

1. INTRODUCCIÓN

Para la **autorización de comercialización** de cualquier medicamento en la Unión Europea y países regulados por un sistema similar, los medicamentos deben cumplir una rigurosa evaluación que garantice su **calidad**, su **eficacia** y su **seguridad**.

Los laboratorios farmacéuticos deben presentar a las agencias reguladoras (EMA, AEMPS) un **dossier** que aporte los datos y estudios exigidos → evaluar el medicamento en base a criterios técnicos y científicos.

1.1. MEDICAMENTOS GENÉRICOS (EFG)

"*Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.*" [1]

- ↓ Coste de desarrollo
- = Exigencias de fabricación y control
- = Garantías de calidad
- = Características farmacocinéticas
- = Características farmacodinámicas
- = Características terapéuticas



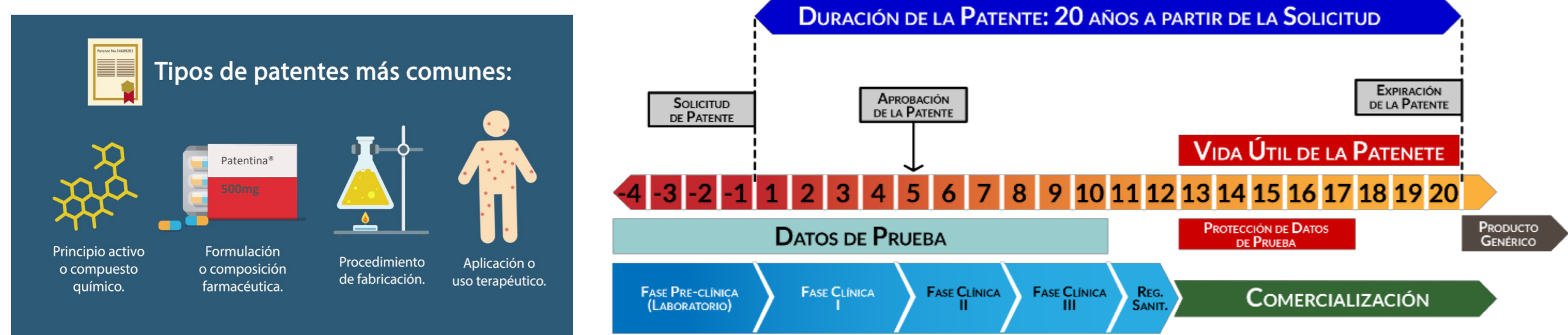
Precio final más bajo sin que afecte a la calidad

Para la autorización de medicamentos genéricos se debe demostrar la equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia mediante los correspondientes estudios de **BIOEQUIVALENCIA**.

1.2. DESARROLLO Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Hay que tener en cuenta varios factores que protegen al medicamento de referencia incluidos en el **marco legal** (del medicamento de referencia) [8]:

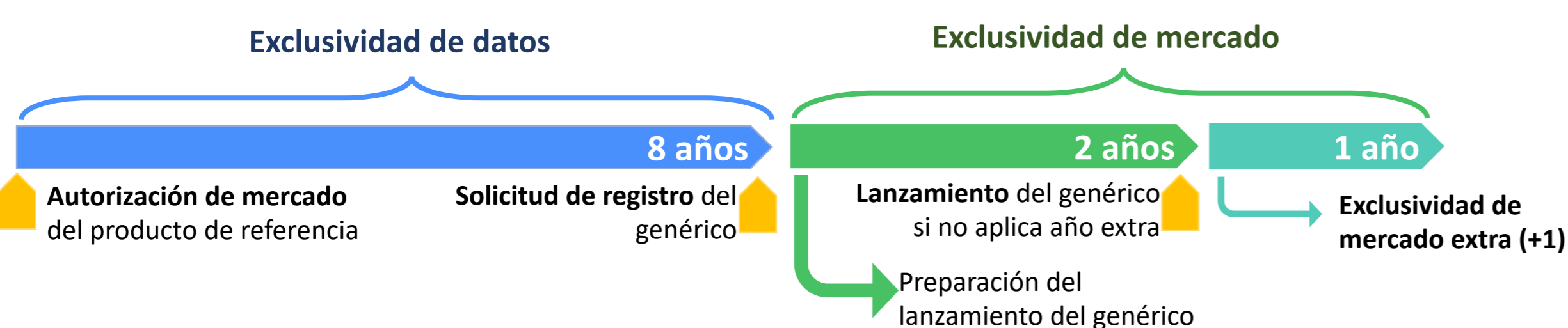
I. Patente: Protege la invención del medicamento de referencia (hasta 20 años).



