



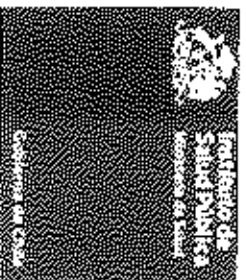
Guía Técnica G-BIOF 06

Lineamientos para la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica en medicamentos administrados por vía inhalatoria

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019



ÍNDICE

1	Introducción	4
2	Alcance	4
3	Marco legal	5
4	Dispositivos Inhalatorios	5
4.1	Inhaladores presurizados de dosis medidas	6
4.1.1	Inhaladores de dosis medidas que no son operados por la respiración	6
4.1.2	Inhaladores de dosis medidas operados por la respiración	6
4.1.3	Espaciadores y cámaras de retención.	7
4.2	Inhaladores de dosis medidas no presurizados	8
4.3	Soluciones y suspensiones para nebulización.	8
4.4	Inhaladores de polvo seco	10
5	Investigación de varias potencias	11
6	Nuevos propelentes y excipientes	11
7	Exigencias para demostración de equivalencia	11
7.1	Consideraciones generales para la conducción del estudio de equivalencia	12
7.2	Criterios de equivalencia del dispositivo	13
7.3	Criterios de equivalencia del producto	14
7.4	Criterios de equivalencia en el funcionamiento in vitro.	14
7.4.1	Inhaladores de dosis medida	14
7.4.2	Dispositivos con polvo para inhalación	15
8	Desarrollo de equivalencia in vivo	15
8.1	Deposición pulmonar	15
8.1.1	Estudios Farmacocinéticos	16
8.1.2	Estudios de imagen	17
8.2	Estudios farmacodinámicos	18
8.2.1	Consideraciones generales	18
8.2.2	Requisitos para estudios clínicos en pacientes con asma	19



9	Categorías terapéuticas: consideraciones específicas en la investigación de la equivalencia terapéutica	22
9.1	Broncodilatadores	22
9.1.1	SABAs y LABAs	22
9.1.2	Anticolinérgicos	23
9.2	Glucocorticosteroides	24
10	Productos combinados	29
11	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	30
12	Niños y adolescentes	30
12.1	Criterios de eximición de estudios clínicos en niños	31
12.2	Adolescentes	33
13	Seguridad de los nuevos excipientes	33
14	Referencias	34



1 Introducción

En la actualidad la vía inhalatoria es la forma de tratamiento preferible y la más utilizada para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En ambos casos, el uso de agentes antiinflamatorios y broncodilatadores está indicado. Esta vía contempla la administración del fármaco dirigido al sitio de acción, de tal modo que se puedan obtener los mayores efectos benéficos con la menor incidencia de eventos adversos. Debido a la gran complejidad de estos medicamentos en cuyo desempeño no solo interviene la formulación del producto farmacéutico, sino también el dispositivo de administración, es necesario considerar la totalidad de los componentes a la hora de evaluar la intercambiabilidad.

2 Alcance

La presente guía está dirigida para la demostración de equivalencia terapéutica en medicamentos administrados por vía inhalatoria.

Esta guía aborda los aspectos que dependen del rendimiento del dispositivo del que se obtiene el principio activo, obtenido mediante pruebas *in vitro* y controles de su desempeño, pero no procura proporcionar detalles de cada prueba en específico, por lo que deberá ser complementada con otros documentos disponibles en la literatura científica (guías técnicas del Instituto de Salud Pública de Chile, farmacopeas, monografías, guías clínicas de agencias de alta vigilancia sanitaria o documentos de consenso de sociedades o expertos).

También incluye pautas para la evaluación del rendimiento clínico, a fin de evaluar la eficacia y seguridad de estos productos.

Los productos administrados por vía inhalatoria que se incluyen en el alcance de esta guía son:

- Inhaladores de dosis medida presurizados PMDI
- Inhaladores de dosis medida operados por la respiración
- Inhaladores de dosis medida presurizados con espaciadores o cámaras de retención
- Inhaladores de dosis medidas no presurizados



- Soluciones y suspensiones para nebulización
- Inhaladores de polvo seco (DPI) que utilizan un reservorio o una dosis pre-dispensada (multidosis o monodosis)

3 Marco legal

- **Decreto con Fuerza de Ley N° 725/1967 – MINSAL**

Aprueba el Código Sanitario.

- **Decreto supremo N° 3/2010 – MINSAL**

Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano.

- **Decreto Exento N°27/2012 - MINSAL**

Aprueba norma técnica n° 131 nominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile"

- **Decreto Exento N°543/12 - MINSAL**

Aprueba norma técnica N° 0139 de Buenas Prácticas de Laboratorio.

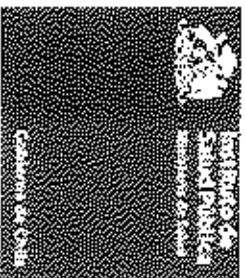
- **Resolución 460/15 - ISP**

Aprueba guía de Buenas Prácticas clínicas elaborada por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública.

- **Otras disposiciones legales vigentes y técnicas que puedan aplicar.**

4 Dispositivos Inhalatorios

Los dispositivos inhalatorios, generadores de aerosol, presentan diferentes características, como la deposición pulmonar dependiente del flujo inspiratorio del paciente, la manipulación de estos dispositivos y la formulación del preparado. Por lo tanto, algunas consideraciones generales relativas a los requisitos para la caracterización in vitro y documentación clínica en relación con estos dispositivos se presentan a continuación.



4.1 Inhaladores presurizados de dosis medidas

4.1.1 Inhaladores de dosis medidas que no son operados por la respiración

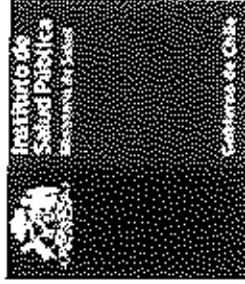
Los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) contienen diferentes propulsores y otros excipientes, utilizan diferentes sistemas de administración, los cuales pueden resultar en diferentes resultados clínicos. El pMDI estándar requiere la coordinación de la actuación del dispositivo con la inspiración. Cuando un pMDI es utilizado por un niño es necesario el uso de espaciadores, que reducen la necesidad de dicha coordinación. Estos productos deben tener datos apropiados para apoyar el uso de un espaciador, los cuales se deben ser presentados en los antecedentes para evaluación.

