármacos en estudio.

### 3.2. *¿En quién?*

Los criterios que se aplican a la selección de los participantes en los estudios de bioequivalencia tienen por objetivo reducir la variabilidad aportada por las características demográficas y antropométricas de los participantes o por situaciones patológicas, de manera que si aparecen diferencias relevantes en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos estudiados éstas no puedan ser atribuidas a la heterogeneidad de los participantes, sino a que realmente los fármacos se comportan de manera diferente. Por este motivo se eligen voluntarios sanos, que pueden ser de ambos sexos, de peso normal o de índice de masa corporal dentro de límites normales, de edades comprendidas entre 18 y 55 años, no fumadores ni bebedores.

El número de voluntarios que deben participar se calcula fundamentalmente a partir de la variabilidad interindividual descrita para los parámetros principales de evaluación de la biodisponibilidad (AUC y C<sub>max</sub>), que se puede obtener a partir de estudios piloto, de ensayos clínicos previos o de datos disponibles en la literatura científica.

Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos es necesario un mayor número de participantes, aunque resulta relativamente poco frecuente que sea absolutamente necesario, salvo en los casos en que se estudien fármacos con una variabilidad interindividual muy elevada o cuya cuantificación en las muestras biológicas obtenidas en el estudio sea especialmente complicada, que el número de participantes sea superior a 36.

El tamaño muestral de los ensayos de bioequivalencia es el principal factor del que depende la probabilidad de concluir erróneamente que dos formulaciones no son bioequivalentes.

Todas las condiciones ambientales que rodean la realización del estudio y a sus participantes se estandarizan al máximo posible para reducir fuentes de variabilidad no controlada. Así la ingesta de líquidos y la dieta son iguales todos los

días del estudio, el ejercicio físico se reduce a los mínimos imprescindibles, se prohíbe la ingesta de alimentos o bebidas que pudieran modificar el comportamiento farmacocinético, como bebidas alcohólicas o productos que contengan xantinas y el consumo de drogas de abuso, porque pueden modificar e interferir con los procesos metabólicos de los fármacos y por tanto modificar su biodisponibilidad y, por último, la administración de los fármacos en estudio se realiza de forma estandarizada e idéntica a todos los participantes.

### 3.3. Elección de la dosis

La selección de las dosis a utilizar en estos ensayos clínicos viene determinada, al menos, por tres aspectos relevantes, que en la mayoría de las situaciones se valoran simultáneamente:

1. La dosis seleccionada ¿es suficientemente segura?
2. Con la dosis que se ha administrado, ¿tendrá el método analítico que se utilice para la cuantificación de los fármacos la suficiente precisión?
3. La dosis seleccionada, ¿será la más sensible para la detección de diferencias relevantes en las características farmacocinéticas?

Deben seleccionarse siempre dosis comprendidas dentro del rango de las dosis del fármaco de referencia autorizadas para su comercialización. En ocasiones, la selección de cuál de las dosis se debe estudiar, está más condicionada por la importancia relativa de alguna o varias de las circunstancias mencionadas anteriormente.

Por ejemplo, si un fármaco de referencia presenta una relación lineal entre las diferentes dosis autorizadas y las variables farmacocinéticas principales, el criterio de selección de la dosis solo tendrá como limitación la tolerabilidad del fármaco y las características del método de análisis químico por este orden, ya que todas las dosis que se podrían utilizar tendrían un comportamiento farmacocinético semejante.

### 3.4. ¿Qué es lo que se mide?

La demostración de bioequivalencia se obtiene mediante la comparación de los perfiles farmacocinéticos de los fármacos estudiados. Para ello, después de la administración de cada formulación es necesario saber qué cantidad del fármaco existe en el organismo y cómo va cambiando a lo largo del tiempo.

