	<p>AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS SECCIÓN DE BIOFARMACIA</p>	<p>Fecha de actualización: 13-06-2022</p>
	<p>NOTA TECNICA N° 5 Version 4.0</p>	

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. Colchicina
7. Digoxina
8. Fenitoína



	<p style="text-align: center;">AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS SECCIÓN DE BIOFARMACIA</p>	<p style="text-align: center;">Fecha de actualización: 13-06-2022</p>
<p style="text-align: center;">NOTA TECNICA N° 5 Version 4.0</p>		

9. Levotiroxina*

10. Quinina
11. Tacrolimús
12. Teofilina
13. Warfarina
14. Flecainida
15. Metildigoxina
16. Sirolimús
17. Everolimús

* Ver anexo

Se podrán considerar otros fármacos de estrecho margen terapéutico, que no estén presentes en este listado, cuando este instituto tenga pleno convencimiento y evidencia de aquello.

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.

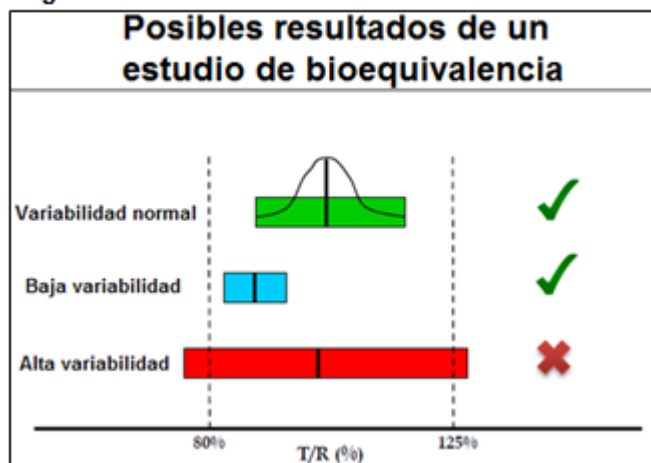


Así, en ciertos casos existe una alta probabilidad de que los parámetros de bioequivalencia difieran aun cuando un mismo individuo reciba en más de una ocasión un mismo medicamento que contenga un fármaco de alta variabilidad.

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).

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:


Figura1



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"

	<p style="text-align: center;"> AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS SECCIÓN DE BIOFARMACIA </p>	<p style="text-align: center;"> Fecha de actualización: 13-06-2022 </p>
<p style="text-align: center;"> NOTA TECNICA N° 5 Version 4.0 </p>		

“El cuociente entre C_{máx} es una medida inherentemente más variable que el cuociente 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:

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

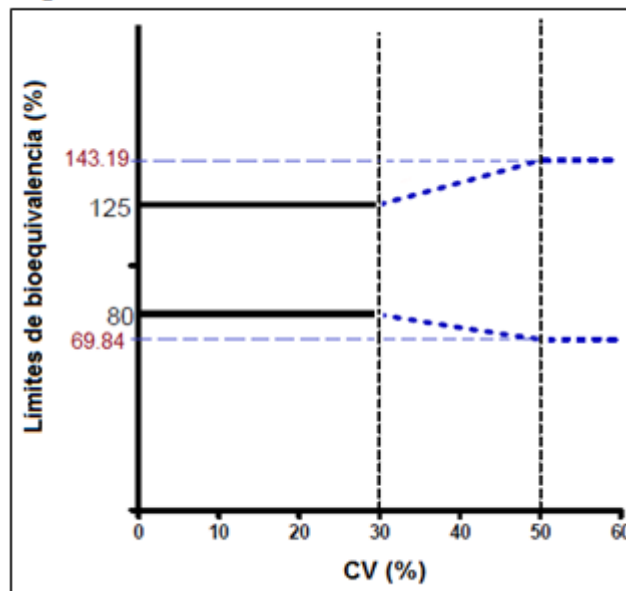
En donde Swr corresponde a la desviación estándar o error intra- sujeto del parámetro farmacocinético logarítmicamente transformado del producto de referencia.

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 "Guideline 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.

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.

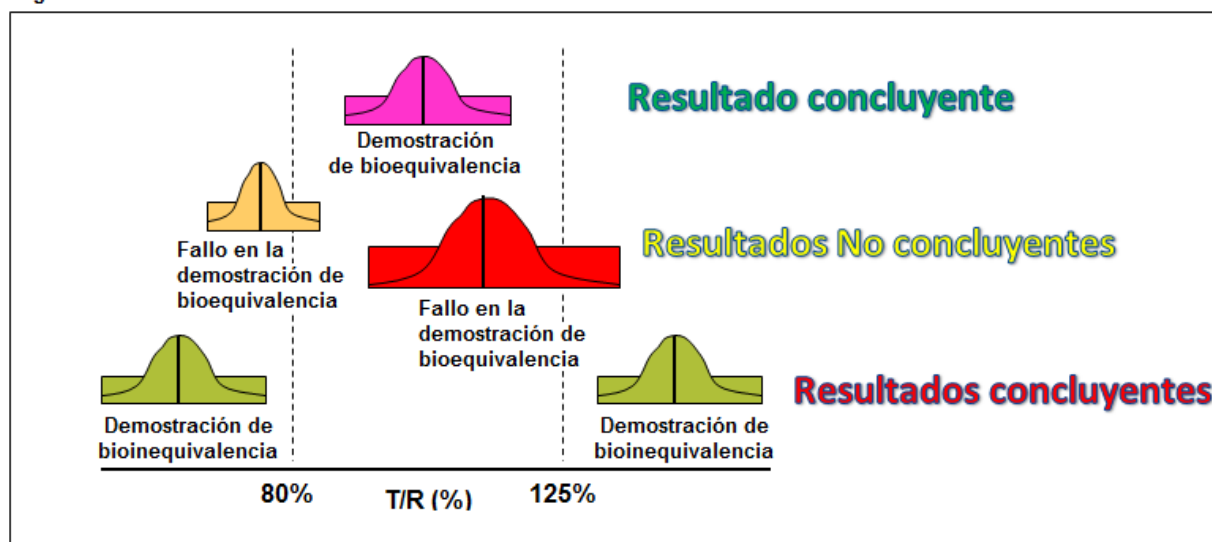
La correcta estimación del número de voluntarios a reclutar para el estudio de bioequivalencia, permitirá obtener resultados con una potencia estadística mayor al 80 % y controlar de esta manera el error tipo II (β) o error del productor. Dicho de otra manera, los resultados obtenidos en un estudio de 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