4.1.2 Inhaladores de dosis medidas operados por la respiración

Un peak mínimo de flujo inspiratorio (PIF) se requiere para activar un inhalador operado por la respiración (BOI), por lo que si el paciente no puede lograr este PIF mínimo, el uso de este tipo de inhaladores no tendrá éxito. Por lo tanto, el programa clínico debe incluir datos relevantes con respecto al PIF requerido para desencadenar el BOI (estos datos pueden generarse usando un dispositivo placebo) y una discusión de los grupos de pacientes que normalmente podrían producir un PIF suficiente para activar el dispositivo y aquellos grupos de pacientes que pueden tener problemas (por ejemplo, pacientes con obstrucción grave del flujo de aire, pacientes que sufren un ataque agudo de asma, niños pequeños, etc.).

La población de pacientes debe investigarse adecuadamente y, con posterioridad, definirse claramente para que el profesional que lo receta.

Algunos inhaladores tienen dos métodos de accionamiento, aquellos operados manualmente y los operados por respiración. Los pacientes que usan estos inhaladores necesitan explicaciones en el folleto de información al profesional y al paciente acerca de cómo reconocer una inhalación inadecuada operada manualmente o por respiración y sobre cuándo es posible que se deba cambiar de un método de actuación a otro. Los dos modos de acción deben compararse utilizando los parámetros que se describen a continuación.



4.1.3 Espaciadores y cámaras de retención.

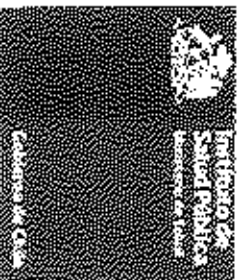
Los espaciadores efectivos facilitan la inhalación a través de un pMDI no operado por respiración (estándar) y disminuyen la cantidad de medicamento depositado en la boca y la faringe, el que luego se traga. El uso de un espaciador es recomendado para todos los pacientes, pero particularmente para aquellos que encuentran difícil la coordinación de la actuación del pMDI con la inspiración de la respiración (por ejemplo, niños y ancianos) y para los pacientes tratados con glucocorticosteroides inhalados.

Los espaciadores suelen aumentar la deposición pulmonar, por lo que no se puede asumir que la distribución y respuesta a una sustancia activa sean equivalentes si se usa un espaciador diferente o si se utiliza un pMDI diferente con el mismo espaciador. El desarrollo de un pMDI siempre debe incluir la prueba de al menos un espaciador denominado específico para su uso con el pMDI particular que contiene una sustancia activa particular. Este espaciador debe ser apropiado para la población de pacientes prevista.

El comportamiento del espaciador dependerá del volumen y del material de la cámara de retención, de las propiedades electrostáticas de la superficie interna de la cámara y de la forma en que se utiliza el dispositivo. Por lo tanto, las pruebas in vitro deben llevarse a cabo preparando el espaciador y configurando el aparato de una manera clínicamente relevante que pueda influir en el rendimiento del producto, como por ejemplo, incluyendo un retraso de tiempo entre la activación y la inhalación para simular la respiración corriente. Es importante que el lavado y la preparación del espaciador antes y durante el uso se realicen siguiendo las instrucciones del fabricante del espaciador.

Si el producto se va a administrar con y sin un espaciador, el uso del producto solo y el uso del producto con un espaciador deben estar respaldados por datos apropiados in vitro o in vitro y clínicos.

Si no hay recomendaciones específicas para el uso de un espaciador específico en el folleto de información al profesional y al paciente, para el producto de referencia, el producto de prueba usado con y sin un espaciador, debe compararse con el producto de referencia usado sin un espaciador. Si un espaciador específico se menciona en el folleto de información para el producto de referencia, el producto de referencia debe usarse de acuerdo con el espaciador específico como se indica.



Si el espaciador se va a reemplazar posteriormente por un espaciador alternativo se deben presentar los datos apropiados in vitro o in vitro y clínicos. Si la determinación comparativa in vitro utilizando un método validado no muestra equivalencia, se requerirá el desarrollo clínico. El desarrollo clínico debe incluir una evaluación de la seguridad sistémica a través de la investigación de equivalencia basada en datos farmacocinéticos o datos farmacodinámicos. La dosis más alta recomendada debe administrarse cuando se evalúa la seguridad mediante la equivalencia farmacodinámica.

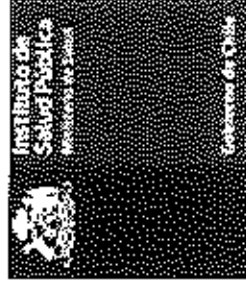
Si se va a usar un pMDI no operado por respiración (estándar) en niños, debe desarrollarse para ser utilizado junto con un espaciador específico, el que debe ser mencionado en el folleto y eventualmente también en la etiqueta del producto.

4.2 Inhaladores de dosis medidas no presurizados

Los inhaladores de dosis medida no presurizados son dispositivos portátiles, de administración de inhalación de reservorio activados por bomba que contienen una solución acuosa, suspensión o emulsión, que administra una dosis en una o más actuaciones. En los inhaladores de dosis medida no presurizados la velocidad de la pluma disminuye y, por lo tanto, la maniobra de inhalación lleva más tiempo que la de los pMDI (sin usar un espaciador) y los inhaladores de polvo. Para administrar una cantidad suficiente de sustancia activa el paciente debe inhalar un volumen específico del aerosol. En todos los pacientes, pero especialmente en aquellos con una capacidad de inhalación limitada (niños, por ejemplo), se debe demostrar que el volumen requerido para producir el efecto clínico deseado no excede la capacidad de inhalación del paciente.

4.3 Soluciones y suspensiones para nebulización.

En circunstancias específicas (por ejemplo, bebés y niños pequeños, el paciente gravemente enfermo, los ancianos, los discapacitados), la inhalación de medicamentos a través de un sistema de nebulización es una opción de tratamiento para los pacientes con asma y EPOC. Actualmente están disponibles los tipos de sistemas de nebulización de malla, ultrasonidos y de malla vibrante. En general, los sistemas de nebulización se venden por separado de las soluciones y suspensiones que contienen sustancias activas para la nebulización y, por lo tanto, estas formulaciones a menudo se inhalan a través de un sistema de nebulización disponible en

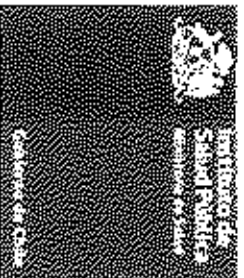


lugar del sistema de nebulización utilizado durante el desarrollo del medicamento para la nebulización.

