

El papel de bioequivalencia en la seguridad y en el acceso a los medicamentos ¿Mito o realidad?

The role of bioequivalence in the security and the access to medicines. Myth or reality?

Rosa M. Vera, Marcelo A. Estrin y Gustavo H. Marin

Recibido 19 febrero 2024 / Enviado para modificación 22 junio 2024 / Aceptado 29 junio 2024

RESUMEN

Los avances en los requisitos técnicos para mejorar la calidad de los productos para el consumo humano son generalmente bien recibidos por la población y la comunidad científica. Sin embargo, debe reconocerse que la aplicación indiscriminada de ciertos requisitos a todos los productos comercializados puede tener algunas externalidades negativas que merecen ser discutidas. Para las formulaciones orales de medicamentos que están presentes en los mercados farmacéuticos de cada país, las agencias reguladoras suelen exigir estudios de bioequivalencia clínica (BE) para garantizar a los pacientes que cualquier marca comercial disponible en el mercado local, tendrá los mismos parámetros cinéticos. Sin embargo, aunque estos estudios tienen ventajas para quienes consumen medicamentos, el valor real establecido no es similar para todos los fármacos. A ello debemos sumar el hecho de que el costo de los estudios de BE frecuentemente desalienta a los pequeños productores autóctonos a presentar sus productos en el mercado local, lo que favorece las condiciones de oligopolio o monopolio para ciertos medicamentos. Este trabajo pretende discutir el concepto de BE, cuáles son sus ventajas y para qué grupos terapéuticos y cuáles pueden ser las consecuencias políticas, económicas y sanitarias de exigir estudios de bioequivalencia a todos los productos farmacéuticos que se comercializan en cada país.

Palabras Clave: Bioequivalencia; medicamentos; mercado; comercio (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Advances in technical requirements to improve the quality of products for human consumption are generally well received by the population and the scientific community. However, it should be recognized that the indiscriminate application of certain requirements might have some negative externalities that deserve to be discussed. For oral formulations of medicines that are present in the pharmaceutical markets of each country, regulatory agencies usually require clinical bioequivalence (BE) studies that guarantees to patients that any commercial brand available in the local market, has the same kinetic parameters than a product considered as referring drug and usually registered at the first place. However, the cost of these studies frequently discourages local producers to present their products in the local market, favoring oligopoly or monopolistic conditions for certain medications. This work provides another look in which BE demonstration has not the same importance for all drugs, that its value is clearly established only for certain therapeutic groups. Hence, this paper debates about the suitability of policies towards requiring bioequivalence studies for all pharmaceutical products marketed in each country, and the potential political, economic and health consequences of this decisions.

Keywords: Bioequivalence; kinetics; substitution; limitations; implications (*source: MeSH, NLM*).

RV: MD. Ph.D. Medicina. M. Sc. Investigación Clínica Farmacológica (UAI). M. Sc. Ciencias Reguladoras y Productos para la Salud (UBA), Hospital Dr Carlos G. Durand. CABA, Argentina.

rmariavera28@gmail.com

ME: MD. Esp. Farmacología. Hospital Donación Francisco Santojanni, Departamento de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva. CABA, Argentina.

marceloestrin@yahoo.com.ar

GM: MD. Esp. Salud Pública. Ph. D. Medicina. Esp. Farmacología Clínica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Argentina.

gmarin@med.unlp.edu.ar



DOI: <https://doi.org/10.15446/rsap.V26n4.114502>

Dos especialidades medicinales se consideran “bioequivalentes” cuando la biodisponibilidad después de la administración oral en la misma dosis molar es semejante entre ambas, en tal grado que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos (1,2).

Este término, si bien puede verse como meramente técnico, se trasunta en numerosas externalidades en términos sanitarios, comerciales y políticos. Para abordarlo con mayor profundidad, este artículo buscó plantear una mirada crítica de la temática, para lo cual plantea diferentes aristas.