El procedimiento más habitual consiste en la obtención de sucesivas de muestras de sangre mediante sistemas adecuados para reducir el número de venopuncio-

nes en los participantes. Es mucho menos frecuente que sea necesaria la determinación del fármaco en otras matrices o fluidos biológicos, como por ejemplo la cuantificación y comparación del perfil de excreción urinaria; cuando esto ocurre, se debe casi sin excepción a que la cuantificación de los principios activos en sangre total, plasma o suero, no permite una buena definición de los parámetros farmacocinéticos, ya sea por que el fármaco no alcance concentraciones suficientes para su adecuada medición, o porque su paso por sangre sea demasiado fugaz como para poder realizar una definición adecuada de su relación concentración /tiempo.

El número de muestras y los tiempos en los que se deben obtener deben ser los adecuados para definir el perfil de la curva concentración-tiempo y sus distintas fases (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) de forma que se pueda caracterizar adecuadamente la  $C_{max}$  y el momento en que aparece ( $T_{max}$ ) y al menos el 80% del AUC. Habitualmente es suficiente con la obtención de entre 12 y 18 muestras para cada formulación, que se deberían prolongar durante al menos 3 vidas medias. Una vez extraídas, las muestras se deben procesar y conservar adecuadamente y con arreglo a las instrucciones, que establecidas previamente en el protocolo del estudio, garanticen la conservación óptima de la sustancia a cuantificar en la matriz biológica en la que está contenida.

El método analítico debe estar perfectamente validado; es imprescindible que reúna las condiciones de precisión (sensibilidad y especificidad) y reproducibilidad adecuadas para garantizar que los resultados que se obtienen corresponden realmente a lo que se desea medir. Como es lógico lo más frecuente es medir la concentración plasmática del fármaco administrado. En las ocasiones en que la cuantificación del fármaco no es posible, ya sea porque sus concentraciones son muy bajas o porque la vida media es muy corta, puede justificarse la medida de la concentración de aquellas sustancias directamente derivadas del fármaco (metabolitos) que reflejen adecuadamente la biodisponibilidad de la sustancia activa.

La decisión sobre la determinación o no de los metabolitos activos de los fármacos en los estudios de bioequivalencia es una cuestión sometida todavía a debate y que debe sustentarse sobre aquellos argumentos que justifiquen el valor de estas sustancias como indicadores tanto de la biodisponibilidad del fármaco, como su relevancia a la hora de considerar su eficacia o su seguridad. El sentido general de las normas de consenso sobre bioequivalencia da preferencia a la cuantificación del fármaco original (sin biotransformar) siempre y cuando sea cuantificable, ya que su perfil farmacocinético refleja mejor el comportamiento farmacocinético de las formulaciones y ofrece una mayor capacidad de detectar diferencias entre ellas, (p.e. la  $C_{max}$  de un metabolito es mucho mas variable que la del fármaco del que deriva) independientemente de que sea una molécula activa o no.

Esto resulta especialmente cierto cuando los metabolitos se forman mediante procesos químicos saturables, en los que la cuantificación y comparación de los metabolitos es mucho menos sensible que la de la molécula original.

### 3.5. *Parámetros de evaluación*

Los parámetros farmacocinéticos sobre los que se basará la afirmación de bioequivalencia, se calculan a partir de la curva de las concentraciones del fármaco durante el tiempo en el que se extraen las muestras, a partir de la administración de cada una de las formulaciones. El método de análisis farmacocinético que se utiliza es el que somete a los datos observados directamente a partir de esta curva concentración-tiempo a la menor manipulación posible, mediante un análisis independiente de modelo en el que se realiza un ajuste lineal para el cálculo de la constante de eliminación y por tanto de la vida media de eliminación y del AUC entre 0 e infinito.