Actualmente las diferencias en los aerosoles entregados entre los sistemas nebulizadores disponibles son significativas, por consiguiente, un medicamento formulado para la nebulización debe caracterizarse utilizando un sistema de nebulización específico y estandarizado. Deben considerarse sistemas representativos de nebulización para sistemas por chorro, ultrasónicos y de malla vibrante. El sistema utilizado debe describirse en el protocolo en términos de:

- Tipo de nebulizador
- Elección de la conducción de gas
- Conducción de la presión de gas
- Conducción del caudal de gas
- Volumen de llenado nebulizador
- Tiempo de nebulización
- Volumen de soluto residual
- Accesorios

Él o los sistemas de nebulización estudiados en el programa de desarrollo deben describirse en el folleto. Se deben incluir advertencias en los textos informativos para indicar que no hay información disponible con respecto a la inhalación pulmonar y los patrones de deposición en los sistemas de nebulizadores que no se hayan estudiado en el programa de desarrollo. El uso de un sistema nebulizador alternativo no probado puede alterar la deposición pulmonar de la sustancia activa, lo que a su vez puede alterar la eficacia y la seguridad del producto, y puede ser necesario ajustar la dosis. Si un producto de prueba se ha evaluado con una variedad de sistemas de nebulización debe indicarse claramente si alguno de estos sistemas afecta el rendimiento de forma adversa en comparación con aquel observado al administrar con otros sistemas de nebulización de la gama estudiada.



Cuando las soluciones para la nebulización tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa que el producto de referencia, los estudios clínicos pueden ser eximidos por estudios in vitro.

En el caso de las suspensiones para nebulización, la equivalencia terapéutica debe demostrarse mediante estudios in vivo, a menos que se proporcione una justificación para el uso de otros tipos de estudios para demostrar la equivalencia.

4.4 Inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco (DPIs), presurizados y no presurizados, a menudo muestran una alta dependencia del flujo en sus características de deposición. Por lo tanto, se debe presentar la caracterización de la dependencia de la tasa de flujo en las poblaciones de pacientes en las que se utilizará el DPI.

El expediente presentado debe incluir suficientes datos in vitro, de modo que puedan describirse las características de deposición de flujo de los productos dentro del rango de caídas de presión / límites de flujo clínicamente relevantes.

Para la comparación de un DPI propuesto con una alta dependencia del caudal (el rendimiento del producto depende en gran medida del caudal durante el uso) con un producto de referencia con una baja dependencia de aquel (el rendimiento del producto no se ve afectado en gran medida por el caudal durante el uso) la autorización de comercialización sólo puede otorgarse para el uso en las poblaciones de pacientes estudiadas. La extrapolación a poblaciones de pacientes que no sean las estudiadas no es apropiada y las autorizaciones de comercialización se restringirán en ese sentido. Para todos los DPI, la población de pacientes en la que se puede usar el inhalador (es decir, los pacientes que pueden generar un PIF suficiente para usar el producto) debe definirse cuidadosamente.

El uso de un DPI dependiente de alta velocidad de flujo como producto de referencia puede plantear problemas con respecto a las conclusiones que se pueden extraer con respecto a la equivalencia terapéutica, a menos que las características de deposición y las velocidades de flujo inspiratorias estén estandarizadas. Por lo tanto, la equivalencia debe evaluarse en un rango de capacidades inspiratorias (caídas de presión/caudales) que representen la



población de pacientes cubierta por la autorización para el producto de referencia.

5 Investigación de varias potencias

La linealidad de la dosis debe investigarse *in vitro* tanto para la prueba como para el producto de referencia en todas las potencias propuestas. Si esta se demuestra al analizar diferentes potencias de una sustancia activa, sería suficiente establecer la equivalencia terapéutica con solo una de ellas. Si se demuestra la linealidad a través de todas las potencias propuestas del producto de prueba, pero no con el producto de referencia, los dos productos no pueden considerarse terapéuticamente equivalentes. Por lo tanto, el producto de prueba debe ser modificado de manera que coincida con el producto de referencia en términos de linealidad.

Si se desarrolla una potencia adicional de un producto, se debe demostrar un balance aceptable de riesgo/beneficio para el producto.

6 Nuevos propelentes y excipientes

Cuando se introduce un nuevo propulsor, excipiente o mezcla de excipientes, se debe estudiar el posible impacto en la eficacia y seguridad clínica. Se debe evaluar la tolerabilidad local y buscar evidencia de irritabilidad bronquial aumentada o broncoespasmo paradójico. Puede ser necesario evaluar cualquier efecto que el nuevo propelente o excipiente pueda tener en el aclaramiento mucociliar.

7 Exigencias para demostración de equivalencia

La demostración de equivalencia en ciertos casos puede ser a través de datos comparativos *in vitro*, obtenidos con un método aceptado (por ejemplo, impactador de cascada), y puede considerarse aceptable si el producto cumple con los siguientes criterios (en comparación con el producto de referencia):

El producto contiene la misma sustancia activa (misma sal, éster, solvato o hidrato, etc

La forma de dosificación farmacéutica es idéntico (por ejemplo, pMDI, MDI no presurizado, DPI, etc

La sustancia activa está en el estado sólido (polvo, suspensión); las diferencias en la estructura cristalina y / o forma polimórfica no deben influir en las características de disolución, el rendimiento del producto o el comportamiento de las partículas de aerosol.

Cualquier diferencia cuantitativas y/o cualitativa en excipientes no deben influir en el rendimiento del producto (por ejemplo, uniformidad de dosis dispensada, dinámica de la pluma y su geometría) y ser susceptible de afectar el comportamiento de inhalación del paciente (por ejemplo, distribución de tamaño de partícula que afecta la sensación a la boca / garganta o el efecto "colé feon").

Cualquier diferencia cualitativa y / o cuantitativa en excipientes no deben cambiar el perfil de seguridad del producto.

El volumen inhalado a través del dispositivo para permitir que una cantidad suficiente de la sustancia activa en los pulmones debe ser similar (dentro de +/- 15%).