El término BE se relaciona con los estudios farmacocinéticos que permiten determinar si un producto farmacéutico ya disponible en el mercado local (considerado producto de referencia) y una versión similar de ese ingrediente farmacéutico activo (IFA) que aparezca en el mercado con posterioridad al primero, comparten atributos cinéticos básicos luego de administrarlos una sola dosis, tales como el llegar a la circulación general con la misma velocidad relativa, tener el mismo patrón en el área bajo la curva, entre otros, dentro de límites de diferencia razonables. Cada país tiene la potestad de establecer estos límites, medidos en el porcentaje en el cual un nuevo producto que desea registrarse puede diferir del producto de referencia. Dichos estudios deben realizarse in vivo en participantes sanos, tomando muestras del torrente sanguíneo, para tratar de demostrar que está presente en la misma cantidad, y asegurarse de que los parámetros cinéticos de absorción, distribución y eliminación ocurren a la misma velocidad que el producto de referencia.

Es decir, que la bioequivalencia es la ausencia de una diferencia significativa entre la forma en la cual el ingrediente activo y sus alternativas farmacéuticas se incorporan en la circulación sanguínea y tienen contacto con la biofase del fármaco.

Para afirmar que existe bioequivalencia entre dos medicamentos que corresponden a un mismo IFA, pero se comercializan a través de dos marcas comerciales diferentes, ambas deben tener la misma dosificación y unas condiciones similares para poder compararlas. La compañía farmacéutica debe probar que el producto que desea registrar es farmacéuticamente similar a la versión de marca comercial que fuera nombrada por la agencia reguladora como el producto de referencia para ese mismo ingrediente activo.

Por lo expuesto, queda claro que la bioequivalencia no se relaciona directamente con los conceptos de eficacia y efectividad de un fármaco, ya que la eficacia se infiere a partir de ensayos clínicos. Este término tampoco se asocia de manera directa con la seguridad de un producto, de la cual tendremos información a través de estudios de casos y controles, series de casos o informes de farmacovigilancia.

La BE ni siquiera es sinónimo de calidad, considerando a esta como el conjunto básico de requisitos contenidos en

la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Fabricación, que tienen en cuenta la evaluación y la verificación de las materias primas y las pruebas de disolución (en el caso de los sólidos orales). Solo se asegura que un nuevo producto que saldrá al mercado es igual en términos de procesos cinéticos al que ya se encuentra comercializado y que contiene la misma sustancia activa (3).

Los lineamientos regulatorios actuales hacen referencia a la velocidad y la cantidad de la absorción de un fármaco test, pero no hay datos o parámetros para comparar al mismo tiempo la calidad farmacéutica, la seguridad y la eficacia entre producto test y referencia (4).

La aceptación, por ejemplo, de agencias como la FDA con relación a la bioequivalencia de un genérico respecto de un innovador, no es indicativa de que dos copias o genéricos que han demostrado bioequivalencia con el innovador sean intercambiables entre sí (5).

La bioequivalencia tampoco se refiere a la comparación de dos productos farmacéuticos que contienen diferentes sustancias activas, incluso si se utilizan para tratar la misma enfermedad o afección. En este caso, la seguridad y la eficacia de los dos productos deben evaluarse por separado y no se puede asumir que son equivalentes.

La utilidad de la BE radica en que garantiza a los consumidores que las diferentes marcas comerciales de un mismo IFA presentes en el mercado tengan un comportamiento cinético similar que el primero que se comercializó o fue declarado producto de referencia para dicho IFA.

La demostración de BE permite sustituir un medicamento por otro medicamento equivalente en términos de composición, dosificación, seguridad y eficacia terapéutica. Esto significa que si un paciente toma un fármaco sustituable, el médico o farmacéutico puede recomendar un medicamento alternativo que contenga el mismo principio activo o una combinación de principios activos similares que produzcan el mismo efecto terapéutico.

La sustitución de un fármaco puede ser necesaria por diversas razones, como la disponibilidad de medicamentos multifuentes, la falta de existencia de un medicamento específico en una farmacia, la necesidad de cambiar por un medicamento con menor costo, o la necesidad de cambiar por un medicamento con menor riesgo de efectos secundarios o interacciones con otros medicamentos. En todos estos casos, se busca asegurar la continuidad del tratamiento del paciente sin comprometer la calidad y la seguridad de la atención médica.

