	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA	Fecha de actualización: 01-04-2016
	NOTA TECNICA N° 5 <b>Version 2.0</b>	

## CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ALTA VARIABILIDAD O FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO.

Vista la necesidad de contar con criterios claros y lineamientos actualizados basados en la trayectoria y experiencia que poseen otras agencias sanitarias de alta vigilancia, tales como EMA, FDA, entre otras, es que se ha considerado apropiado generar una nota aclaratoria respecto a los criterios con que se evalúan los estudios de bioequivalencia de los productos farmacéuticos que contengan fármacos de estrecho margen terapéutico (NTI) y de alta variabilidad intra- sujeto.

### FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

#### DEFINICIÓN


Se conoce como fármacos de estrecho margen terapéutico (NTI de su sigla en inglés *Narrow Therapeutic Index*) a aquellas drogas que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones sub-terapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas). Esto se debe a que la curva dosis respuesta presenta una pendiente pronunciada, lo que se traduce en que pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas generan variaciones importantes en los resultados clínicos.

Por lo anteriormente descrito, este tipo de fármacos requiere de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético. Adicionalmente, según el estado de avance en la investigación en bioequivalencia, se sabe que estos fármacos presentan baja variabilidad intra-individual.

De acuerdo a recopilación de antecedentes científicos, se ha obtenido el siguiente listado provisorio de moléculas que presentan estrecho margen terapéutico:

1. Acenocumarol
2. Ácido valproico
3. Carbamazepina
4. Carbonato de litio
5. Ciclosporina
6. Digoxina
7. Fenitoína



	<p>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA</p>	<p>Fecha de actualización: 01-04-2016</p>
	<p>NOTA TECNICA N° 5 <b>Version 2.0</b></p>	

8. Levotiroxina
9. Quinina
10. Tacrolimús
11. Teofilina
12. Warfarina

#### CRITERIOS DE EVALUACIÓN - ACEPTACIÓN

La norma chilena de bioequivalencia establece en sus numerales;

N° 4.3: Los productos farmacéuticos que posean principios activos de estrecho margen de seguridad, deben demostrar su equivalencia terapéutica mediante estudios comparativos in vivo.

N° 6.9: "para fármacos con un rango terapéutico particularmente estrecho se puede requerir que el rango de aceptación de ABC sea más pequeño, usualmente 90 – 111%, lo cual deberá ser justificado clínicamente."

Junto con lo anterior y de acuerdo a las publicaciones científicas a la fecha, se deberá evaluar si es que existe la necesidad de estrechar los rangos de aceptación de bioequivalencia cuando el parámetro  $C_{máx}$  sea de particular importancia en la eficacia, seguridad o monitoreo de los niveles plasmáticos (ej.: Ciclosporina).

Dichos criterios están en sintonía con aquellos empleados por otras agencias regulatorias y cuyo objetivo es la seguridad en el uso de estos medicamentos.

#### **FÁRMACOS DE ALTA VARIABILIDAD INTRA- INDIVIDUAL**


##### DEFINICIÓN

Se conocen como fármacos de alta variabilidad intra- individual a aquellos que presentan una variabilidad significativa/importante ( $\geq 30\%$ ) en la cantidad y/o velocidad con que éstos se absorben en un mismo individuo.

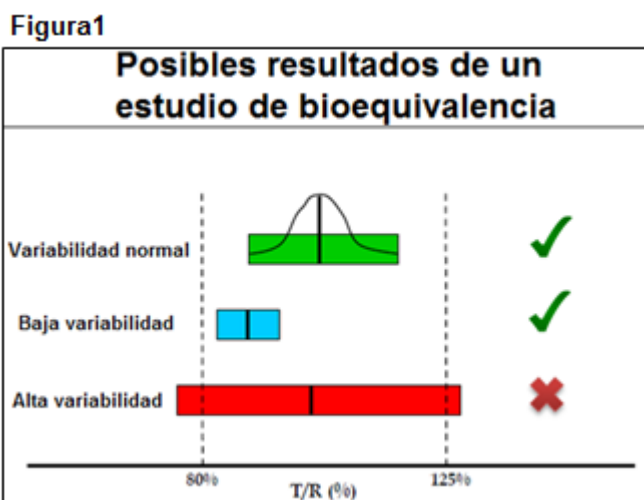
Así, en ciertos casos existe una alta probabilidad de que los parámetros de bioequivalencia difieran aun cuando un mismo individuo reciba en más de una ocasión un mismo medicamento que contenga un fármaco de alta variabilidad.