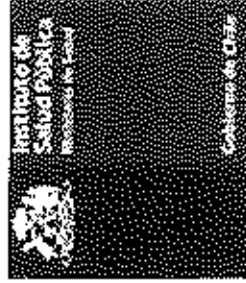
La manipulación de los dispositivos de inhalación para el producto de prueba y el de referencia con el fin de liberar la cantidad requerida de la sustancia activa, deben ser similares.

El dispositivo de inhalación tiene la misma resistencia al flujo del aire (dentro de +/- 15%).

La dosis entregada debe ser similar (dentro de +/- 15%).

7.1 Consideraciones generales para la conducción del estudio de equivalencia

- ✓ Los medicamentos de prueba y de referencia deben contar con un certificado de análisis en el que se señalen las pruebas de control de calidad que se les realizaron.
- ✓ Las pruebas de control de calidad tanto para los medicamentos de prueba y de referencia, deben realizarse siguiendo los métodos descritos en farmacopeas reconocidas internacionalmente, empleando métodos validados.



7.2 Criterios de equivalencia del dispositivo

El dispositivo del producto de prueba debe tener el mismo principio de funcionamiento del producto de referencia, es decir, que las condiciones de uso sean semejantes.

La comparación que se debe realizar entre los dispositivos es la siguiente:

- a) Tamaño externo del dispositivo
- b) Apariencia externa
- c) Forma de operación
 - i. Por ejemplo en el caso de MDI:
 - Accionado con la aspiración o no.
 - ii. Por ejemplo en el caso de DPI:
 - Multidosis o unidosis.
 - Necesidad o no de precargado.
- d) Número de dosis
- e) Sistema de recuento de dosis
 - i. Contador de dosis (numérico o visual).
 - ii. Bloqueo final
- f) Otros: (por ejemplo, requerimientos de limpieza)

Se debe presentar la documentación que sustente lo anteriormente expuesto, incluyendo gráficos de geometría interior del dispositivo. Un aspecto importante a tomar en cuenta es que las condiciones de uso de los productos deberán ser semejantes para que se puedan considerar intercambiables, como por ejemplo, un producto unidosis no es intercambiable a uno multidosis. Toda la información generada de esta comparación se debe incluir en los antecedentes del estudio de equivalencia realizado.



7.3 Criterios de equivalencia del producto

El medicamento de prueba deberá ser equivalente al de referencia, con base a la forma farmacéutica y principio/s activo/s.

Además de las características descritas anteriormente, se deben presentar los resultados de calidad del producto según lo descrito en farmacopeas internacionales u otras guías técnicas de agencias de alta vigilancia sanitaria reconocidas por el Instituto de Salud Pública de Chile. Esta información se deberá incluir en el informe final del estudio de equivalencia.

En ningún caso se considerarán similares entre sí una formulación en suspensión o solución (MDI) y una formulación en polvo seco (DPI).

7.4 Criterios de equivalencia en el funcionamiento in vitro.

Las pruebas mínimas que se deberán presentar en el estudio de equivalencia para el producto de prueba y el producto de referencia son las siguientes:

Las pruebas de control de calidad podrán realizarse en cualquiera de los aparatos reconocidos por farmacopeas internacionales.

7.4.1 Inhaladores de dosis medida

- Uniformidad de la dosis liberada
 - a) A tres niveles del número de dosis: inicio, medio y final
 - b) Nivel de flujo inspiratorio: 30 L/min
 - c) Linealidad de la dosis, en las dosis propuestas para su uso
 - Distribución del tamaño de partícula de la masa aerodinámica
 - d) Deberán presentarse los datos individuales de cada etapa
 - e) Deberán justificarse las agrupaciones entre etapas
 - f) Las etapas correspondientes a la fracción respirable deben ser siempre comparadas
 - Patrón de rocío
 - Geometría de pluma



- Contenido por actuación (disparo)
- Carga y recarga

7.4.2 Dispositivos con polvo para inhalación

- Uniformidad de dosis (como se describió anteriormente)
- Distribución del tamaño de partícula aerodinámico, evaluado a tres niveles de flujo inspiratorio: 30, 60 y 90 L/min.

De los resultados obtenidos se debe indicar y justificar el máximo permitido en la diferencia in vitro y debe encontrarse en +/- 15%.

Para la evaluación de la eficacia y la seguridad del medicamento in vitro se debe proporcionar los datos del perfil completo de distribución de tamaño de partículas del aerosol generado por el producto en estudio y de referencia para las etapas que representan la masa de partículas finas, así como las etapas superiores del impactador de cascada.

La comparación debe realizarse por etapas en un impactador o grupo de etapas justificadas. Se esperan al menos 4 grupos de etapas. La justificación debe basarse en los sitios de deposición esperados en el pulmón. Se deben probar al menos tres lotes consecutivos del producto de prueba y tres lotes del producto de referencia.

Se deben calcular los intervalos de confianza del 90% para las diferencias observadas in vitro el que debe estar en el rango 80% - 125%, para cada etapa del impactador o grupo de etapas justificadas por el solicitante.

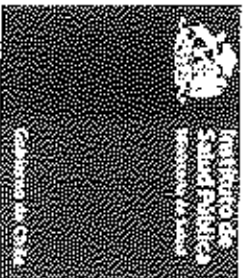
Si el producto no cumple con todos estos criterios farmacéuticos de equivalencia, se deben realizar estudios in vivo para verificar la equivalencia.

8 Desarrollo de equivalencia in vivo

8.1 Deposición pulmonar

La deposición pulmonar investiga la extensión y el patrón de deposición de una sustancia activa inhalada.

Si el producto en estudio no muestra una equivalencia con el producto de referencia basado en datos in vitro, una forma de demostrar una eficacia equivalente puede ser a través de una comparación de la deposición pulmonar.



Diferentes excipientes, dispositivos o características de desempeño del aerosol de productos de inhalación que contienen el mismo principio activo, pueden tener un impacto en la deposición pulmonar, lo que podría resultar en un impacto clínicamente relevante en la eficacia y la seguridad.

Los estudios de deposición pulmonar se diseñan como estudios doble ciego, cruzados y deben llevarse a cabo utilizando la dosis y potencia(s) clínicamente relevantes del producto (que pueden determinarse a partir de los datos *in vitro*). Estos estudios deben realizarse en la población de pacientes prevista.