Para la gran mayoría de los fármacos, una pequeña variación en el tiempo de latencia en el inicio de su acción, o en la duración del tiempo de acción, no resulta clínicamente relevante, como ocurre con los antimicrobianos con efecto post-antibiótico, los analgésicos, los antialérgicos, los antiácidos, los antihipertensivos que son pro-drogas (como el enalapril), o ciertos antidiabéticos.

La BE cobra importancia clínica cuando existe un riesgo para el paciente al cambiar de marca comercial del medicamento con el cual está siendo tratado, como sucede con los antiepilépticos, los anticoagulantes orales clásicos (del tipo warfarina o acenocumarol), los cuales con pequeñas variaciones en los tiempos de comienzo o finalización de efecto, o bien en los niveles de concentración plasmática alcanzada pueden llegar a presentar problemas en la eficacia o en la seguridad del producto. La BE también resulta importante en aquellos grupos de fármacos cuyas ligeras modificaciones plasmáticas causen un impacto negativo en su eficacia, como los anticonceptivos orales, en los cuales pequeñas variaciones en su concentración pueden asociarse a niveles insuficientes de estrógenos y progestágenos para evitar la ovulación (6,7). Si bien todos estos casos son hipotéticos, invitan a reflexionar sobre aquellas situaciones en las cuales la BE tiene relevancia clínica y una clara utilidad.

Como se mencionó, un concepto importante para la BE es el producto de referencia "PR". Este término implica que una compañía farmacéutica interesada en comercializar un producto correspondiente a un IFA que ya finalizó las etapas de desarrollo, solicita (antes que sus competidoras) a la autoridades sanitarias de un país, el registro para dicho medicamento (8).

Puede ocurrir que los siguientes productos que desean registrarse para ese IFA tengan ciertas diferencias que varían entre el 5 y el 20%, según las exigencias de cada país para cada tipo de IFA, o incluso que esas diferencias tengan potenciales ventajas en términos de perfil cinético (mayor velocidad de absorción, niveles plasmáticos ligeramente más estables), y aun así no ser aceptados por tener discrepancias con el PR.

En países en los cuales la exigencia de BE es una política de rutina, la agencia reguladora requerirá este elemento a todo producto farmacéutico que desee registrarse, y la industria productora/comercializadora dueña de un producto declarado como PR demandará a dicha agencia que solicite realizar estudios de BE a todo nuevo producto farmacéutico perteneciente a dicho IFA que desee ingresar al mercado comparándolo con el PR ya registrado.

Los estudios de bioequivalencia son una herramienta útil para garantizar la calidad de los medicamentos, aunque pueden resultar onerosos y transferir costos de este procedimiento a los precios de comercialización. Muchos productores locales, ya sea porque estos estudios son onerosos, o porque llevan tiempo para su verificación por parte de la agencia reguladora, desisten de presentar alternativas comerciales, razón por la cual el dueño del registro del PR gozará del monopolio del comercio de este IFA durante al menos un lapso de tiempo.

Aun cuando el documento OMS recomienda, en forma general, a los 192 Estados miembro de la OMS tender a la

demonstración de equivalencia terapéutica y la declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente (6), esto aún no ha ocurrido. En Latinoamérica existe gran heterogeneidad al respecto: mientras Brasil (7) y México (8) tienen una verdadera política de genéricos y exigen BE a la totalidad de los productos con formulaciones orales, países como Argentina, Colombia, Chile y Perú (9,10) establecen esta norma en fármacos de riesgo sanitario elevado y tienen una lista de medicamentos a los cuales se les exige este tipo de estudios. La armonización regional de los criterios de selección del producto de referencia y la inversión en investigación y desarrollo son esenciales para fortalecer el acceso a medicamentos de calidad a precios accesibles para toda la población.

