



Ficha

Evaluación de la bioequivalencia de una formulación genérica de atorvastatina comparada con la formulación de referencia n° **44**

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Conclusiones

- 1. Las dos formulaciones de atorvastatina fueron bien toleradas con un perfil de seguridad similar.**
- 2. Las dos formulaciones de atorvastatina se considera que son intercambiables.**
- 3. La prescripción de la formulación genérica supondría un ahorro de más de 20 millones de € en un periodo de 9 meses (periodo estudiado: enero – septiembre 2009).**

Índice de contenidos

- La bioequivalencia y los estudios de bioequivalencia
- La atorvastatina, características farmacocinéticas
- Estudio de bioequivalencia de atorvastatina farma ratio 40 mg comprimidos recubiertos EFG (farma ratio) vs lipitor® 40 mg comprimidos (Pfizer Ireland Pharmaceuticals)
- Atorvastatina de referencia VS genérica: valoración del impacto sobre el ahorro
- Conclusiones

Edita: Generalitat. Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2009
ISSN: 1989-5801
Título abreviado: Eval. novel. ter. Comunitat Valencia.
Diseño y Maquetación: Ografic
Depósito Legal:
Imprime:

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es
Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Comité de redacción:
Baixauli Fernández, Vicente
Broseta Solaz, Rocío
Caja Calvo, Marta
Clérigues Belloch, José E.
Cortijo Gimeno, Julio
Díaz Mondejar, Rosa
Fluixà Carrascosa, Carlos
Grau Rubio, M^a Antonia
Horga De la Parte, José F.
Jiménez Arenas, Víctor
Montagud Penadés, Emilia
Morcillo Sánchez, Esteban
Payá Peris, Miguel
Sánchez Alcaraz, Agustín
Trillo Mata, José Luis
Zapater Hernández, Pedro

Autor:
Pedro Zapater Hernández. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante

Evaluación de la bioequivalencia de una formulación genérica de atorvastatina comparada con la formulación de referencia

La bioequivalencia y los estudios de bioequivalencia

Los denominados medicamentos “genéricos” presentan un interés social y económico relevante al ser habitualmente su coste notablemente inferior al del tratamiento con otros medicamentos con el mismo principio activo, y en la misma forma farmacéutica, pero presentados con denominaciones comerciales diferentes. La explicación del menor coste del genérico es que la inversión económica necesaria para su desarrollo y comercialización es menor que en el caso de los medicamentos originales. Sólo es necesario demostrar que la curva temporal de concentraciones plasmáticas del principio activo contenido en el medicamento genérico es equivalente a la curva temporal obtenida con el medicamento de referencia. La justificación de este aserto es la siguiente: “asumimos que si, en el mismo individuo, 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, y su permanencia en sangre es también equivalente, los dos fármacos son terapéuticamente equivalentes y pueden usarse indistintamente¹”. Basta, pues, con un estudio en el que se demuestre que las curvas farmacocinéticas del principio activo de un medicamento son equivalentes en varios individuos a las curvas del mismo principio activo de otro medicamento, administrado a las mismas dosis, para poder comercializar este segundo medicamento como terapéuticamente equivalente.

Demostrar equivalencia o bioequivalencia de dos medicamentos implica demostrar que la diferencia entre el efecto de dos medicamentos, o en este caso entre las curvas temporales de concentraciones plasmáticas, es lo bastante pequeña como para asumir que en realidad esa diferencia es fruto del azar y puesto que siempre existe una diferencia consecuencia de la variabilidad residual de cualquier experimento o ensayo clínico, usamos el término equivalentes o no diferentes, evitando el término “iguales”.

La mayoría de los estudios de bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas con el mismo principio activo suelen consistir en administrar la misma cantidad molar de principio activo de las dos formulaciones en distintos momentos al mismo individuo y analizar si los parámetros cinéticos medios calculados a partir de las concentraciones plasmáticas del fármaco activo son lo suficientemente similares como para establecer que son equivalentes. Concretamente, se usan los siguientes parámetros cinéticos de cada una de las formulaciones²⁻³:

- El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-t}) desde tiempo 0 al tiempo t en el que se midió la última concentración. El AUC se calcula mediante la regla trapezoidal y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) desde tiempo 0 a tiempo ∞ . En este caso es necesario extrapolar la parte de la curva que no hemos medido y que va desde el tiempo t a ∞ . El AUC indica la cantidad total de fármaco disponible en el organismo tras la administración del medicamento (“disponibilidad sistémica”).
- La concentración plasmática máxima (C_{max}) obtenida directamente de los datos. La C_{max} indica la concentración máxima que se alcanza tras la toma del medicamento, y por lo tanto el máximo poder del gradiente de concentración para su distribución a los tejidos. En tratamientos con dosis única, indica también la máxima concentración que se alcanzaría en tejidos en los que la difusión desde y hacia la sangre no presente dificultades físicas o químicas.