Según las recomendaciones de las agencias reguladoras (EMEA, 2001; FDA, 2002), los parámetros farmacocinéticos adecuados para el estudio de la bioequivalencia son :

- El área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), calculada por el método trapezoidal, que se puede medir desde la administración del fármaco hasta la última muestra con concentración cuantificables ( $AUC_{0-t}$ ) o extrapolándola hasta que la concentración llegue a cero ( $AUC_{0-\infty}$ ). Esta extrapolación se calcula como prolongación de la recta de la fase de eliminación (última concentración medida dividida por la constante de eliminación) y no debe ser superior al 20% del área bajo la curva que describen los valores de las concentraciones del fármaco desde el momento de su administración hasta el tiempo en el que aparece la última concentración cuantificable. Estas áreas bajo la curva son los parámetros farmacocinéticos que reflejan la cantidad de fármaco biodisponible.
- La concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo en el que se alcanza ( $T_{max}$ ), que se obtienen de forma directa de las concentraciones plasmáticas y que reflejan la velocidad con la que el fármaco puede ser utilizado por el organismo.
- El AUC y la  $C_{max}$  son los parámetros primarios para evaluar bioequivalencia, y la  $T_{max}$  y la vida media los parámetros secundarios. La vida media de eliminación es útil para comparar los perfiles cinéticos entre las formulaciones, comprobar la existencia de concordancia con lo descrito en la literatura y valorar si el periodo de lavado ha sido suficiente.

### 3.6. *El análisis de los resultados*

El punto de partida del planteamiento de estos ensayos clínicos y por tanto del análisis estadístico es un poco diferente de otros ensayos clínicos, ya que el objetivo no consiste en la demostración de superioridad de una formulación frente a la otra, sino de que ambas sean prácticamente indistinguibles y en este caso la hipótesis nula es que las dos formulaciones son diferentes, de tal forma que si asumimos un error alfa de 0,05 la probabilidad de que se concluya erróneamente que dos formulaciones son bioequivalentes si no lo son, es de sólo un 5%. Con un poder de un 80% tendremos una probabilidad de un 20% de no ser capaces de demostrar la bioequivalencia de dos formulaciones que realmente sí lo son.

El interés cuando se realiza el análisis de los resultados de un estudio de bioequivalencia cruzado como el anteriormente descrito es detectar diferencias entre ambas formulaciones, pero el diseño permite además detectar otros factores existentes en la comparación, como:

- El orden de administración de los fármacos, esto es, la secuencia en la que se administran las formulaciones (efecto secuencia),
- El día en que se realiza la administración de cada una de ellas o el periodo de administración (efecto periodo).
- La formulación que se ha administrado (efecto formulación).
- El posible efecto del fármaco administrado en el primer periodo sobre el fármaco administrado en el segundo periodo (efecto de arrastre o “carry-over”).
- El diferente comportamiento del fármaco en los individuos a los que se administra (variabilidad interindividual).
- Por último, otro factor que, a diferencia de los anteriores, no está “controlado” mediante los requisitos o peculiaridades del diseño del estudio y que corresponde a un conjunto de factores aleatorios o variabilidad residual.

Se está por tanto ante los resultados de un estudio experimental en los que de forma simultánea intervienen múltiples factores; unos, los más importantes, controlados en el diseño y características del estudio y otros (la variabilidad residual) de carácter aleatorio. Lógicamente, el análisis de los resultados debe realizarse mediante los métodos matemáticos que permitan identificar en qué magnitud contribuyen todos estos factores al resultado final del estudio y si existe algún o algunos de ellos que influyan de forma decisiva (estadísticamente significativa) en la obtención de una conclusión afirmativa o negativa sobre la bioequivalencia

de las formulaciones, por lo que será obligada la utilización de técnicas estadísticas multivariadas, a partir de modelos generales lineales (GLM), que en este caso será un Análisis de Varianza Multivariante (MANOVA).

De esta forma se puede comprobar que no existe efecto periodo, secuencia, de arrastre ni de formulación. La comprobación de que alguno de estos factores, a excepción de la variabilidad interindividual, tienen un efecto significativo desde el punto de vista matemático, sobre los resultados del análisis multivariado, indica de forma prácticamente constante, que existe algún problema en la realización del estudio: diferencias en la obtención, manejo, almacenamiento y análisis de las muestras biológicas, diferencias climáticas, dietéticas o de actividad física, etc.