- > **Certificados Complementarios de Protección (CCP o SPC)**, si hay un periodo largo de tiempo entre la presentación de una solicitud de patente y la obtención de comercialización. **Hasta 5 años** adicionales.
- > **Extensión Pediátrica**: protección adicional de la patente **6 meses**.
- > **Medicamentos huérfanos**: protección adicional de la patente **2 años**.

II. Exclusividad de Datos: Sigue la **fórmula 8+2+1** [2]. Los laboratorios de genéricos pueden presentar la solicitud de autorización de comercialización cuando hayan transcurrido los **8 primeros años**. Tendrán que esperar **2 años** más para poder comercializar el producto. Se podrá extender adicionalmente por **1 año** si se registra una nueva indicación.

La **Clausula Bolár** es una **excepción** por medio de la cual se puede llevar a cabo el desarrollo galénico y la preparación del registro, únicamente con fines de investigación y desarrollo durante este periodo.

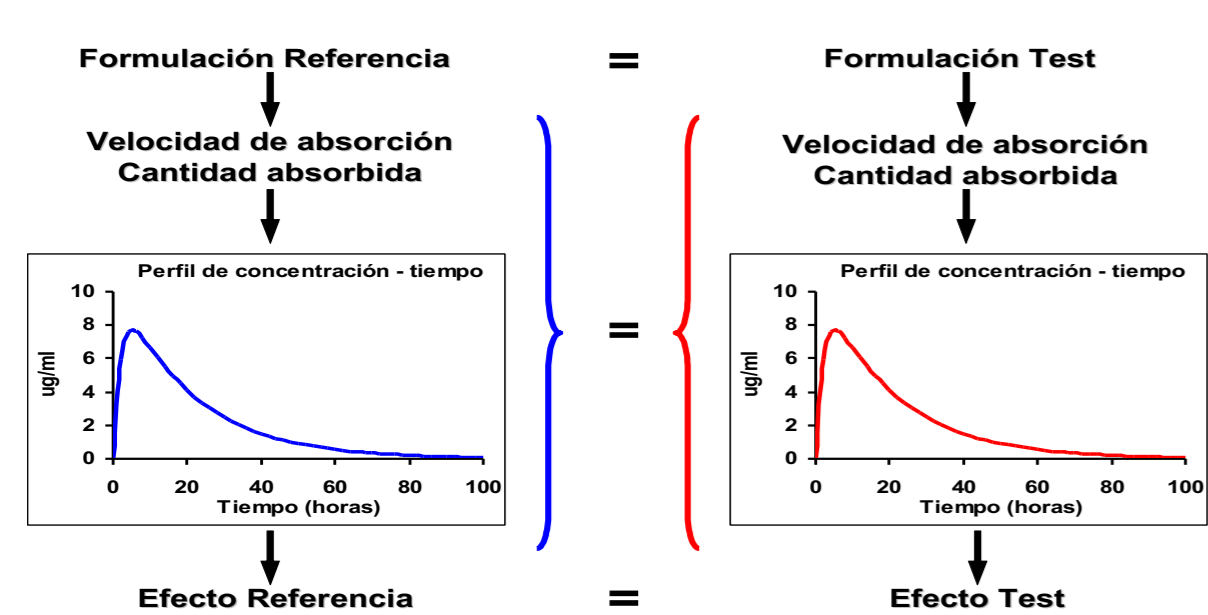


La solicitud de autorización de comercialización para un producto genérico se realiza siguiendo la estructura del formato acordado internacionalmente **CTD**. Se presenta la **solicitud de autorización abreviada**, en la que el módulo 4 (Seguridad) y el 5 (Eficacia) se sustituyen por el **estudio de bioequivalencia**. [8]