Existen muchos diseños posibles para realizar un estudio de bioequivalencia, pero uno de ellos, el diseño cruzado de dos secuencias y dos períodos (diseño cruzado 2x2), es el más frecuente. En este diseño cada sujeto participante en el estudio es asignado al azar a la secuencia de tratamiento R-T, donde reciben la formulación de referencia (R) en el primer período de administración del fármaco y la formulación test (T) en el segundo período, o a la secuencia inversa T-R. Los períodos de administración de los fármacos están separados por un tiempo de lavado de duración suficiente para que el fármaco administrado en el primer período y sus metabolitos activos se hayan eliminado totalmente del organismo, antes de la administración del fármaco correspondiente al segundo período. Las ventajas de este tipo de diseño son:

- Cada individuo sirve como su propio control, lo que permite comparar las dos formulaciones en estudio en el mismo sujeto y se puede eliminar la variabilidad interindividual.
- Si se asigna aleatoriamente a cada individuo a recibir una de las dos secuencias de administración de las formulaciones se puede estimar sin sesgos las diferencias o razones entre las dos formulaciones.
- Desde un punto de vista práctico se necesitan menos individuos en el estudio de los que harían falta en un estudio paralelo con el mismo poder estadístico.

En los estudios de bioequivalencia, se compara si el valor medio del AUC y de la C_{max} de la formulación T

Evaluación de la bioequivalencia de una formulación genérica de atorvastatina comparada con la formulación de referencia

es realmente equivalente con el de R dentro de unos límites prefijados de antemano, en cuyo caso concluiremos que T y R son bioequivalentes. En la actualidad el criterio más usado por las agencias reguladoras para establecer dichos límites sigue la llamada “regla ± 20 ” que consiste en que el valor medio de la razón T/R calculada en cada individuo para cada uno de los parámetros (AUC y Cmax) está entre 80 y 120%.

Debido a la variabilidad propia de los datos y como el valor medio de T/R es un valor concreto obtenido en un experimento se precisa realizar una inferencia estadística poblacional que nos permita aseverar con un determinado grado de seguridad que la verdadera diferencia entre los dos fármacos en estudio se encuentra dentro de los límites fijados. La FDA y la agencia europea EMEA exigen que la bioequivalencia se concluya con una seguridad del 90%¹⁻²⁻³.

La atorvastatina, características farmacocinéticas

La atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa que reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas al inhibir en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para la LDL, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL⁴. En un estudio de dosis respuesta, atorvastatina ha demostrado reducir las concentraciones de colesterol total (30%-46%), el colesterol-LDL (41%-61%), la apoproteína B (34%-50%) y los triglicéridos (14%-33%) además de producir aumentos variables en el HDL-C y la apolipoproteína A1. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes melitus no insulino-dependiente⁴. Las reducciones del colesterol total, colesterol-LDL y apoproteína B han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular. Aún no han finalizado los estudios de mortalidad y morbilidad con atorvastatina⁴.

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral. La Cmax se alcanza al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12%, lo que se atribuye a un aclaramiento pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso⁴. El volumen medio de distribución

de atorvastatina es de aproximadamente 381 l. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas $\geq 98\%$ ⁴. Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto- y parahidroxilados y a distintos productos de la beta-oxidación. Estos productos son posteriormente metabolizados mediante glucuronidación. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa circulante se atribuye a los metabolitos activos⁴.

Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. La semivida de eliminación plasmática de atorvastatina en el hombre es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas debido al efecto de los metabolitos activos⁴.

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los ancianos sanos que en los adultos jóvenes. Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente la Cmax es un 20% mayor y la AUC un 10% inferior en mujeres). Estas diferencias entre hombres y mujeres no produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la Cmax y aproximadamente 11 veces la AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B)⁴.