La comparación de la deposición pulmonar puede ser investigada mediante la realización de estudios farmacocinéticos o de imagen.

8.1.1 Estudios Farmacocinéticos

Este tipo de estudios posee la capacidad de poder determinar la deposición pulmonar (eficacia) y seguridad sistémica del fármaco administrado.

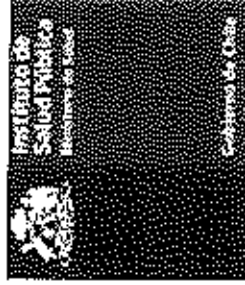
Los estudios farmacocinéticos son más fáciles de realizar, y aunque proporcionan datos indirectos del plasma o la orina, pueden demostrar relaciones de dosis-respuesta lineales más fácilmente, son más seguros al no utilizar radiación como es el caso de los estudios de imagen y, por ende, evitan el riesgo de alterar la formulación del producto.

Dentro de las limitaciones de los estudios farmacocinéticos es su incapacidad para diferenciar la distribución del fármaco dentro de las diferentes zonas del pulmón después de la inhalación y, en algunos casos, las concentraciones plasmáticas/urinarias no son medibles a dosis clínicas o están cerca del límite inferior de cuantificación, por lo que los resultados pueden ser altamente variables.

Se puede usar un estudio farmacocinético para determinar la deposición pulmonar, pero también se puede investigar la seguridad sistémica.

- **Eficacia**

Un estudio farmacocinético diseñado para evaluar la deposición pulmonar debe ser capaz de excluir la absorción del activo del tracto gastrointestinal (por ejemplo, mediante el uso de carbón vegetal que impide la absorción del fármaco a nivel estomacal). Para sustancias con absorción gastrointestinal despreciable el estudio farmacocinético para evaluar la



deposición pulmonar podría ser suficiente en la evaluación de la equivalencia terapéutica.

- **Seguridad**

En la investigación de la seguridad sistémica, la exposición sistémica total debe medirse en la población de pacientes prevista y, por lo tanto, el estudio debe incluir la medición de la cantidad del activo absorbido a través del pulmón y el tracto gastrointestinal, pudiendo comparar si el producto de prueba presenta un rango aceptable de exposición frente al producto de referencia.

Si se realizan estudios farmacocinéticos en niños para evaluar la seguridad sistémica, el principio activo debe medirse en plasma.

- **Análisis estadístico**

De acuerdo con los métodos estándar aceptados para la evaluación de bioequivalencia, se debe comparar la concentración máxima (C_{max}), el área bajo la curva (ABC) y el tiempo hasta la C_{max} (T_{max}).

La deposición pulmonar y la seguridad sistémica equivalente de dos productos inhalados pueden concluirse si el intervalo de confianza del 90% para cada parámetro farmacocinético se encuentra dentro del rango de aceptación de entre 80 y 125%.

Sin embargo, en algunas circunstancias, por ejemplo, para sustancias activas con un margen terapéutico estrecho, el IC del 90% puede requerir límites más estrictos al evaluar la seguridad sistémica. A la inversa, para productos con alta variabilidad puede ser aceptable si se cumplen ciertas condiciones, ampliar el rango de aceptación de C_{max} a 75 y 133%.

8.1.2 Estudios de imagen

La deposición pulmonar equivalente demostrada a través de estudios de imagen debe considerarse dato de apoyo cuando se utiliza en la evaluación de la equivalencia terapéutica con respecto a la eficacia. Si se demuestra una deposición pulmonar equivalente a través de estudios de imagen, esto debe ser seguido por estudios farmacocinéticos apropiados o estudios clínicos apropiados para evaluar la eficacia terapéutica. Si se utilizan estudios de imagen en lugar de estudios farmacocinéticos para evaluar la



eficacia terapéutica, los motivos por los cuales se utilizan los estudios deben estar plenamente justificados.

La cuantificación regional de la deposición pulmonar de dos productos se puede realizar midiendo la radioactividad en los diferentes segmentos del pulmón. Se pueden utilizar métodos gammagráficos bidimensionales (2D). Se debe medir el porcentaje de deposición pulmonar total del fármaco, así como la proporción depositada en la zona pulmonar central, intermedia y periférica, orofaringe, boquilla, actuador y filtro de exhalación.

La deposición pulmonar equivalente se puede concluir si el intervalo de confianza del 90% de la radiactividad en cada área está dentro del intervalo de 80-125%.

Debe garantizarse que el radio-marcado de los productos inhalados no tenga una influencia significativa sobre las características de deposición de los principios activos.

Los estudios de imagen en niños no son apropiados.

8.2 Estudios farmacodinámicos

8.2.1 Consideraciones generales

La equivalencia terapéutica demostrada mediante estudios clínicos apropiados utilizando diseños validados para efectuar la comparación del producto de prueba con el producto de referencia, es obligatoria cuando no se demuestra *in vitro* y no es convincente por estudios de deposición pulmonar y seguridad sistémica.

Se recomienda que el producto de prueba y el de referencia se inhalen de la misma forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, tanto la prueba como el producto de referencia deben administrarse a través de un pMDI o de un DPI) siempre que sea posible, al evaluar la equivalencia terapéutica.

Si el producto de referencia tiene una indicación autorizada que incluye tanto el asma como EPOC, es posible que solo se necesiten estudios de equivalencia terapéutica en una de las poblaciones de pacientes. Tales estudios son más fáciles de realizar en pacientes con asma. Sin embargo, si se demuestra la equivalencia terapéutica con el producto de referencia (con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad) en una indicación clínica, como asma, se deben proporcionar datos comparativos *in vitro* para demostrar que la prueba y el producto de referencia producen una



distribución de tamaño de partículas equivalentes, que incluya todas las indicaciones terapéuticas enumeradas para el producto de referencia.

8.2.2 Requisitos para estudios clínicos en pacientes con asma

Existen dos métodos farmacodinámicos aceptables para investigar la equivalencia con respecto a la eficacia de los fármacos inhalados:

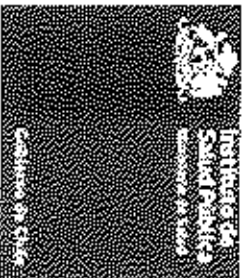
- Estudios de broncodilatación
- Estudios de broncoprotección

Se puede usar uno u otro o ambos de estos tipos de estudio para satisfacer los requisitos de la evaluación de la eficacia comparativa.

