



# **Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia**

Claudia Lara Pérez Soto

Responsable de Bioestadística

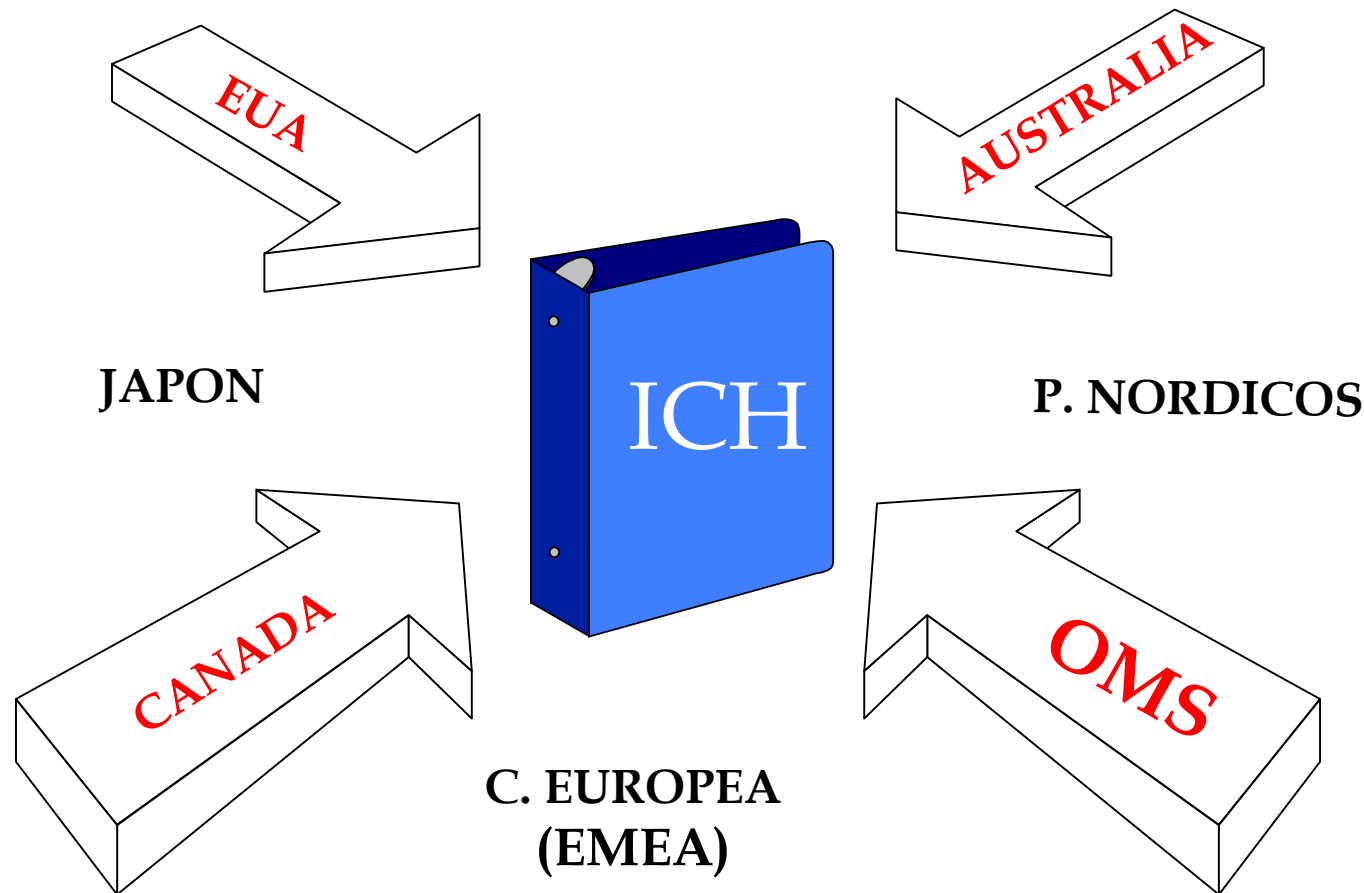
**Investigación Farmacológica y Biofarmacéutica SA de CV**