Estudio de bioequivalencia de atorvastatina farma ratio 40 mg comprimidos recubiertos EFG (farma ratio) vs lipitor® 40 mg comprimidos (Pfizer Ireland Pharmaceuticals)⁵

En el presente documento evaluamos los resultados de un estudio de bioequivalencia en el que se compararon una presentación genérica de atorvastatina 40 mg (desarrollada por farma ratio) y la atorvastatina de referencia (Lipitor® comercializado por Pfizer Ireland Pharmaceuticals en Irlanda).

En ambos casos se trata de comprimidos recubiertos con película, en el caso de la formulación test como sal de magnesio y en el caso del medicamento de referencia como sal de calcio (Tabla 1).

El estudio siguió un diseño cruzado clásico, aleatorizado, con dos secuencias y dos períodos de tratamiento en cada uno de los cuales se administró una dosis de

Evaluación de la bioequivalencia de una formulación genérica de atorvastatina comparada con la formulación de referencia

Tabla 1. Características de los medicamentos estudiados

Medicamentos estudiados	Test	Referencia
Nombre	Atorvastatina (farma ratio)	Lipitor® (Pfizer Ireland Pharmaceuticals)
Formulación	Comprimidos recubiertos con película. Sal de magnesio	Comprimidos recubiertos con película. Sal de calcio
Dosis	40 mg	40 mg

40 mg de atorvastatina (Test) o de Lipitor® (Referencia), bajo condiciones de ayuno, a 82 voluntarios varones sanos (aunque los resultados finales se tuvieron de 81 pacientes no indicándose en el material de que disponemos las causas por las que se retiró uno de los voluntarios del estudio). El período de lavado entre tratamientos fue de 7 días. Tras la administración de cada una de las dosis de atorvastatina a cada voluntario se obtuvieron muestras de sangre a distintos tiempos durante las 48 horas siguientes a la toma del fármaco (1 hora antes y a las 0,167; 0,333; 0,5; 0,667; 0,833; 1; 1,333; 1,667; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 24; 36 y 48 horas tras la administración). En cada una de las muestras de sangre se determinaron las concentraciones de atorvastatina y de los metabolitos activos O(orto)-hidroxiorvastatina y P(para)-hidroxiorvastatina. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos o-hidroxiorvastatina y p-hidroxiorvastatina se determinaron mediante un método de Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas (LC-MS/MS). Se trata, por tanto, de un diseño clásico, habitual en este tipo de evaluaciones en el que se ha incluido a un número elevado de voluntarios sanos (en la mayoría de estudios de bioequivalencia se incluyen entre 20 y 60 voluntarios).

El fármaco se administra en ayunas con lo que se evita interferencias en la farmacocinética de absorción, aunque la atorvastatina puede tomarse, según la Ficha Técnica, indistintamente con o sin alimento ⁴. Algunos organismos como la FDA recomienda en sus guías la realización de estudios en los que se valore ambas opciones: toma de atorvastatina con y sin alimento ⁶. El estudio se ha llevado a cabo únicamente en varones y puesto que la farmacocinética de atorvastatina es diferente en hombres y en mujeres (ver apartado de características farmacocinéticas), un diseño de este tipo reduce la variabilidad farmacocinética interindividual al

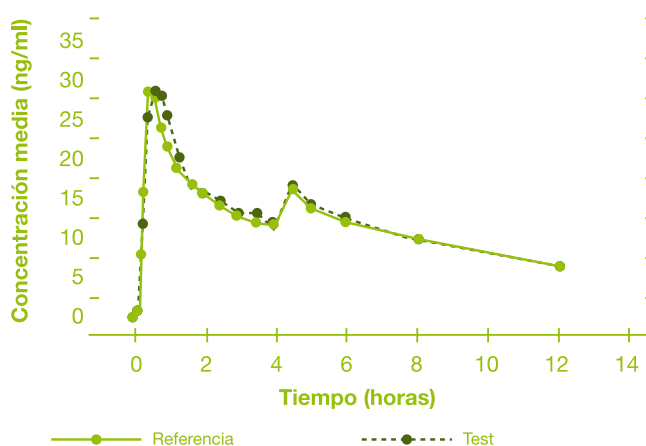
precio de limitar la información disponible para poder extrapolar con total certeza los resultados a la población femenina. En cualquier caso y puesto que se considera que estas diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres no producen diferencias clínicamente significativas ⁴, las agencias reguladoras pueden aceptar la validez de un estudio realizado sólo en varones aunque algunas, como la FDA, suelen recomendar en sus guías la inclusión de hombre y mujeres ⁶.