1.3. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

- > **Biodisponibilidad:** parámetro biofarmacéutico que cuantifica la velocidad y extensión en que un principio activo es absorbido a partir de una forma farmacéutica y llega disponible al lugar de acción. [3]
- > **Bioequivalencia:** Dos productos que presentan una **biodisponibilidad comparable** en **condiciones experimentales apropiadas** que se realizan mediante un ensayo clínico, son bioequivalentes.

1.4. CONCEPTO DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA



Comparan las **biodisponibilidades** de dos formulaciones.

Constan de 3 partes:

- > **Clínica:** administración y extracción de muestras, controles.
- > **Bioanalítica:** análisis de las muestras.
- > **Estadística:** evaluación estadística de los resultados.

2. OBJETIVO

Efectuar una revisión bibliográfica sobre:

ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

- Legislación vigente sobre EFG
- Tipo de diseño experimental
- Parámetros farmacocinéticos
- Regla de decisión vigente

3. MÉTODOS Y MATERIALES



Revisión bibliográfica
Más actualizada
posible.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La guía *Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)* [4] del CHMP, describe, para **productos con un efecto sistémico**, cómo deben de ser los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, establece los **criterios para su diseño**, su **procedimiento** y su **evaluación** a nivel de toda la Unión Europea.

Deben cumplir: *Normas de Buena Práctica Clínica* y a la normativa de *Buenas Prácticas de Laboratorio* (resultados fiables).

¿Qué supone un estudio de BIOEQUIVALENCIA?

Diseñar un medicamento que cumpla, *in vitro*, con los atributos de **calidad** del principio activo y de la formulación correspondiente, a destacar los **estudios de disolución** del biolote frente al producto de referencia.



Generar los **protocolos** necesarios con todo lo que supone el ensayo y su aprobación por la AEMPS.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayos clínicos en fase I.
Condiciones estandarizadas

- **Cruzado:** cada participante es su propio control (permite cuantificar la variabilidad interindividual).
- **Aleatorio**
- **Abierto**

PERIODO 1	PERIODO 2
SECUENCIA 1	R ₁
SECUENCIA 2	P ₂
P ₁	R ₂

Periodo de lavado: 5 semividas eliminación

VOLUNTARIOS SANOS

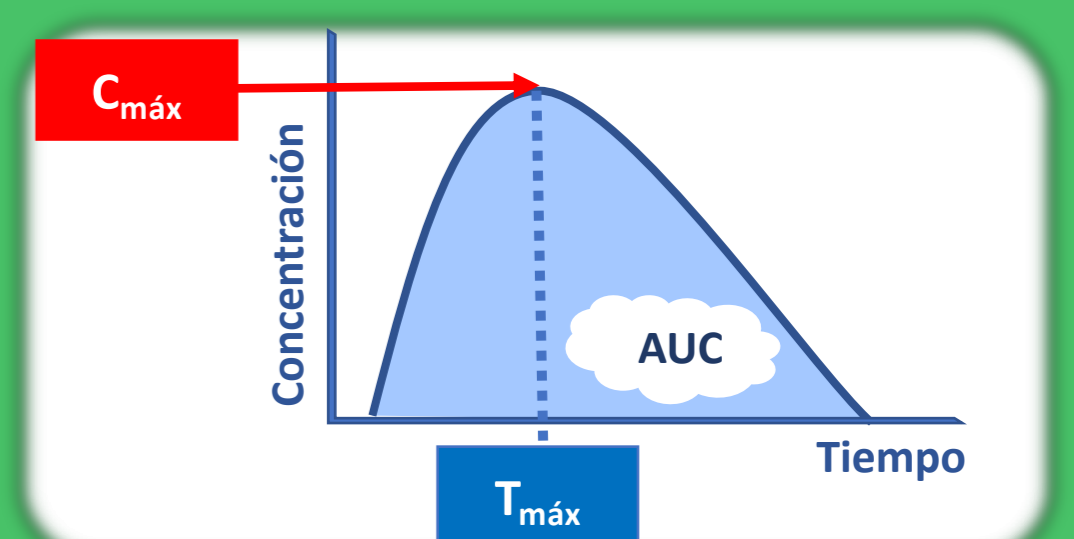
- **Criterios de inclusión y exclusión**
- Voluntarios sanos
- ICM: 18.5 - 30 kg/m²
- Edad: 18-55 años
- 50% Genotipo
- **Tamaño de muestra** apropiado (potencia del ensayo ≥80%)
- **Consentimiento firmado**, confidencialidad.