**[www.ifab.com.mx](http://www.ifab.com.mx)**



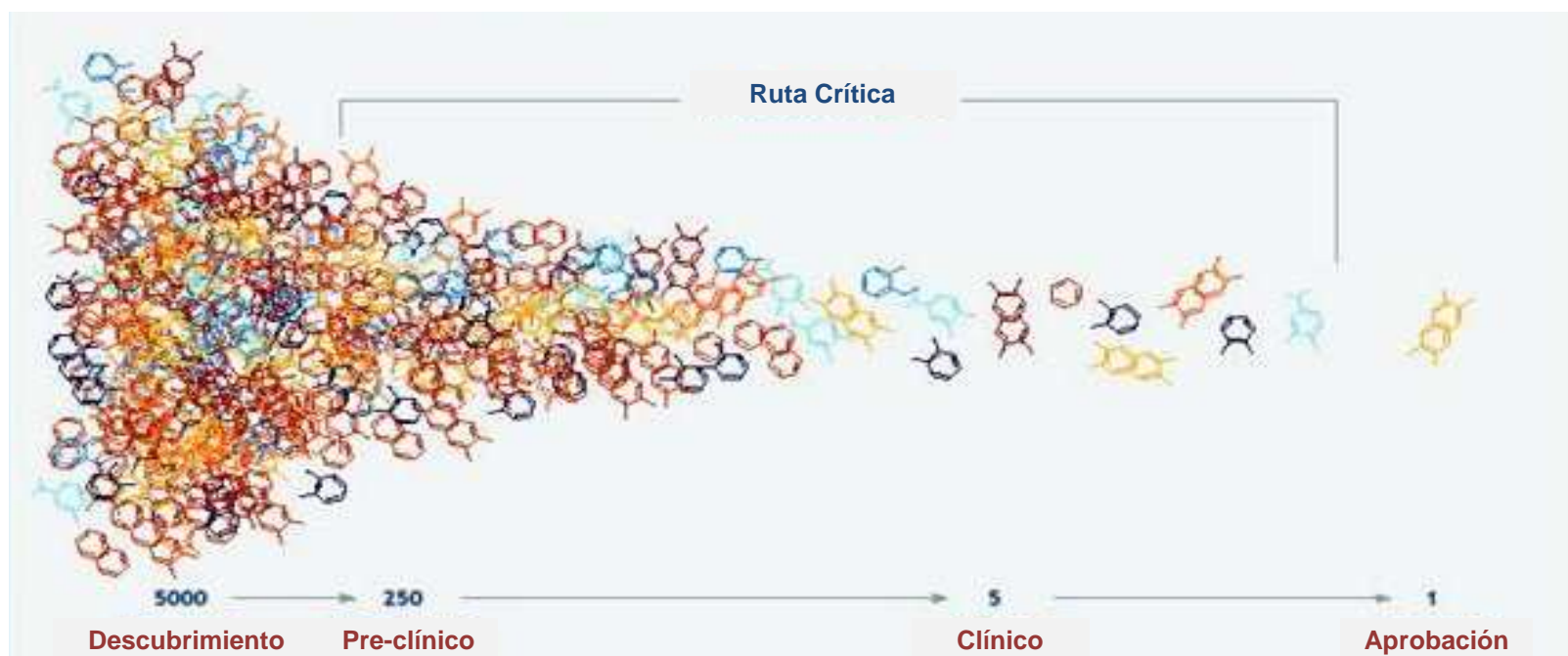
# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