El período de lavado, 7 días, es adecuado ya que garantiza el total lavado del fármaco y sus metabolitos evitando fenómenos de arrastre entre los dos períodos del estudio.

Por último, el estudio cumple con el requisito de determinar tanto el fármaco, la atorvastatina, como sus metabolitos activos ya que en un fármaco con metabolitos activos se exige demostrar bioequivalencia tanto del fármaco como de todos y cada uno de los metabolitos activos.

En la gráfica 1, construida a partir de la tabla de concentraciones hasta las 12 horas⁵, pueden observarse los perfiles temporales de las concentraciones plasmáticas medias de atorvastatina, y cómo éstas muestran una perfecta superposición de los valores medios de las concentraciones de atorvastatina de las dos formulaciones estudiadas.

Gráfica 1. Perfiles temporales de las concentraciones plasmáticas medias de atorvastatina de las formulaciones test y referencia (gráfica construida a partir de la tabla de concentraciones hasta las 12 horas)⁵



Evaluación de la bioequivalencia de una formulación genérica de atorvastatina comparada con la formulación de referencia

Tabla 2. Resultados de los parámetros cinéticos, AUC y Cmax

Resultados	Test Media aritmética (D.E.)	Referencia Media aritmética (D.E.)	Ratio Test/Referencia	Intervalo de confianza 90%
Atorvastatina				
Cmax (ng.ml⁻¹)	40,627 (21,556)	40,627 (21,556)	1,05	0,95-1,16
AUC_(0-t) (ng.h.ml⁻¹)	205,546 (100,300)	205,546 (100,300)	1,02	0,98-1,06
AUC_(0-∞) (ng.h.ml⁻¹)	209,673 (100,872)	209,673 (100,872)	1,02	0,98-1,05
o-hidroxiatorvastatina				
Cmax (ng.ml⁻¹)	17,039 (6,651)	17,039 (6,651)	1,08	1,01-1,16
AUC_(0-t) (ng.h.ml⁻¹)	178,114 (72,531)	178,114 (72,531)	1,03	1,00-1,06
AUC_(0-∞) (ng.h.ml⁻¹)	183,796 (72,761)	183,796 (72,761)	1,03	1,01-1,06
p-hidroxiatorvastatina				
Cmax (ng.ml⁻¹)	1,751 (0,958)	1,751 (0,958)	1,02	0,97-1,07
AUC_(0-t) (ng.h.ml⁻¹)	34,844 (18,984)	34,844 (18,984)	1,02	0,98-1,05
AUC_(0-∞) (ng.h.ml⁻¹)	38,936 (20,784)	38,936 (20,784)	1,02	0,98-1,05

AUC_(0-t): área bajo la curva de concentraciones plasmáticas hasta el último tiempo de muestreo; AUC_(0-∞): área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito; Cmax: concentración plasmática máxima; DE: desviación estándar.

En la tabla 2 se muestran los resultados de los parámetros cinéticos, AUC y Cmax, usados para el análisis de bioequivalencia.

En esta tabla se aprecia con claridad que con una seguridad del 90% cuando se administra a un mismo individuo una dosis de 40 mg de atorvastatina test se logran Cmax del fármaco que pueden variar entre un 95 y un 116% de las logradas con el fármaco de referencia y se logra un AUC que puede variar entre un 98 y un 106% de las del fármaco referencia. Valores similares se obtienen para los dos metabolitos activos.

Estos resultados se ajustan a la definición actual de bioequivalencia ya que la relación T/R, tanto de la Cmax como del AUC, está incluida en el intervalo de $\pm 20\%$ y esto es así para el fármaco y cada uno de sus metabolitos activos.

En el estudio se registraron un total de 22 acontecimientos adversos, 7 relacionados con la medicación en estudio, 1 con la formulación test (1 caso de vómito) y 6 con la formulación de referencia (3 casos de vértigo, 2 casos de cefalea y 1 de dispepsia), siendo todos ellos

de intensidad leve. Ninguno de los acontecimientos adversos fue clasificado como grave. En el material del que disponemos no se indica los motivos de la retirada de uno de los voluntarios del estudio.