Las razones por las cuales un fármaco puede presentar una alta variación dentro de un mismo sujeto en parámetros farmacocinéticos, especialmente en  $C_{máx}$ , se debe principalmente al alto metabolismo pre-sistémico que afecta al fármaco y a su velocidad y extensión de absorción (interacción sujeto-formulación).



	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA	Fecha de actualización: 01-04-2016
	NOTA TECNICA N° 5 <b>Version 2.0</b>	

El efecto de la alta variabilidad intra- individual de un fármaco, queda reflejada en los posibles resultados de estudios de bioequivalencia, como se muestra en la siguiente figura:



Se debe tener en cuenta que en aquellos fármacos que presentan una alta variabilidad en el parámetro  $C_{máx}$ , es recomendable planificar la toma de una mayor cantidad de muestras cercano al  $T_{máx}$ , tal como lo establece la norma chilena de bioequivalencia en su punto 6.4.4.2: "El esquema de toma de muestra debe ser diseñado de tal manera que tanto la velocidad como la cuantía de la absorción puedan ser caracterizadas adecuadamente".


#### CRITERIOS DE EVALUACION - ACEPTACIÓN

La norma chilena de bioequivalencia establece en su numeral 6.9 que: "En el caso de algunos fármacos que presenten una farmacocinética muy variable en el organismo podría aceptarse un rango de aceptación mayor, si esto es clínicamente apropiado"

"El cociente entre  $C_{máx}$  es una medida inherentemente más variable que el cociente entre las ABC" "Podría ser apropiado un rango de aceptación más amplio, pero éste debe ser justificado científicamente, tomando en cuenta consideraciones de seguridad y eficacia"

La extensión o ampliación del rango de aceptación está definida de acuerdo a la variabilidad intra-sujeto, aplicando la bioequivalencia promedio escalada a la referencia, de acuerdo a la siguiente ecuación:



	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA	Fecha de actualización: 01-04-2016
	NOTA TECNICA N° 5 <b>Version 2.0</b>	

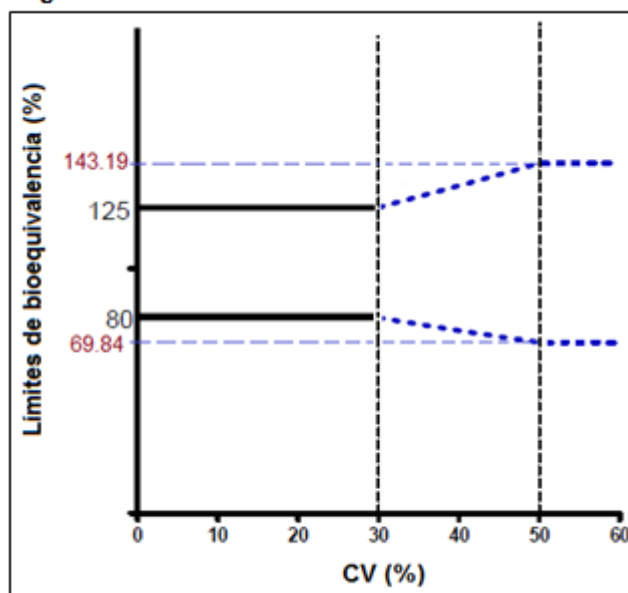
$$[Limite Inferior ; Limite Superior] = e^{\pm 0,760 * Swr}$$

En donde Swr corresponde a la desviación estándar o error intra- sujeto del parámetro farmacocinético logarítmicamente transformado del producto de referencia.

Los rangos de bioequivalencia podrán ser ampliados sólo cuando se demuestre que la variabilidad inherente a la droga, sea mayor a un 30% en el producto de referencia y cuando así se especifique prospectivamente en el protocolo. Así mismo el límite máximo de extensión, estará dado por una variabilidad intra- sujeto del 50%, lo que corresponde a un rango de aceptación de 69,84 – 143,19 %, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$CV (\%) = 100 * \sqrt{e^{(Swr)^2} - 1}$$


Figura 2



Basado en "Guidellne on the Investigation of bioequivalence, EMA 2010"

**De lo anterior se infiere que, para optar a ampliar los rangos de bioequivalencia, es necesaria la realización de un estudio replicado o semi replicado escalado a la referencia.**



	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA	Fecha de actualización: 01-04-2016
	NOTA TECNICA N° 5 <b>Version 2.0</b>	