**Abril 1990**



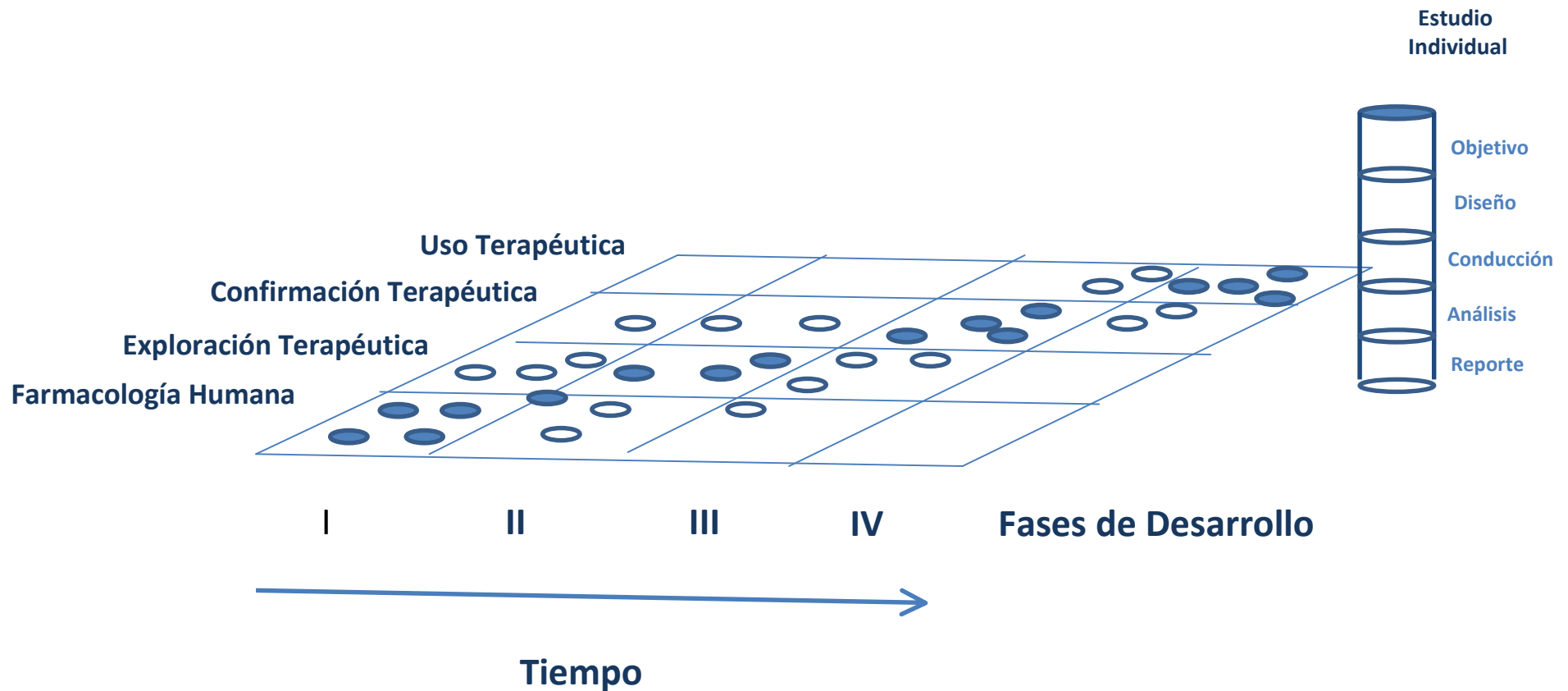


# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia





# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia



- Tipos de Estudios frecuentemente usados en esa fase de estudio
- Tipos de Estudios que podrían ser usados en esa fase de estudio o que son menos comunes



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## ¿Qué es Bioequivalencia?

Antes de definir **Bioequivalencia** es necesario definir qué es **Biodisponibilidad** y **Farmacocinética**.

**Biodisponibilidad:** Es definida como la cantidad y velocidad por la cual un ingrediente activo es absorbido por el cuerpo y comienza a estar disponible en el sitio de acción.

Un estudio de **biodisponibilidad** comparativa, se refiere a la comparación de la biodisponibilidad de diferentes formulaciones del mismo medicamento o de diferentes.

### **Farmacocinética:**

Disciplina científica que estudia la evolución cronológica de los fenómenos que rigen la evolución (perfil) in vivo de los principios activos (absorción, distribución, metabolismo, excreción) y de las respuestas biológicas correspondientes (farmacológica, biológica, terapéutica, tóxica).



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

Ahora sí, ¿Qué es **Bioequivalencia**?

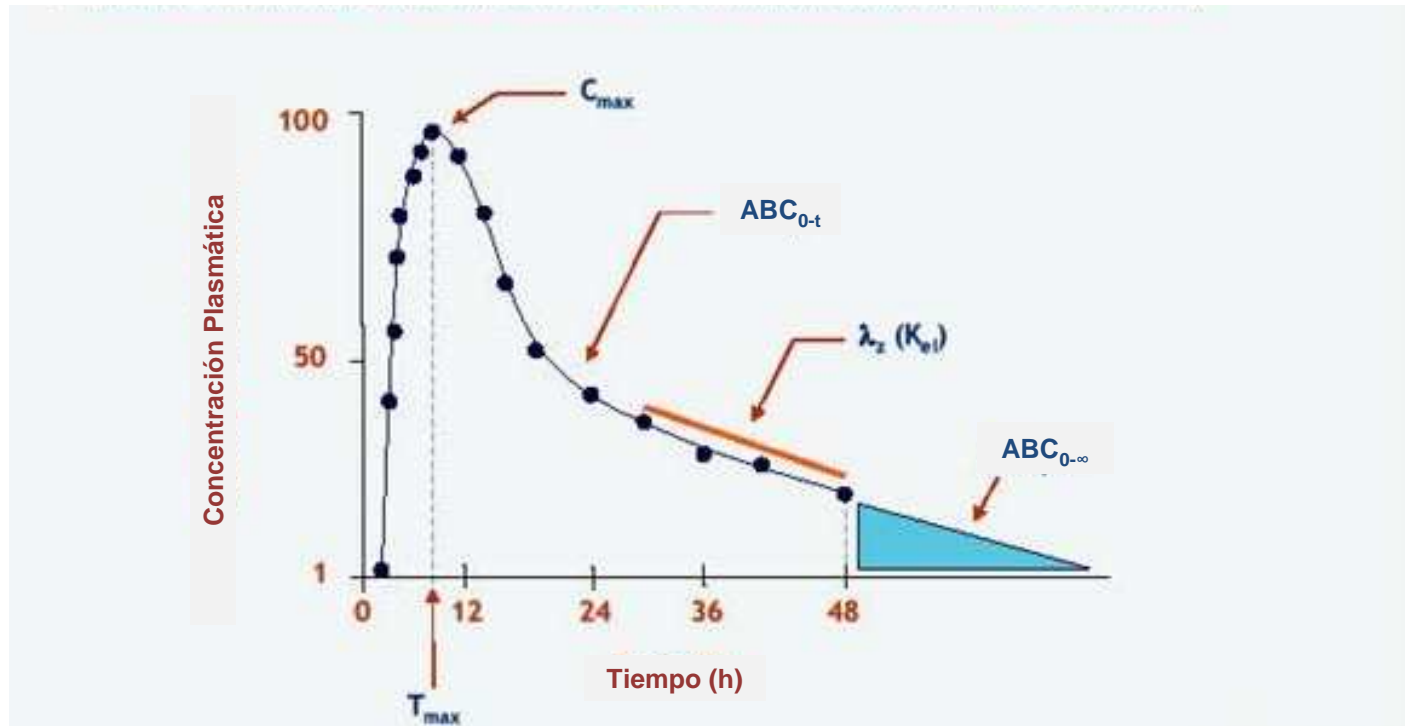
Dos productos se consideran **bioequivalentes** si las cantidades de absorción y velocidad no presentan diferencias estadística significativa cuando son administradas a la misma dosis del ingrediente activo bajo las mismas condiciones experimentales.