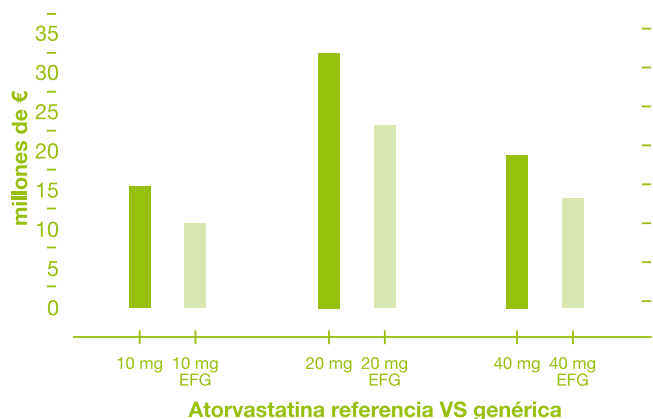
Atorvastatina de referencia VS genérica: valoración del impacto sobre el ahorro

Desde el punto de vista económico se ha valorado el ahorro potencial que supondría prescribir la formulación genérica de atorvastatina frente a la formulación de referencia.

Desde octubre de 2009 se puede prescribir seis productos de atorvastatina magnésica con dosis de principio activo de 10, 20 y 40 mg. Se ha consultado el importe generado por las prescripciones de atorvastatina entre los meses de enero y septiembre de 2009 (donde todavía no se disponía de la opción genérica) y se ha comparado con lo que hubiera supuesto realizar las mismas prescripciones de la formulación genérica (ver gráfica 2).

Evaluación de la bioequivalencia de una formulación genérica de atorvastatina comparada con la formulación de referencia

Gráfica 2. Importe generado por la prescripción de atorvastatina de referencia frente a lo que hubiera supuesto esa misma prescripción con la formulación genérica. Periodo: enero – septiembre, 2009.



Se observa que este hecho hubiera supuesto un ahorro potencial total de 20.303.232 € para ese periodo. Este ahorro se desglosa en 4.611.919 € para la presentación de 10 mg, 9.891.310 € para la presentación de 20 mg y 5.800.002 € para la de 40 mg.

Conclusiones

En el estudio evaluado se muestra que las dos formulaciones de atorvastatina 40 mg evaluadas alcanzan valores de Cmax y AUC bioequivalentes de acuerdo a los criterios para establecer bioequivalencia a partir de parámetros farmacocinéticos de la mayoría de Agencias Reguladoras. Ambas formulaciones fueron bien toleradas con un perfil de seguridad similar. Por lo tanto y de acuerdo a la normativa actual se considera que ambas formulaciones de atorvastatina son intercambiables siempre que se mantengan las mismas condiciones de fabricación, conservación y dispensación usadas en este estudio en los futuros lotes de ambas formulaciones.

La prescripción de la formulación genérica supone un ahorro potencial muy importante como se ha podido ver en el periodo estudiado en el presente documento, donde entre los meses de enero y septiembre de 2009, su prescripción en detrimento de la formulación de referencia supondría un ahorro de 20.303.232 €.

Referencias

1. Chow S, Liu J. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. New York: Ed. Marcel Dekker; 1992.
2. FDA. Division of bioequivalence. Office of Generic Drugs. Statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover design. Guidance for Industry. July 1, 1992.
3. EMEA. CPMP. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. Julio, 2001.
4. Cardyl 40 mg. Ficha Técnica. Octubre 2007.
5. Estudio de bioequivalencia: Kavitha M et al. A randomized, open lael, two treatment, two periods, two sequences, single dose crossover, bioequivalence study of Atorvastatin 40 mg tablets of Actavis Group PTC ehf, Iceland and Lipitor (Atorvastatin) 40 mg tablets of Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ireland, in healthy adult male subjects, under fasting conditions. Protocolo No. 1139/07. Duración del estudio: 28 de agosto de 2007 – 28 de septiembre de 2007 (información recogida en material promocional de ratio pharm: LIT-ATO-SEP09).
6. FDA. Guidance on Atorvastatin Calcium. May 2008.

