	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA	Fecha 04/mayo/20
	NOTA TECNICA N°13 Versión 1	

REITERA RESPECTO DE EXIGENCIA DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA- ALTERNATIVAS FARMACÉUTICAS ODT/MASTICABLES/ OTROS

1. Exigencia de bioequivalencia para las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata.

El Subdepartamento de Biofarmacia y Equivalencia Terapéutica, perteneciente al Departamento ANAMED, ha considerado necesario reiterar, mediante la presente nota técnica, aspectos relativos a la exigencia de bioequivalencia para ciertos productos sólidos de administración oral.


La exigencia de demostración de bioequivalencia aplica a todos aquellos productos sólidos orales de liberación inmediata, para los cuales el principio activo (p.a.) se encuentre en los listados de exigencia decretados por el Ministerio de Salud.

Si el producto se ha formulado pensando, por ejemplo, en facilitar la administración, pero no busca modificar la farmacocinética, entonces debe demostrar su eficacia y seguridad mediante estudios de bioequivalencia con el producto de referencia establecido por la autoridad, que ya cuenta con estudios propios de seguridad y eficacia. Este referente puede o no, encontrarse en la misma forma farmacéutica (comprimidos masticables, comprimidos dispersables, etc) en los listados publicados. Lo mismo ocurre con las distintas sales de los fármacos en exigencia: si estas alternativas no buscan modificar las propiedades fisicoquímicas, la disolución o la absorción del principio activo, el producto debe entonces demostrar la bioequivalencia con el referente establecido para ese p.a. La responsabilidad de conocer el producto farmacéutico y determinar si la biodisponibilidad se verá afectada por las características de este, es del titular del registro sanitario.

Por otra parte, si el producto fue desarrollado para obtener una ventaja farmacocinética o terapéutica con respecto al producto ya establecido como referente, deberá solicitar un registro por la vía ordinaria y presentar los correspondientes estudios clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de dicha propuesta, ya que un estudio de bioequivalencia convencional no servirá para esos fines. Si se desconoce el impacto de las diferencias de su producto (diferentes sales del p.a y/o formulación) sobre la biodisponibilidad/farmacocinética, lo recomendable es realizar una investigación en un estudio piloto.

Cabe recordar que la guía técnica G-BIOF 01 oficializada mediante decreto exento N° 17/2019, viene a actualizar y modificar la norma técnica 131 aprobada mediante decreto 27/2012. En esta guía se reconoce a las alternativas farmacéuticas como posibles equivalentes terapéuticos, siempre y cuando demuestren mediante estudios apropiados que tienen biodisponibilidad comparable (concentración máxima y área bajo la curva) con el producto de referencia.

En conclusión, las alternativas farmacéuticas como comprimidos masticables, bucodispersables, láminas bucales, u otros sólidos formulados para ser absorbidos a la vía

	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA	Fecha 04/mayo/20
	NOTA TECNICA N°13 Versión 1	

sistémica a través de la administración oral, o bien sales diferentes que no modifiquen la liberación del p.a., **no** están exentas de la demostración de equivalencia terapéutica.


2. Recomendaciones para el diseño y desarrollo de estudios de bioequivalencia para este tipo de productos:

2.1 Comprimidos bucodispersables.

Los comprimidos bucodispersables (en inglés *orodispersible tablet*, ODT) están formulados para dispersarse rápidamente en la boca. La administración y el tiempo de contacto en la cavidad oral luego de su aplicación pueden ser factores críticos en los casos en los que el principio activo se disuelve en la boca y puede ser absorbido a través de la mucosa bucal. Dependiendo de la formulación, también habrá absorción en el tracto gastrointestinal (TGI) luego de deglutir la forma farmacéutica. Si se puede demostrar que el principio activo no se absorbe en la cavidad oral, sino que debe ser ingerido para ser absorbido a lo largo del TGI, entonces el producto podría ser candidato a una bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), siempre y cuando la indicación de administración recomiende ingerir con agua y cumpla los requisitos de las bioexenciones por SCB. Si no se cumple lo anterior, entonces debe demostrar la bioequivalencia in vivo.