Un estudio de **bioequivalencia** se refiere básicamente a la comparación de las principales medidas farmacocinéticas observadas en el experimento con los medicamentos a ser probados.



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

Las mediciones son las siguientes:





# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

$C_{\max}$ : Concentración plasmática máxima obtenida de las concentraciones observadas.

$T_{\max}$ : Es el tiempo transcurrido desde la administración hasta que se produce la concentración plasmática máxima.

$ABC_{0-t}$ : Área bajo la curva de la concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo  $t$  (último tiempo de muestreo) calculada por el método trapezoidal.

$ABC_{0-\infty}$ : Área bajo la curva de la concentración plasmática desde la administración al tiempo extrapolado al infinito.

$K_{el}$  (**constante de eliminación**): Se estima a partir de la porción lineal terminal del perfil de concentración plasmática con respecto al tiempo (en escala semilogarítmica), mediante el modelo de regresión lineal simple.





# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Diseño Experimental

El tipo de diseño Estadístico utilizado en los Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia dependerá de los objetivos del proyecto y de las características del medicamento. El más utilizado y recomendado por las instancias regulatorias es el diseño cruzado de 2 X 2.

### Cruzado

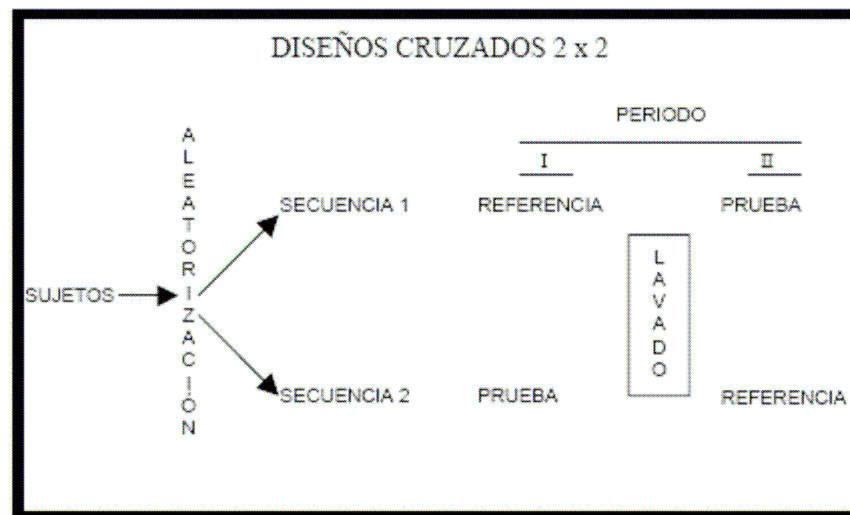
Es un diseño en donde:

- Se comparan dos o más grupos de formulaciones. El más utilizado es el Cruzado de 2 X 2
- A cada voluntario se le asigna de manera aleatoria a alguna secuencias de administración de los medicamentos, los cuales serán distribuidos en cada periodo.
- Cada sujeto sirve como su propio control.
- La evaluación de la Bioequivalencia se basa sobre la variabilidad intra-sujeto.
- Se requieren menos sujetos que en otros diseños para proveer el mismo nivel de exactitud y potencia.