Independientemente del tipo de estudio, se debe llevar a cabo en pacientes con asma que demuestren reversibilidad de la función de las vías respiratorias. En adultos, la reversibilidad de la función de las vías respiratorias se evalúa mediante la medición del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) el cual debe presentar una mejora de $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml de VEF1 en 15 minutos después de la administración de un agonista $\beta 2$ -adrenérgico de acción corta (SABA). En niños de 6 años de edad y mayores, la reversibilidad de la función de las vías respiratorias se evalúa mediante la medición del FEV1 con una demostración de mejora de $\geq 12\%$ en el FEV1, 15 minutos después de la inhalación de un agonista adrenérgico $\beta 2$ de acción corta, y en niños de 5 y hasta 3 años, donde es factible la espirometría, VEF0.5 o VEF0.75 puede ser una mejor medida que VEF1, sin embargo, el diagnóstico de asma es un desafío en el grupo de edad más joven y puede que deba basarse en el juicio clínico, la evaluación de los síntomas y los hallazgos físicos. Todos los pacientes reclutados para un estudio deben poder demostrar una respuesta clínicamente relevante al tratamiento.

Se recomiendan dos enfoques para realizar la comparación de este tipo de estudios.

El primero mediante la comparación de la potencia relativa, definida como la relación entre la potencia del producto de prueba y la del producto de referencia, es una forma de resumir la relación entre las curvas dosis respuesta de los productos de prueba y referencia, y la segunda opción es la demostración de equivalencia para al menos dos niveles de dosis en el punto final farmacodinámico.



Para que cualquier enfoque sea aceptable, se requiere como requisito mínimo que estos sean sensibles.

Se recomienda que, a menos que se justifique lo contrario, se estudien más de una dosis de los productos de prueba y de referencia. Sin embargo, es esencial que se estudien las dosis en la parte empinada de la curva de dosis respuesta. Si se elige una dosis demasiado baja en la curva de dosis respuesta, demostrar la equivalencia entre dos productos no es convincente, ya que esta dosis podría ser sub-terapéutica. Igualmente, si se incluye una dosis en la parte superior de la curva, se pueden observar efectos similares para dosis mucho más altas que las estudiadas y, por lo tanto, demostrar la equivalencia a este nivel de dosis tampoco sería convincente.

La equivalencia con respecto a la seguridad se debe demostrar mediante la investigación de la equivalencia basada en datos farmacocinéticos, parámetros cardiovasculares, bioquímicos y fisiológicos relevantes, y el monitoreo de eventos adversos. La dosis más alta recomendada debe administrarse cuando se evalúa la seguridad mediante parámetros farmacodinámicos. Sin embargo, las evaluaciones de seguridad también deben incluirse en los estudios de eficacia, independientemente de la dosis que se esté estudiando.

Dos productos se considerarán equivalentes si se cumplen completamente los siguientes criterios:

- **Eficacia**

La comparación entre productos debe realizarse de dos maneras. Un enfoque es calcular la potencia relativa. Un segundo enfoque es comparar los resultados para el criterio de valoración clínica de los productos de prueba y de referencia en cada nivel de dosis estudiado.

Deben presentarse los resultados utilizando ambos enfoques. En ambos casos, los intervalos de confianza observados que comparan el producto de prueba y el de referencia deben estar dentro de los márgenes de equivalencia elegidos para proporcionar evidencia convincente de equivalencia. Para ambos enfoques, los márgenes de equivalencia elegidos deben ser pre-especificados y debidamente justificados. Los criterios de aceptación para la potencia relativa deben estar completamente dentro del 67-150%. Seguridad



Siempre que sea posible, la equivalencia se debe demostrar a través de un estudio de seguridad farmacocinético. De lo contrario, debe demostrarse la equivalencia con respecto a las variables de seguridad farmacodinámicas relevantes. No debe haber evidencia de que el producto de prueba sea peor que el producto de referencia con respecto a los cambios en los signos vitales, los parámetros bioquímicos y la frecuencia de los eventos adversos.

8.2.2.1 Estudios de broncodilatación

Estudio capaz de evaluar la eficacia midiendo el efecto broncodilatador del producto prueba y el producto de referencia a través de criterios de valoración primarios y secundarios apropiados, determinados al igual que la duración del estudio por la clase terapéutica del producto a evaluar. La sensibilidad del estudio puede aumentar con la inclusión de pacientes con asma estable, medianamente controlados y pacientes con asma controlada.

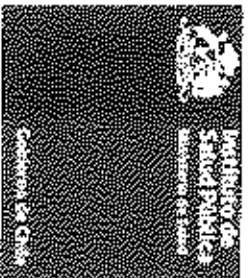
El asma medianamente controlada puede ser evaluada de acuerdo a sus síntomas, incluidos los nocturnos, la actividad física y/o el requerimiento diario de medicación. El diseño del estudio debe incorporar al menos dos niveles de dosis. En general, casi siempre debería ser posible un diseño de estudio doble ciego y de doble simulación.

8.2.2.2 Estudios de broncoprotección

Corresponde a un estudio que evalúa la protección de un fármaco frente a un desafío bronquial, ya sea por provocación directa con metacolina, histamina, acetilcolina o provocación indirecta con monofosfato de adenosina (AMP) o manitol.

Este tipo de estudios requiere un alto grado de estandarización y selección de pacientes (por ejemplo, elección de provocación, generación del aerosol, procedimiento de inhalación, aspectos físicos del paciente, exclusión de la variación diurna, aumento de al menos 4 veces de la PC20 y VEF1 después del tratamiento, etc.). Se recomienda utilizar como referencia la directriz emitida por la ATS (American Thoracic Society) para la realización de la prueba.

En general, se recomienda un diseño de estudio doble ciego, doble simulación, que incorpore al menos dos niveles de dosis.



El resultado del ensayo se basa en la concentración o dosis administrada del provocador bronquial que produce una caída del 20% del PC20VEF1 o PD20VEF1, que deben medirse en el momento del efecto máximo esperado del fármaco.

9 Categorías terapéuticas: consideraciones específicas en la investigación de la equivalencia terapéutica

9.1 Broncodilatadores

Los broncodilatadores inhalados se dividen en tres categorías: agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta (SABAs), agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABAs) y anticolinérgicos. Se recomienda utilizar un diseño cruzado con un tiempo de lavado adecuado entre tratamientos, previamente definido y justificado.