Aunque, como se mencionó, resultaría deseable que para un mismo IFA todas las marcas comerciales fuesen bioequivalentes, un producto puede perfectamente comercializarse y no ser BE con su producto de referencia. Solo resultaría necesario que en el prospecto se consigne esta situación, para que el paciente y su médico tratante puedan tener en cuenta este hecho, y no cambiar de marca comercial durante el tratamiento, para evitar fluctuaciones en los niveles sanguíneos del IFA.

Entre las desventajas de la exigencia de rutina de BE a todos los productos orales registrados en el mercado, cabe mencionar que existen IFA que pueden ocasionar efectos adversos graves en quienes son administrados, aun cuando esta administración se trate de una sola dosis. Por esta razón, cuando los medicamentos son potencialmente tóxicos o capaces de generar un daño a quien se los administra, resultaría antiético utilizarlos en individuos sanos, motivo por el cual un estudio de BE no sería aceptable. Este es el caso de medicamentos oncológicos de formulación oral, u otros con probada toxicidad (e. g., clozapina). Es en esta situación cuando los estudios de biodisponibilidad comparada en pacientes podrían resultar de utilidad para demostrar la similitud entre dos productos farmacéuticos de un mismo IFA.

Por otro lado, el estudio de BE en voluntarios sanos tiene un precio de mercado elevado en dólares estadounidenses, y como en general existen pocos centros habilitados para realizar estos estudios, ello genera un oligopolio donde los valores acordados con los fabricantes nacionales son muy elevados, al punto tal que a veces estos productores nacionales optan por no presentar su producto ante la agencia reguladora, o bien trasladan el costo al precio de su producto al precio de venta al público cuando este ingresa al mercado, siendo los pacientes y los financiadores los que deben pagar por estas obligaciones. Es decir, que entre los argumentos en contra que deben considerarse al exigir BE al pool de productos comercializados, se debe adicionar una barrera económica para los pequeños productores nacionales, a quienes les resultaría oneroso pagar por dichos estudios.

Entre las limitaciones de los estudios de bioequivalencia en sus aspectos farmacocinéticos, son de destacar que se llevan a cabo en voluntarios sanos, en quienes la farmacocinética puede diferir con respecto a la de los pacientes afectados con una determinada patología. Es claro que la cinética en condiciones de enfermedad varía sustancialmente, por lo cual los datos de BE en voluntarios sanos no resultan en su totalidad extrapolables a los individuos con patologías.

Un hecho adicional que se debe tener en cuenta, es que la declaración de bioequivalencia nos habla de que el producto testado y el de referencia han alcanzado concentraciones plasmáticas “similares” dentro de un criterio estadístico preestablecido, sin embargo, esto no significa la misma concentración en biofase/sitio de acción; pueden existir IFA que sean bioequivalentes con el producto de referencia y que adicionalmente se presenten reportes de falta de eficacia en los sistemas de farmacovigilancia. Lo antedicho podría ser explicado por aspectos farmacodinámicos, es decir, de interacción del fármaco o producto test con un determinado receptor o target farmacológico diferente a la del producto de referencia que redunde en una falta de eficacia o acción farmacológica del IFA.

Existen modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (modelos PK/PB), los cuales consisten en un conjunto de ecuaciones que incorporan valores numéricos para describir la fisiología, la anatomía y la propiedades del fármaco, a fin de simular su cambios y concentraciones a lo largo del tiempo. La finalidad de estos modelos reside en evitar la exposición innecesaria a fármacos, reducir los costos, los tiempos y el número de voluntarios para incorporar a estos estudios, así como predecir la farmacocinética en poblaciones especiales (embarazadas, ancianos, niños, entre otros) (11-21).

Finalmente, debemos reflexionar que exigir BE para todo nuevo producto en el mercado, más allá de estas supuestas ventajas sanitarias, tiene fuertes implicancias comerciales o políticas, ya que esta exigencia para realizar estudios costosos con el fin de demostrar BE, suele desmotivar a potenciales competidores del mercado (industrias farmacéuticas locales, cooperativas, producción pública de medicamentos) para desarrollar, producir y registrar sus productos. Asimismo, en otras situaciones en las cuales los países tienen poca capacidad para la producción local de fármacos y su mercado interno depende de la importación, exigir BE significa que solo podrán importar aquellas marcas comerciales que la hayan demostrado, limitando así sus opciones de compra a ciertos productos, no siempre los más convenientes desde el punto de vista fármaco-económico.