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Diseño Cruzado



$$Y_{ijkl} = \mu + Se_i + Su_{j(i)} + P_k + F_l + \varepsilon_{ijkl}$$

Donde:

$Y_{ijkl}$  = Parámetro farmacocinético a evaluar.

$\mu$  = Media general del parámetro farmacocinético a evaluar.

$Se_i$  = Efecto de la secuencia de administración.

$Su_{j(i)}$  = Efecto del sujeto anidado en la secuencia (variabilidad intersujeto).

$P_k$  = Efecto del período de administración.

$F_l$  = Efecto de la formulación o producto (tratamiento).

$\varepsilon_{ijkl}$  = Error experimental (variabilidad intrasujeto).



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Modelo y Análisis de Varianza

El modelo estadístico lineal general que representa el diseño experimental para el análisis de los datos de las variables farmacocinéticas debe considerar de manera aditiva las siguientes fuentes de variación o factores de variación principalmente:

- **Secuencia** (a veces denominada grupo u orden) de administración.
- **Periodo** (o fase) de administración.
- **Tratamiento** (algunas veces denominado producto o formulación).

Las hipótesis a probar serían:

**Secuencia**  $H_0: Se_R = Se_T$  vs  $H_0: Se_R \neq Se_T$

**Periodo**  $H_0: P_R = P_T$  vs  $H_0: P_R \neq P_T$

**Tratamiento**  $H_0: F_R = F_T$  vs  $H_0: F_R \neq F_T$

**Criterio para determinar los efectos de secuencia, periodo y/o tratamiento:** Se determina que no existe efecto significativo, si el valor de la probabilidad obtenido es mayor a 0.05 y la potencia de la prueba es mayor a 0.8.



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Transformaciones

En Farmacocinética la transformación logarítmica es preferida por varios aspectos:

- Razón clínica en donde la comparación de interés esta en función de la relación de los medicamentos más que en la resta. Es decir:

$$\begin{array}{c} T-R \\ Vs \\ \ln(T)-\ln(R) = \ln (T/R) \end{array}$$

- Razón farmacocinética y se base en que el diseño considera modelos aditivos y las ecuaciones farmacocinéticas son de tipo multiplicativo. Es decir:

$$\begin{array}{c} ABC = (D*F)/CI \\ Vs \\ \ln ABC = \ln D + \ln F - \ln CI \end{array}$$

- Muchos datos biológicos se ajustan mejor utilizando una distribución log normal.



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Intervalos de Confianza

En los estudios de bioequivalencia no se espera conocer si la absorción del fármaco de referencia (R) es igual al de prueba (T), si no más bien qué tanto difiere este último del primero. Para ello se han propuesto límites para la decisión de bioequivalencia.

### Intervalo Clásico

Se considera que dos fármacos son bioequivalentes si :

$$\theta_{\text{Inf}} \leq \mu_R - \mu_T \leq \theta_{\text{Sup}}$$

ó

$$\theta'_{\text{Inf}} \leq \mu_R - \mu_T \leq \theta'_{\text{Sup}}$$

De acuerdo a los criterios establecidos por la FDA y la SSA que son  $\pm 20\%$  para  $\theta_{\text{Inf}}$  y  $\theta_{\text{Sup}}$  para datos sin transformar y 80% y 125% para datos transformados.

### Intervalo de Westlake

El principal problema del uso de los intervalos de confianza clásicos para  $\mu_e$ , es que en general no son simétricos alrededor de  $\mu_r$ . De tal manera que en el caso de analitos con una gran variabilidad farmacocinética, el intervalo de Westlake, que es simétrico con respecto al 100%, puede representar una mejor alternativa.



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Ejemplo

**Diseño del Estudio:** Estudio monocéntrico, abierto, aleatorizado, de dosis única, con dos periodos, cruzado, con la participación de 30 voluntarios, con un periodo de eliminación del fármaco (lavado) de XX días entre cada periodo.

**Objetivo Primario:** Comparar la biodisponibilidad entre dos formulaciones (de referencia contra el de prueba) de XXXX para determinar su bioequivalencia en términos de velocidad y magnitud de absorción.

**Resultados:** Solo 28 voluntarios fueron incluidos en el análisis porque el voluntario 16 presentó concentraciones no detectables en ambos periodos y el voluntario 25 presentó la misma situación en el segundo periodo.

Las muestras sanguíneas, fueron recolectadas y procesadas para obtener el plasma, antes de cada administración (predosis) y a 0.5, 0.75, 0.83, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 18 y 24 horas, después de la administración de cada medicamento.