Se deben realizar mediciones basales de cada período de tratamiento y estas deben documentarse para poder evaluar cualquier posible efecto de arrastre.

9.1.1 SABAs y LABAs

Los estudios de dosis única que evalúen la broncodilatación o broncoprotección son diseños de estudios aceptables para la evaluación de la equivalencia con respecto a la eficacia.

Para el caso de los LABAs, el inicio de la acción, la respuesta máxima y la mayor duración del efecto deben tenerse en cuenta en el diseño del estudio.

En adultos, las variables primarias apropiadas en el modelo de broncodilatación son el VEF1ABC (medición de la broncodilatación en al menos el 80% de la duración de la acción después de una sola inhalación) y el cambio en el VEF1 (en un tiempo apropiado y definido).

En el estudio de broncoprotección, la variable principal es PC20VEF1 o PD20VEF1.

En niños de 6 años de edad y mayores, las variables primarias apropiadas en el modelo de broncodilatación son variables espirométricas (por ejemplo, cambio en VEF 1 o VEF1/CVF, (capacidad vital forzada) (en un tiempo apropiado y definido) y/o VEF1ABC (medición de la broncodilatación en al menos el 80% de la duración de la acción después de una sola inhalación)); en niños preescolares donde la espirometría es factible (en niños de 3 a 6



años), VEF0.5 o VEF0.75 puede ser una mejor medida que VEF1, en estos casos, y la resistencia específica de las vías respiratorias (sRaw), medida por pletismografía u otros métodos validados, combinados con puntuaciones de síntomas clínicas se puede utilizar en niños de 2 a 6 años. El FEM (flujo espiratorio máximo) debe medirse y registrarse solo como una variable de eficacia secundaria.

Para el caso de los LABAs la variable primaria más apropiada en los estudios de broncodilatación en niños de 6 años y mayores es VEF1ABC.

Por ejemplo, en los estudios de broncoprotección, la estimulación con metacolina o la estimulación con ejercicios, se puede usar en niños de 6 años de edad o más, y la estimulación con aire seco y frío, o la hiperventilación eucápnica se pueden usar en niños en edad preescolar.

La variable primaria puede ser PC20VEF1 metacolina o PD20VEF1 metacolina, o el porcentaje de cambio de la medida basal con la resistencia específica de la vía aérea (sRaw) (medido por pletismografía).

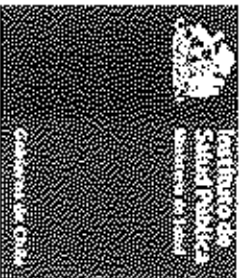
La seguridad de los SABAs y LABAs debe evaluarse a través de estudios farmacocinéticos, si es posible, después de la administración de una dosis única. Si no se puede concluir una seguridad comparativa mediante este tipo de estudio, los datos de seguridad deben proporcionarse a partir de un estudio farmacodinámico. El perfil de seguridad debe investigarse luego de la administración de la dosis máxima recomendada.

Se requerirá el registro de los eventos adversos y la evaluación de cualquier broncoespasmo, el registro de los signos vitales y un ECG con la medición del intervalo QTc, y la medición de los parámetros de laboratorio (incluidas las mediciones en suero de potasio y glucosa plasmática).

En niños, la seguridad de los SABAs y LABAs debe investigarse a través de estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos, estos últimos después de la administración de la dosis máxima recomendada, como se indicó anteriormente para los adultos.

9.1.2 Anticolinérgicos

La investigación de la equivalencia terapéutica de estos medicamentos es similar a la de SABAs y LABAs. Sin embargo, las diferentes características que presentan deben tenerse en cuenta, particularmente en relación con el



inicio de la acción y la duración del efecto. La seguridad de los fármacos anticolinérgicos debe investigarse de la forma anteriormente descrita.

9.2 Glucocorticosteroides

La demostración de la eficacia equivalente de los glucocorticosteroides inhalados es difícil. Un estudio de equivalencia de eficacia requiere la demostración de una relación dosis-respuesta significativa con el estudio de al menos dos dosis del producto en estudio en comparación con dos dosis del producto de referencia. Las dosis estudiadas deben estar en la parte empinada de la curva de dosis/respuesta y se requerirá evidencia de esto.

El diseño de estudio más utilizado es la comparación de grupos paralelos, aleatorizado, del producto en estudio y el producto de referencia. Si el diseño del estudio elegido difiere de éste, los motivos deben ser justificados por el solicitante.

Una alternativa es el estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado, un diseño de estudio que tiene la ventaja potencial de la capacidad de estudiar una población más pequeña. Sin embargo, se deben tener en cuenta las preocupaciones con respecto a una transferencia desigual de los efectos de estos productos dentro de los sujetos entre los períodos de tratamiento y la posible diferencia en las líneas base al comienzo de los dos períodos de tratamiento. En el protocolo se debe definir y justificar un período de lavado apropiado entre tratamientos para controlar el impacto de cualquier efecto de arrastre. El uso de este tipo de estudio debe estar justificado.

Hay dos modelos farmacodinámicos diferentes que pueden considerarse en la investigación de la eficacia terapéutica equivalente:

- Estudios de broncodilatación

En estos estudios, los pacientes reclutados deben tener espacio demostrable para que la mejora de la función pulmonar, responda de manera diferente a las dos dosis/potencias del glucocorticosteroide inhalado y debe ser sintomático. La población incluida debe responder a los productos inhalados y ser lo más homogénea posible.

En adultos y niños mayores de 6 años, la variable principal de eficacia debe ser una medida de la función pulmonar y preferiblemente el VEF1 medido regularmente (bajo la supervisión de un padre o cuidador para el caso de los niños), y si es posible mediciones diarias en el hogar. El flujo espiratorio



máximo (PEF) debe medirse y registrarse diariamente en el hogar como una variable de eficacia secundaria. Si no es posible realizar una medición regular del VEF1 en el hogar, la PEF matutino medido y registrado diariamente en el hogar debe aceptarse como la principal variable de eficacia. Las mediciones de VEF1 al menos cada dos semanas en la clínica siempre deben incluirse como una variable de eficacia secundaria.