TRATAMIENTO Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

- Trabajar bajo **Normas de Buena Práctica de Laboratorio (BPL o GLP)**.
- Protocolizados por **Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT o SOP)**.

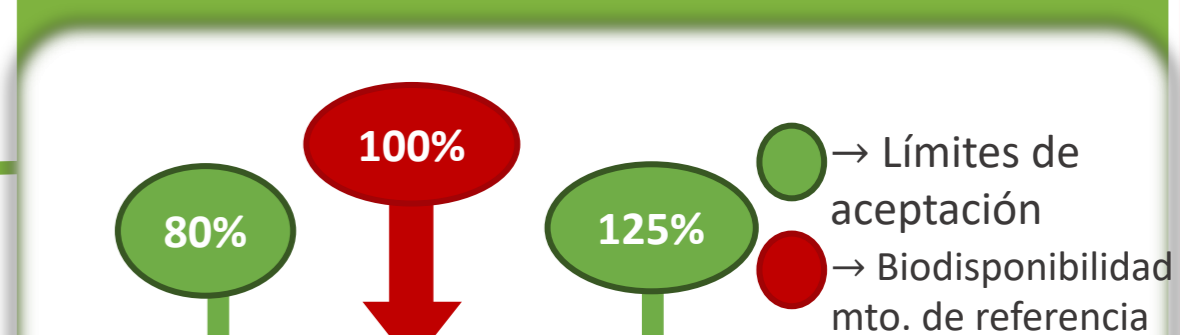
PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Los parámetros que reflejan la **biodisponibilidad** en **magnitud** y en **velocidad** requeridos por las guías oficiales son [5]:

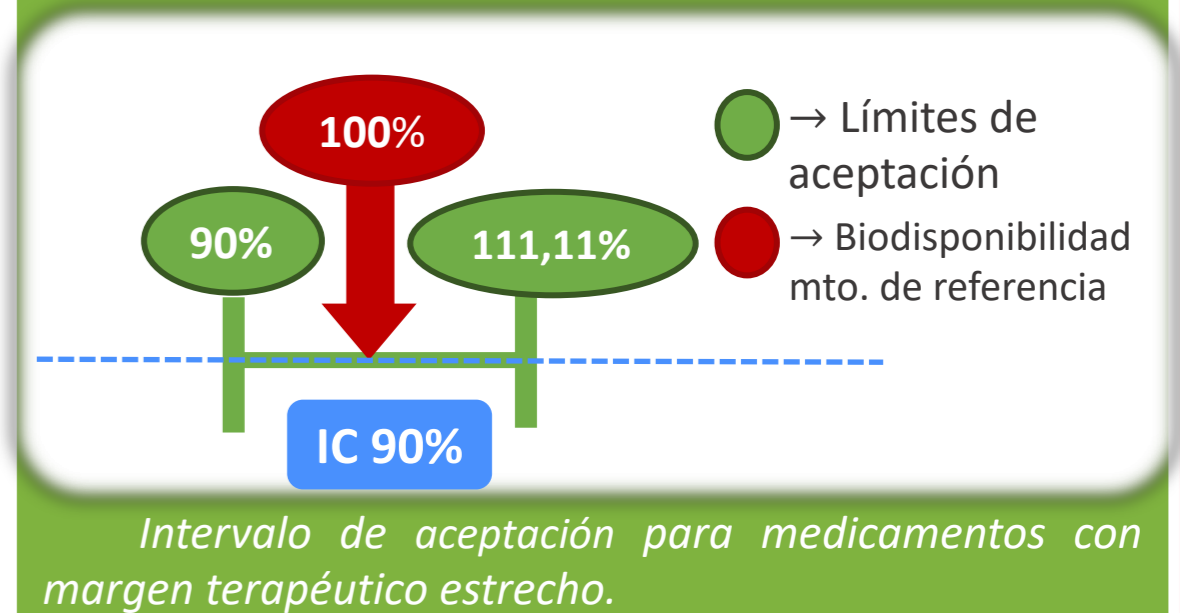


$$\frac{AUC_P}{AUC_R} = \text{Biodisponibilidad relativa}$$

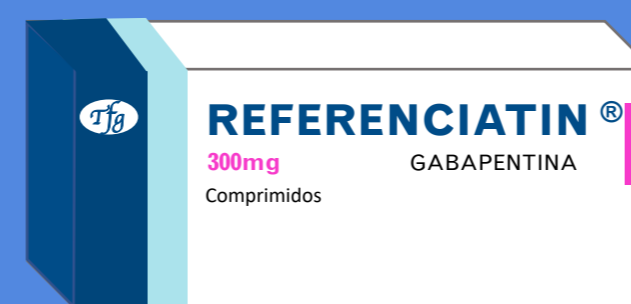
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN



Intervalo de aceptación para medicamentos estándar. IC: intervalo de confianza.

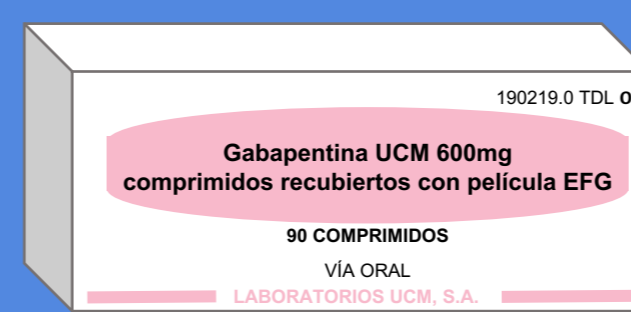


MEDICAMENTO DE REFERENCIA



- Comercializado durante más de **10 años** en España o formar parte de la composición de un medicamento genérico en la Unión Europea. [6]