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

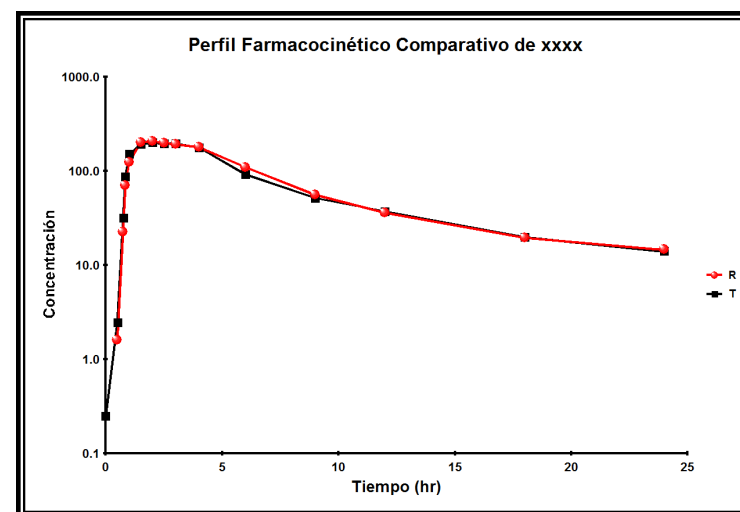
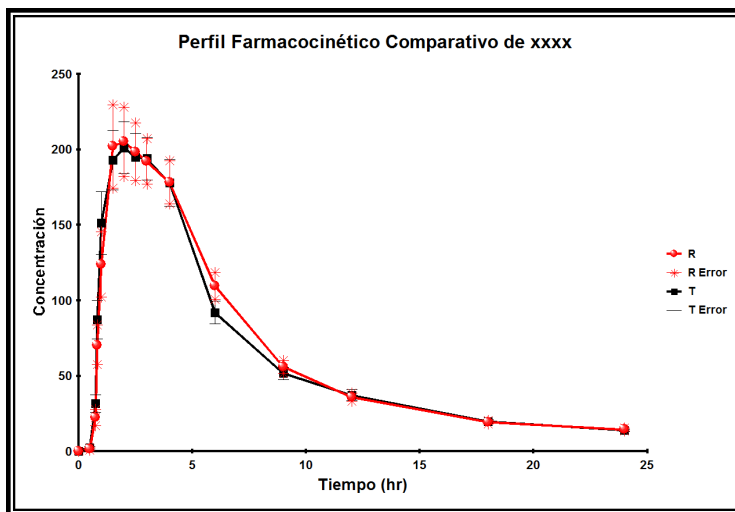
## Ejemplo

Tabla . Estadística descriptiva para las concentraciones plasmáticas de xxxxx con respecto al tiempo para el tratamiento de referencia (R)													
Tiempo (h)	N	Media (ng/mL)	Desv. Est (ng/mL)	Error Est (ng/mL)	Min (ng/mL)	Mediana (ng/mL)	Max (ng/mL)	CV%					
0	28	0.00	0.00	0.00	Tabla . Estadística descriptiva para las concentraciones plasmáticas de xxxxx con respecto al tiempo para el tratamiento de prueba (T)								
0.5	28	1.60	3.97	0.75									
0.75	28	22.60	28.80	5.44	Tiempo (h)	N	Media (ng/mL)	Desv. Est (ng/mL)	Error Est (ng/mL)	Min (ng/mL)	Mediana (ng/mL)	Max (ng/mL)	CV%
0.83	28	70.51	69.39	13.11	0	28	0.25	1.32	0.25	0.00	0.00	7.00	529.15
1	28	123.82	113.90	21.52	0.5	28	2.45	4.59	0.87	0.00	0.00	15.70	187.48
1.5	28	202.11	146.10	27.61	0.75	28	31.68	30.41	5.75	0.00	22.70	115.00	95.99
2	28	205.09	121.50	22.96	0.83	28	87.33	66.92	12.65	4.18	75.00	254.00	76.63
2.5	28	198.38	101.20	19.12	1	28	151.23	110.53	20.89	12.20	118.50	422.00	73.09
3	28	192.01	79.68	15.06	1.5	28	192.96	104.33	19.72	49.00	158.50	442.00	54.07
4	28	178.14	75.38	14.24	2	28	201.16	90.59	17.12	84.10	190.50	451.00	45.03
6	28	109.51	46.89	8.86	2.5	28	194.99	83.26	15.73	70.70	168.50	412.00	42.70
9	27	56.04	21.61	4.16	3	28	193.92	74.25	14.03	60.80	180.50	389.00	38.29
12	27	36.09	14.15	2.72	4	28	177.88	81.73	15.44	61.40	161.50	427.00	45.94
18	28	19.43	6.93	1.31	6	26	92.07	37.55	7.36	38.50	81.60	179.00	40.78
24	28	14.63	5.33	1.01	9	27	51.66	20.71	3.99	22.00	48.50	104.00	40.10
					12	28	37.28	19.99	3.78	14.80	33.00	108.00	53.61
					18	27	19.70	7.87	1.51	9.35	19.60	41.30	39.93
					24	28	14.01	4.18	0.79	7.48	13.85	22.50	29.80