La trascendencia de la significación de estos efectos puede ser de tal magnitud que obligue a la realización de análisis de sensibilidad de los resultados del estudio, mediante la utilización de técnicas estadísticas no paramétricas o a que los resultados del estudio no puedan considerarse aceptables y por tanto no sean válidos, ya que implican un error grave en el diseño.

Sin embargo, aunque este método resulta suficientemente robusto y discriminativo, solamente informa de si existen o no diferencias matemáticamente relevantes, y no de la magnitud de esas diferencias, que será el elemento clave para poder evaluar si los resultados del estudio permiten concluir que los fármacos estudiados son o no bioequivalentes.

Para que dos productos puedan ser considerados como bioequivalentes no solo se requiere, por tanto, que no existan diferencias estadísticamente significativas entre sus parámetros farmacocinéticos, sino que además la magnitud de estas diferencias no exceda los límites que marca el intervalo de confianza de aceptabilidad de estas diferencias, por lo que se requiere que el intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones (AUC y Cmax) no sea ni superior ni inferior al  $\pm 20\%$  para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, esto es, que esté comprendido entre 80 y 120%.

La evaluación estadística de la T<sub>max</sub> solo tiene sentido como criterio principal de bioequivalencia cuando una velocidad de liberación del principio activo más o menos rápida puede relacionarse con un efecto clínico relevante, como en el caso de los analgésicos, o con la aparición de efectos adversos, como podría ser el caso de los IECAs. Como la T<sub>max</sub> es una variable discontinua que depende de los puntos de extracción prefijados, no es adecuado realizar un análisis paramétrico como el ANOVA, sino que se suele calcular el intervalo de confianza por métodos no paramétricos.

La principal preocupación de las autoridades sanitarias es el riesgo que supondría para los pacientes la aceptación errónea de que un producto sea bioequivalente cuando en realidad no lo es. Por este motivo solamente se deben utilizar procedimientos estadísticos en los que este riesgo no exceda del 5% aceptable. El riesgo de que no se pueda concluir que dos formulaciones son bioequivalentes cuando en realidad lo son es menos preocupante desde el punto de vista de la salud pública, ya que en este caso el fármaco no estaría autorizado para su dispensación y por ello se acepta que pueda existir una probabilidad de hasta el 20% en que el fármaco no pueda demostrar que es bioequivalente aun siéndolo. Si se tiene en cuenta que es la amplitud del intervalo de confianza el criterio fundamental para la confirmación de la hipótesis de bioequivalencia es difícil que existan diferencias grandes entre dos genéricos. De hecho, en un análisis de fármacos genéricos aprobados por la FDA realizado en 1987, la diferencia media con los productos de referencia era de 3,5%, con un rango de -14% a +19%, y el 80% de los genéricos se encontraban en un  $\pm 5\%$  del fármaco innovador.

#### 4. CONCLUSIÓN

La consideración como Genérico de un medicamento y, por tanto, como intercambiable con su fármaco de referencia descansa sobre los resultados obtenidos al comparar de manera rigurosa y con arreglo a una detallada serie de normas internacionales de carácter técnico, su comportamiento farmacocinético mediante ensayos clínicos de bioequivalencia.

Estas normas definen con suficiente precisión la forma en que deben realizarse estos ensayos, su diseño, cuáles deben ser los parámetros de evaluación y cómo debe realizarse el análisis de los resultados obtenidos, así como los límites de aceptación para confirmar o rechazar que las formulaciones estudiadas puedan considerarse como equivalentes.

Las decisiones de las autoridades sanitarias derivadas de la conclusiones obtenidas en estos ensayos pueden ser tan importantes, desde el punto de vista de la salud pública, como las que se puedan tomar para el registro y autorización de un fármaco innovador y, por ello, las normas de consenso internacional que regulan la realización de estos estudios están sometidas a un continuo proceso de reevaluación y mayor exigencia metodológica y de calidad desde la década de los 90.

El objetivo final de todo este proceso tiene como único sentido poner a disposición de la sociedad fármacos de calidad contrastada, que además puedan contribuir a una utilización más racional de los recursos económicos en el sistema sanitario.