MEDICAMENTO PROBLEMA

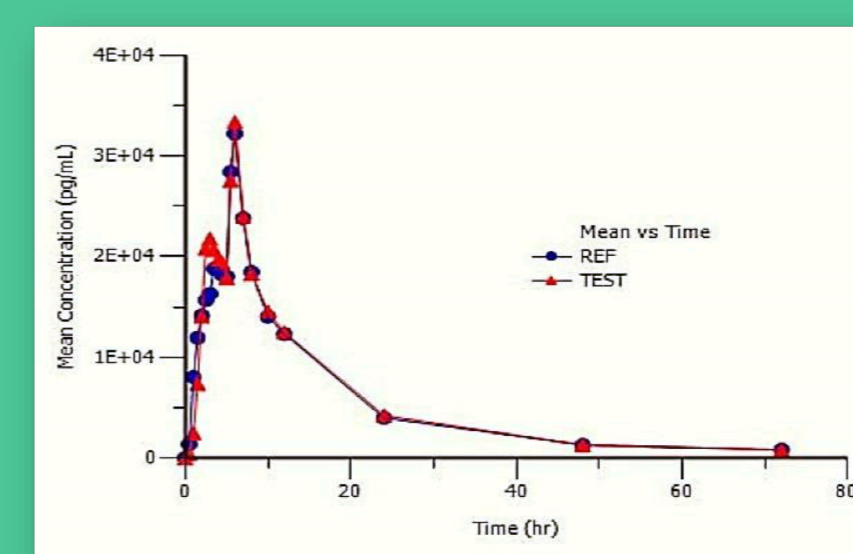


- **Buenas Prácticas de Fabricación (GMP)**
- **Biolote** debe ser 1/10 del tamaño de lote industrial o de **100.000**
- En el caso de procesos no estándar: **tamaño industrial**.

REALIZACIÓN DEL ENSAYO [8]

Fase clínica: administración de formulaciones. Extracción de sangre a los tiempos predeterminados en el protocolo.

Fase bioanalítica: concentración de fármaco en plasma a ≠ tiempos. Se determina por técnicas de **HPLC-UV** o **HPLS-MS**.



Curva concentración en sangre-tiempo de ambos medicamentos

Fase estadística: análisis de varianza (ANOVA) [7].

BIOEXENCIONES

Eximen del estudio de bioequivalencia a las formas de administración oral que cumplan determinados requisitos. Se basan en el **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)**:

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Bioexención más común

- > **PA: Clase I**
- > **Disolución rápida**
- > Los **excipientes** que pueden afectar la biodisponibilidad son cuantitativa y cualitativamente iguales o que no contenga excipientes que puedan influir en la absorción del fármaco.
- > **No** incluya un fármaco con un **índice terapéutico estrecho**.

5. CONCLUSIÓN

- ✓ Los estudios de bioequivalencia son necesarios para la **autorización de comercialización** de EFG.
- ✓ **AUC** y **C_{máx}** permiten determinar si el medicamento problema cumple los **criterios de bioequivalencia** exigidos por la normativa vigente.
- ✓ Para medicamentos estándar, los cocientes P/R de las medias de AUC y C_{máx} con un IC del 90% se encuentran incluidos en el intervalo de bioequivalencia entre **0,8-1,25**.
- ✓ La demostración de bioequivalencia permite asumir **intercambiabilidad** del genérico con el medicamento de referencia. Además se reconoce la intercambiabilidad con los demás medicamentos genéricos bioequivalentes.

6. BIBLIOGRAFÍA

[1] AEMPS. *Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España*. [Internet]. Elsevier; 2001; 15 (10): 7-93. Madrid: 2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-ps/v2/docs/reg_med-ps-v2-light.pdf

[2] *¿Cuándo se puede comercializar un medicamento genérico?* En Genérico. [Internet]. Madrid: 2012. Disponible en: <https://www.engenerico.com/cuando-se-puede-comercializar-un-medicamento-genérico>

[3] Molina Martínez, I. *Bioequivalencia y genéricos*. Educación continuada en Farmacia. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015; 96: 62935-63030. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343

[4] CHMP. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*. [Internet]. Londres: EMEA; 2010; 27: 1-27. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1en.pdf>

[5] Rey, M^a Eugenia. *Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones*. [Internet]. Minitab. [Consultado 6 ene 2019]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/anova/supporting-topics/basics/what-is-anova>

[6] Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015; 96: 62935-63030. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343

[7] *¿Qué es ANOVA?* [Internet]. Minitab. [Consultado 6 ene 2019]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/anova/supporting-topics/basics/what-is-anova>

[8] Comunicación personal del Dpto. Jurídico, Dpto. de Registros, Dpto. de Producción, Dpto. de Galénica, Dpto. I+D, Dpto. de Garantía de Calidad y Dirección Técnica de Laboratorios Normon S.A.