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Ejemplo



Perfiles Farmacocinéticos promedio de xxx  $\pm$  error estándar en escala normal y en escala semilogarítmica  
(R: Medicamento de Referencia, T: Medicamento de Prueba)





# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Ejemplo

Tabla . Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de xxxxx por tratamiento (R: Medicamento de Referencia, T: Medicamento de Prueba)									
Variable	Tratamiento	N	Media	Desv. Est	Error Est	Min	Mediana	Max	C.V.%
$T_{max}$ (h)	R	28	2.43	1.15	0.22	1.00	2.00	6.00	47.45
	T	28	2.88	2.12	0.40	1.00	2.25	12.00	73.58
$C_{max}$ (xg/mL)	R	28	283.21	101.82	19.24	110.00	269.00	584.00	35.95
	T	28	255.71	92.95	17.57	108.00	238.50	451.00	36.35
$ABC_{0-t}$ (h*xg/mL)	R	28	1542.57	487.92	92.21	579.34	1503.04	2994.96	31.63
	T	28	1507.83	452.10	85.44	834.92	1449.70	2540.26	29.98
$ABC_{0-inf}$ (h*xg/mL)	R	28	1709.90	520.96	98.45	688.09	1663.58	3168.89	30.47
	T	28	1677.60	483.63	91.40	969.85	1660.37	2752.38	28.83
Constante de eliminación $K_e$ (1/h)	R	28	0.096	0.026	0.005	0.035	0.097	0.147	26.859
	T	28	0.090	0.030	0.006	0.055	0.085	0.162	33.544
Vida Media de eliminación (h)	R	28	7.88	2.93	0.55	4.72	7.14	20.04	37.16
	T	28	8.43	2.37	0.45	4.29	8.21	12.55	28.13
$TMR_{0-inf}$ (h)	R	28	6.82	0.99	0.19	5.06	6.61	9.85	14.57
	T	28	6.74	1.04	0.20	5.43	6.41	10.51	15.37



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Ejemplo

Tabla . Prueba de ANADEVa parcial para xxxxx						
Parámetro	Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados Medios	F estadística	Valor de P
Ln(C <sub>max</sub> )	Secuencia	1	0.2647	0.2647	1.20	0.2828
	Tratamiento	1	0.1734	0.1734	3.38	0.0773
	Periodo	1	0.0530	0.0530	1.03	0.3185
	Error	26	1.3322	0.0512		
Ln(ABC <sub>0-t</sub> )	Secuencia	1	0.0000	0.0000	0.00	0.9987
	Tratamiento	1	0.0050	0.0050	0.37	0.5499
	Periodo	1	0.0164	0.0164	1.21	0.2823
	Error	26	0.3533	0.0136		
Ln(ABC <sub>0-inf</sub> )	Secuencia	1	0.0000	0.0000	0.00	0.9891
	Tratamiento	1	0.0034	0.0034	0.24	0.6263
	Periodo	1	0.0288	0.0288	2.07	0.1619
	Error	26	0.3609	0.0139		



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Ejemplo

Tabla . Intervalos de confianza y pruebas límite para los parámetros farmacocinéticos de xxxxx transformados logarítmicamente (Tratamiento R vs Tratamiento T)											
Parámetro farmacocinético	Promedio Referencia (A)*	Promedio Prueba (B)*	Relación de promedios [B/A] (%)	Intervalo de Confianza Clásico		Intervalo de Confianza de Westlake		T doble unilateral de Shuirmann		Prueba de Anderson Hauck	Potencia
				Inferior	Superior	Inferior	Superior	P < 80	P > 125		
Ln(C <sub>max</sub> )	268.2486	239.9255	89.44	80.65	99.19	82.58	117.42	0.0387	0.0000	0.0387	0.9704
Ln (ABC <sub>t</sub> <sup>0-</sup> )	1468.4894	1440.9619	98.13	93.03	103.50	93.99	106.01	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
Ln (ABC <sub>inf</sub> <sup>0-</sup> )	1632.8863	1607.6791	98.46	93.29	103.90	94.16	105.84	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
<b>Criterio</b>				<b>&gt;80</b>	<b>&lt;125</b>	<b>&gt;80</b>	<b>&lt;125</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>	<b>&gt;0.8</b>