Por lo expuesto, queda claro que un elemento técnico como es la bioequivalencia tiene implicancias comerciales que resultan interesantes y ameritan ser tenidas en cuenta antes de incorporarlas como una exigencia de rutina♦

Conflictos de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 34th report. Technical Report Series, No. 863 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 1996. Disponible en: <https://bit.ly/3Ku0y17>.
2. WHO. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. En: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Forty-ninth report [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2015. Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 992). Disponible en: <https://bit.ly/46MUHv5>.
3. Vera RM, Estrin MA, Marin GH. Bioequivalence: health, commercial and political implications of this technical tool. *J Popul Ther Clin Pharmacol* [Internet]. 2024; 31(1):1044-53. Disponible en: <https://bit.ly/3WmTmq0>.
4. Calvert RT. Bioequivalence and generic prescribing: a pharmacy view. *J Pharm Pharmacol*. 1996; 48(1):9-10. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1996.tb05867.x>
5. Chow SC, Song F, Chen M. Some thoughts on drug interchangeability. *J Biopharm Stat*. 2016; 26(1):178-86. <https://doi.org/10.1080/10543406.2015.1092027>.
6. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther*. 2003; 25(11):2875-90. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80340-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80340-5).
7. Lechat P. Interchangeability between generic and reference products: limits of average bioequivalence methodology. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022; 47(6):777-87. <https://doi.org/10.1007/s13318-022-00785-6>.
8. WHO. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. En: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: 40th report [Internet]. Ginebra: WHO; 2006. Annex 8, p. 391-437. (WHO Technical Report Series, No. 937). Disponible en: <https://bit.ly/46PVN9E>.
9. SEGOB. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-20136. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Diario Oficial de la Federación [Internet]; 2013. Disponible en: <https://bit.ly/4q5xLQS>.
10. Nardi EP, Silva ARA. A closer look at generic drugs: the Brazilian case. En: Duncan LT, editor. *Advances in health and disease*. Vol. 21. Nova Science Publishers; 2020.
11. Pérez-Chauca E, Gomes Ferraz H. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021; 38(2):337-44. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7322>.
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 3185/99. [Internet]. ANMAT; 1999. Disponible en: <https://bit.ly/3lqEBPZ>.
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sistema de clasificación biofarmacéutica. ANMAT; 2009. Disponible en: <https://tinyurl.com/bdzkreu2>.
14. Congreso de la Nación Argentina. Ley N° 25.649 de promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico. Congreso de la Nación Argentina; 2002. Disponible en: <https://bit.ly/4o3Q9YA>.
15. Zintzaras E. Statistical aspects of bioequivalence testing between two medicinal products. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2005; 30(1-2):41-6. <https://doi.org/10.1007/BF03226406>.
16. Gupta R, Shah ND, Ross JS. Generic drugs in the United States: policies to address pricing and competition. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(2):329-37. <https://doi.org/10.1002/cpt.1314>.
17. Karakunnel JJ, Bui N, Palaniappan L, Schmidt KT, Mahaffey KW, Morrison B, et al. Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development. *J Transl Med*. 2018; 16(1):336. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1710-5>.

18. Zhao P, Zhan L, Grillo JA, Liu Q, Bullock JM, Moon YJ, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(2):259-67. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.298>.
19. Koonrunsesomboon N, Potikanond S, Na Takuathung M, Nimlamool W, Karbwang J. Informational needs for participation in bioequivalence studies: the perspectives of experienced volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75(11):1575-82. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02738-6>.
20. Lechat P. Interchangeability between generic and reference products: limits of average bioequivalence methodology. *Eur J Drug Metab Pharmacokin.* 2022; 47(6):777-87. <https://doi.org/10.1007/s13318-022-00785-6>.
21. Bialer M, Midha KK. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia.* 2010; 51(6):941-50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02573.x>.