### TAMAÑO DE MUESTRA

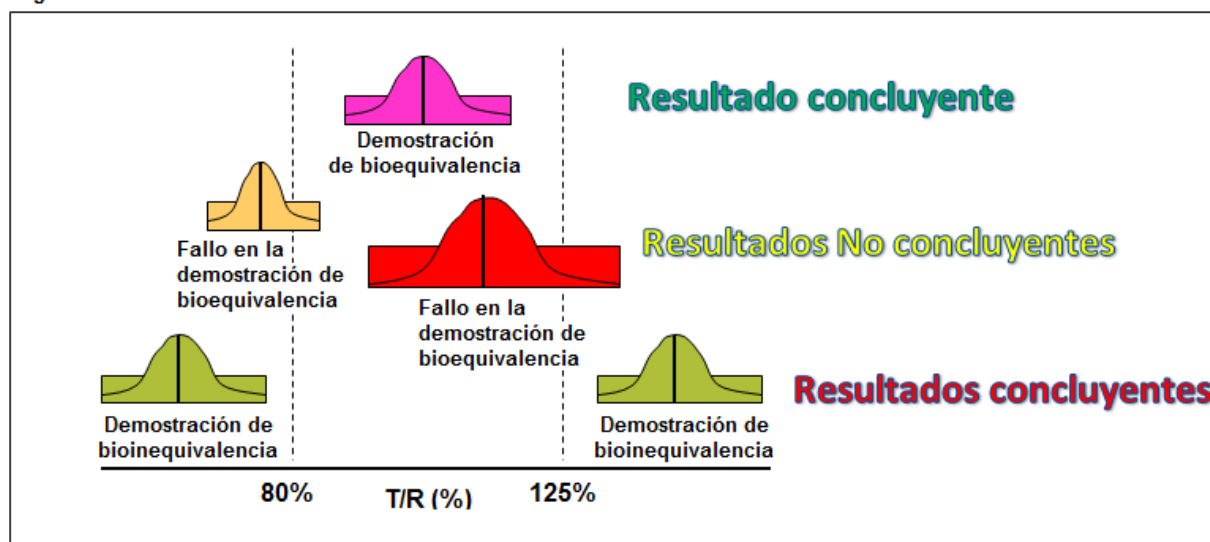
El número de voluntarios a incluir en el estudio de bioequivalencia debe estar basado en el coeficiente de variación intra- sujeto para el parámetro farmacocinético que presente mayor variabilidad.


La correcta estimación del número de voluntarios a reclutar para el estudio de bioequivalencia, permitirá obtener resultados con una potencia estadística mayor al 80 % y controlar de esta manera el error tipo II ( $\beta$ ) o error del productor. Dicho de otra manera, los resultados obtenidos en un estudio de bioequivalencia con un tamaño de muestra por debajo de lo recomendado, tendrán una mayor probabilidad de no poder declarar al producto como equivalente terapéutico cuando realmente si lo es.

En el caso en que los resultados no sean concluyentes en cuanto a dictaminar equivalencia terapéutica (figura 3), y la potencia del estudio sea menor a un 80%, se podrá diseñar una segunda etapa del estudio, en donde esta segunda etapa se considerará como un estudio independiente que deberá contar con la aprobación de un comité de ética independiente y en donde dicho estudio deberá ser llevado a cabo utilizando los mismos lotes del producto en estudio y de referencia.

El análisis estadístico - farmacocinético deberá contener a ambos grupos.

Figura 3



	<b>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA</b>	<b>Fecha de actualización: 01-04-2016</b>
	<b>NOTA TECNICA N° 5 Version 2.0</b>	

Cabe destacar que los estudios de bioequivalencia deben ser llevados a cabo con un mínimo de 12 voluntarios (Guía técnica G-BIOF 01, numeral 4.6), aun cuando se ha visto que en general la mayoría de los estudios de bioequivalencia emplean 24 o más voluntarios para alcanzar una potencia estadística adecuada. Algunos ejemplos de fármacos que se sabe poseen una alta variabilidad intra- individual en su parámetro C<sub>máx</sub> son atorvastatina, losartán potásico y carvedilol.

<b>CONTROL DE CAMBIOS</b>			
<b>DE</b>	<b>A</b>	<b>FECHA</b>	<b>CAMBIO EFECTUADO</b>
	Versión 1.0	27-01-14	Creación del documento
Versión 1.0	Versión 2.0	01-04-16	Eliminación de Micofenolato Mofetilo del listado de moléculas de estrecho margen terapéutico