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 $C_{máx}$ son atorvastatina, losartán potásico y carvedilol.

	<p style="text-align: center;">AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS SECCIÓN DE BIOFARMACIA</p>	<p style="text-align: right;">Fecha de actualización: 13-06-2022</p>
	<p>NOTA TECNICA N° 5 Version 4.0</p>	

CONTROL DE CAMBIOS			
DE	A	FECHA	CAMBIO EFECTUADO
	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
Versión 2.0	Versión 3.0	19-02-18	Corrección de fórmula CV% eliminación de levotiroxina e incorporación de Colchicina a listado de drogas de estrecho margen terapéutico.
Versión 3.0	Versión 4.0	13-06-22	<p>Se incluyen en el listado de fármacos de estrecho margen :</p> <ol style="list-style-type: none"> 14. Flecaínida 15. Metildigoxina 16. Sirolimús 17. Everolimús <p>Se incluye frase: Se podrán considerar otros fármacos de estrecho margen terapéutico, que no estén presentes en este listado, cuando este instituto tenga pleno convencimiento y evidencia de aquello.</p>



	<p style="text-align: center;"> AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS SECCIÓN DE BIOFARMACIA </p>	<p style="text-align: center;"> Fecha de actualización: 13-06-2022 </p>
<p style="text-align: center;"> NOTA TECNICA N° 5 Version 4.0 </p>		

Anexo Levotiroxina

Levotiroxina está indicada para terapia de reemplazo o sustitución de la función tiroidea ausente o deprimida.

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel vital en la regulación de procesos metabólicos y de crecimiento – desarrollo.

En el organismo levotiroxina (T4) posee un efecto idéntico a la hormona natural. El organismo no es capaz de distinguir entre levotiroxina endógena y exógena. Dado lo anterior y para distinguir las reales diferencias entre formulaciones, las recomendaciones al realizar un estudio de bioequivalencia es administrar una dosis supraterapéutica, así como la toma de muestras previas a la administración con el objetivo de determinar niveles basales de levotiroxina endógena

Levotiroxina es considerado por la agencia de medicamentos estadounidense (FDA) como un fármaco de estrecho margen terapéutico, de acuerdo a lo establecido en su documento SUPAC-IR del año 1995 y documento guía de desarrollo de productos genéricos del año 2014, documentos que sirvieron de insumo para levantar la presente nota técnica.

Entre las explicaciones de la FDA se señala que:


- Concentraciones subterapéuticas resultan en un tratamiento inadecuado.
- El rango entre las concentraciones terapéuticas y tóxicas es estrecho.
- Levotiroxina requiere una titulación individual para lograr un equilibrio entre maximiza eficacia y mínima toxicidad.

La FDA, y a diferencia de las recomendaciones de la OMS y lo establecido en otros países (comunidad europea, Brasil, México, entre otros), ha establecido que los rangos de aceptación para los estudios de bioequivalencia en drogas de estrecho margen terapéutico se mantengan en 80-125% sin ser estrechados.

El año 2013 la MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido) emite un documento llamado "Levothyroxine Tablet Products: Review of Clinical & Quality Considerations" en donde se lleva a discusión que levotiroxina pueda ser catalogada como una droga de estrecho margen terapéutico, dadas las siguientes características.

- Tal y como lo recomienda FDA y otras agencias, los estudios de bioequivalencia con levotiroxina deben ser ejecutados con una dosis supraterapéutica (dosis única de 600 mcg) y en donde los voluntarios toleran de manera adecuada esa cantidad.
- Levotiroxina ha sido administrada una vez por semana (generalmente un múltiplo de la dosis diaria del paciente). Este régimen ha sido bien tolerado.
- Se ha demostrado que ha dosis óptima y constante de comprimidos de levotiroxina, pequeños cambios en las concentraciones de esta (endógena y exógena), conlleven a la pérdida de control de su enfermedad tiroidea, por lo que su monitoreo es del todo necesario.



	AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS SECCIÓN DE BIOFARMACIA	Fecha de actualización: 13-06-2022
	NOTA TECNICA N° 5 Version 4.0	

Por otro lado el año 2017 COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México) emitió el año 2017 el documento "CAS/1/OR/4847/2017, Guía para establecer la intercambiabilidad de medicamentos sólidos orales que contengan como fármaco levotiroxina sódica", en donde se establece que los rangos de aceptación para los estudios de bioequivalencia en este tipo de drogas se mantenga en 80-125%, indicando que levotiroxina no debe ser evaluada como una droga de estrecho margen terapéutico.

Bajo los antecedentes anteriormente mencionados la sección de biofarmacia se ha formado la convicción de que levotiroxina, por sus características no debe ser evaluado como una droga de estrecho margen terapéutico.