2.1.1 Posibles casos:

- a. Si el producto ODT es una extensión de otra formulación oral de liberación convencional, es decir, busca el mismo objetivo farmacocinético, pero mediante una modificación de la forma farmacéutica, y proviene de una solicitud de registro ordinario en caso de ser el primero registrado en el país:
 - En este caso se recomienda realizar un estudio de 3 periodos para poder evaluar la administración del producto ODT con y sin ingesta de líquidos. No obstante, si se demuestra bioequivalencia entre el referente con agua y el producto prueba sin agua en un diseño de dos periodos, se puede asumir la bioequivalencia del producto de prueba con ingesta de agua.
- b. Si el producto ODT proviene de una solicitud de registro simplificado, es decir, es un producto de denominación genérica o de marca de un producto ODT de referencia, aplican las siguientes recomendaciones para el diseño del estudio:
 - En el caso de que el producto de referencia indique que se puede ingerir con o sin agua, la bioequivalencia debe ser demostrada sin agua, ya que esta condición se asemeja al uso destinado de la formulación. Esto es de particular importancia si el principio activo es susceptible de disolverse y absorberse parcialmente en la cavidad bucal. Si se demuestra bioequivalencia cuando se ingiere sin agua, se puede asumir que habrá bioequivalencia si el producto es administrado con agua.

	<p>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA</p>	<p>Fecha 04/mayo/20</p>
	<p>NOTA TECNICA N°13 Versión 1</p>	

- En el caso de que el producto de referencia indique que se administra solo de una manera (por ejemplo, solo con agua) se deberá demostrar bioequivalencia en dicha condición.
- En el caso de que el producto de referencia indique que se administra solo de una manera (por ejemplo, solo con agua) y el producto de prueba se administra adicionalmente de otra forma (por ejemplo, sin agua), deberán compararse ambos métodos con la forma de administración convencional (3 tratamientos, 3 periodos, diseño de 6 secuencias). En los estudios de bioequivalencia para productos ODT en donde se evalúe la administración sin agua, se recomienda que en el estudio se humedezca la cavidad bucal ingiriendo 20 mL de agua directamente antes de colocar el producto sobre la lengua. Se recomienda no permitir la ingesta de agua por lo menos hasta 1 hora después de la administración del medicamento.
- Otros diseños pueden ser aceptables siempre y cuando cuenten con fundamento técnico adecuado, estos serán evaluados caso a caso.

2.2. Comprimidos masticables


Para el caso de comprimidos masticables, si el folleto indica que el comprimido debe ser masticado antes de tragar, el estudio de bioequivalencia debe realizarse de dicha forma. Si se indica que el producto puede ser tanto masticado como deglutido inalterado, en los estudios de bioequivalencia el producto deberá ingerirse de esta última forma con 240 mL de agua. Se debe añadir que en los estudios de disolución *in vitro* se deberá estudiar los comprimidos masticables intactos y enteros.

Cabe recalcar que los comprimidos masticables (intactos) deben someterse a la prueba de disolución, como una prueba de desempeño del producto, debido a que podrían ser tragados por un paciente sin haberlos masticado apropiadamente. En general, las condiciones de la prueba de disolución para comprimidos masticables deben ser las mismas que para los comprimidos no masticables del mismo p.a.

Se recomienda registrar la información general respecto a la experiencia sensorial del sujeto (aceptación del sabor, sensación durante y después de la permanencia del medicamento en la boca) y facilidad de deglución, para los casos en los que el comprimido masticable no haya sido bien masticado.

2.3 Otro tipo de productos

Para láminas bucodispersables, comprimidos o láminas bucales, entre otros deben ser abordados de manera similar a los productos ODT y masticables. Los estudios de bioequivalencia deben ejecutarse de acuerdo al uso y administración aprobados para el producto.

	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA	Fecha 04/mayo/20
	NOTA TECNICA N°13 Versión 1	

Referencias:

- *Decreto supremo n°3/10, que "Aprueba Reglamento Del Sistema Nacional De Control De Los Productos Farmacéuticos De Uso Humano".*
- *Decreto exento n° 27/12, que "Aprueba Norma Técnica N° 131 Nominada "Norma Que Define Los Criterios Destinados a Establecer la Equivalencia Terapéutica En Productos Farmacéuticos en Chile" y sus correspondientes modificaciones.*
- *Decreto exento n° 17/19, que "Modifica decreto N°27 exento que aprobó la "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile", que incorpora a sus anexos la Guía técnica G-Biof 01 -Guía para la realización de estudios de biodisponibilidad comparativa en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica".*
- *European Medicines Agency (EMA). Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal. 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting_en.pdf*