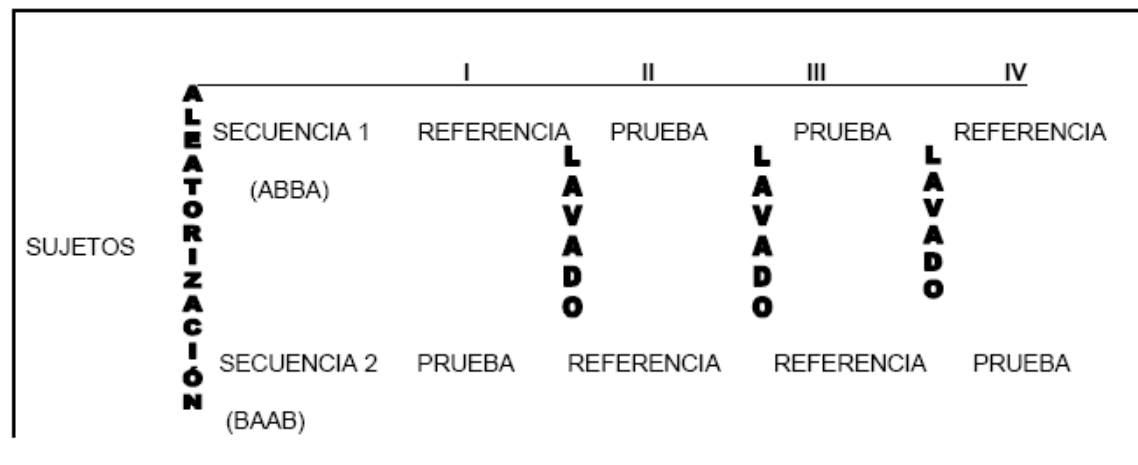


# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## ¿Que más hay?

En cuanto a Modelos:

Existen otros diseños que pueden ser tan simples como los paralelos o tan complejos como los replicados. Ambos son utilizados con fármacos que tienen gran variabilidad.





# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## En cuanto a metodología:

Se ha comenzado a establecer Hipótesis de Intervalos más que de valores puntuales.

Existen otras alternativas que se han estado considerando para la estimación de los intervalos de bioequivalencia como el utilizar:

- Regiones de Confianza (Chow & Shaos)
- Estadística Bayesiana (Rodda & Davis y Mandallaz & Mau)

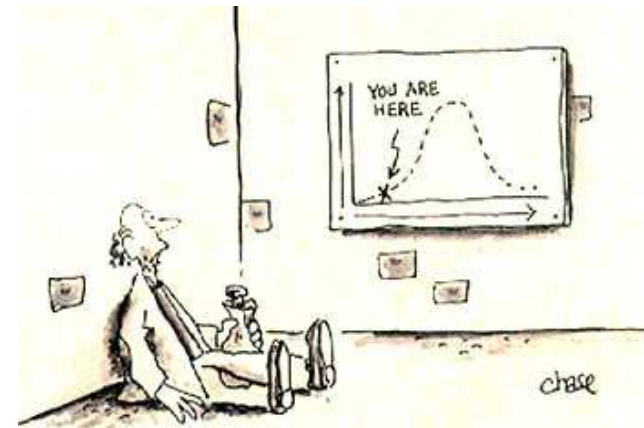
Se están comenzando a considerar estudios con diseños adaptativos o adaptivos (Adaptive Designs)

- Pong A & Chow Sh. Handbook of Adaptive Designs in Pharmaceutical and Clinical Development. Chapman & Hall/ CRC, 2010.



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## ¡Muchas Gracias!





# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

## Bibliografía

- Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1991, 29: 1–8.
- Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, 1996.
- Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence, 2001.
- Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Product, General Considerations, 2003.
- Lacy C, Armstrong L, Naomi I. *Drug Information Handbook* 2008-2009 pgs. 723-725, 1494-1495
- Schuirmman DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1987, 15:6 657-80.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. *Diario Oficial de la Federación*, 7 de mayo de 1999.
- **Shein-Chung Chow & Jen-pei Liu, *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, Third Edition*. Chapman & Hall/ CRC, 2009.**
- Steinijans VW, Diletti E. Statistical analysis of bioavailability studies. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24: 127-136.
- Westlake W.J. 1988. Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Formulations. *Biopharmaceutical Statistics for Drug Development*, Peace, K. (ed), Marcel Dekker, Inc., pp. 329-352



# Estadística aplicada en los estudios de Bioequivalencia

**Datos de contacto:**

**Claudia Lara Pérez Soto**  
**[clara@ifab.com.mx](mailto:clara@ifab.com.mx)**