En los niños en edad preescolar, donde la espirometría es factible entre los 3 a 6 años de edad, se debe utilizar como variable primaria VEF0.5 o VEF0.75, que puede ser una mejor medida que VEF1. sRaw medido por pletismografía u otros métodos validados, combinados con puntuaciones de síntomas clínicos, se puede usar en niños de 2 a 6 años.

Es conveniente el registro (tanto en adultos como en niños) de todos los datos obtenidos luego de sus mediciones.

La duración de los períodos de tratamiento debe ser de al menos ocho (sino doce) semanas, cualquier período de tratamiento más corto debe estar justificado

La población estudiada debe ser representativa de la población objetivo.

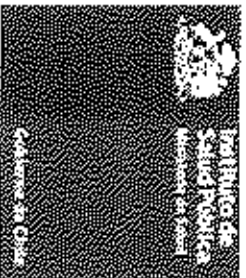
- Estudios de Broncoprotección

Este método alternativo compararía los glucocorticosteroides inhalados después de la dosificación crónica.

El diseño del estudio debe incorporar al menos dos dosis/potencias del producto en estudio y el producto de referencia. Cada nivel de dosis se debe inhalar durante al menos 4 semanas, a menos que se justifique lo contrario.

En adultos, la variable principal de eficacia es el cambio observado en la concentración o dosis provocativa de, por ejemplo, monofosfato de adenosina (AMP) que produce una caída del 20% del VEF1 (PC20VEF1AMP o PD20VEF1AMP).

En niños de 6 años de edad y mayores, el desafío con metacolina, por ejemplo, puede usarse para evaluar el cambio en la hiperreactividad de las vías respiratorias; la variable principal es el cambio visto en PC20VEF1 o PD20VEF1.



En el preescolar, se puede utilizar el desafío de aire seco y frío o hiperventilación eucápnica; la variable principal es el cambio porcentual desde la línea de base en sRaw (medido por pletismografía). También se pueden utilizar otros puntos finales validados.

La población estudiada debe ser representativa de la población objetivo, pero con el reclutamiento de pacientes con asma leve e hiperreactividad bronquial conocida.

El uso de este tipo de estudio debe estar justificado y debe apoyarse a través de los datos publicados.

Con ambos modelos, y tanto en adultos como en niños, las puntuaciones de los síntomas, el porcentaje de días sin síntomas, la frecuencia de uso del medicamento de alivio / rescate y las exacerbaciones deben registrarse como criterios de valoración secundarios.

Otras variables de eficacia que pueden considerarse son:

- Expiración de óxido nítrico (FeNO)
- Eosinófilos en esputo, entre otros

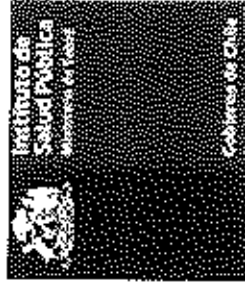
Respecto a la seguridad, esta también debe demostrarse.

El monitoreo de seguridad apropiado dentro de los estudios de eficacia terapéutica debe incluir el registro de los efectos adversos locales y cualquier evidencia de broncoespasmo paradójico y la evaluación de los efectos sistémicos.

En adultos, se recomienda demostrar la seguridad sistémica a través de estudios farmacocinéticos. Si la seguridad no se puede evaluar de esta manera, se requerirá la evaluación de la seguridad sistémica después de la inhalación del régimen de dosis diaria total máxima recomendada, junto con la evaluación de un régimen de dosis más bajo, regularmente a lo largo del tiempo, a través de la medición de los parámetros farmacodinámicos relacionados con los parámetros farmacocinéticos será requerido.

Se recomienda para la evaluación farmacodinámica de los efectos sistémicos de estos productos, las siguientes variables:

- Efecto sobre el eje hipotalámico hipofisario adrenocortical (HPA)



Se evalúa el cambio en el cortisol plasmático de 24 horas, medido por el ABC (variable primaria) y la Cmax.

La duración del tratamiento en dicho estudio debe estar justificada y garantizar que se haya alcanzado un nivel estable para poder evaluar y comparar los posibles efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, tanto para el producto en estudio como el de referencia.

El estudio debe llevarse a cabo en pacientes con asma y todas las mediciones deben realizarse en un entorno controlado.

En niños, los datos de seguridad no pueden extrapolarse a partir de datos generados en adultos con asma o de una población adulta sustituta.

La seguridad sistémica debe demostrarse mediante la equivalencia farmacodinámica utilizando dos pruebas diferentes, pero relevantes, o mediante la equivalencia farmacocinética si esto es posible y si es justificable.

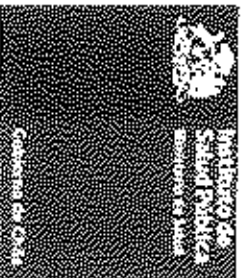
El uso de los datos farmacocinéticos dependerá del fármaco y de la calidad del análisis, y debe considerarse solo si hay suficiente información publicada sobre los efectos sistémicos del producto de referencia en el eje HPA en niños. Si el uso de datos farmacocinéticos se puede justificar completamente, los datos farmacocinéticos por sí solos pueden ser suficientes en la evaluación de la seguridad sistémica equivalente en niños.

La seguridad sistémica en niños debe demostrarse realizando:

- dos pruebas farmacodinámicas de seguridad: una evaluación de los efectos sistémicos de los glucocorticosteroides en el eje HPA y una evaluación del crecimiento óseo de la parte inferior de la pierna como un marcador sustituto para el crecimiento.
- una evaluación farmacocinética si es posible y si es justificable.

En niños se pueden considerar las siguientes pruebas de la función del eje HPA:

- La evaluación repetida del cambio en el cortisol plasmático de 12 horas medido por el ABC (como variable principal) y la Cmax. La duración del tratamiento en dicho estudio debe estar justificada y debe garantizar que se haya alcanzado un estado estacionario para



poder evaluar y comparar los posibles efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, tanto del producto en estudio, como el de referencia. El estudio debe llevarse a cabo en una población de niños con asma y, si es posible, todas las mediciones deben realizarse en un ambiente controlado.

- El cortisol libre en orina de 24 horas es una variable que se puede usar, aunque es una prueba mucho mejor para la medición de niveles urinarios altos de cortisol que niveles bajos. Siempre se encuentran dificultades en la recolección de muestras de orina, que a menudo son incompletas, por lo que los datos son muy difíciles de interpretar y, posteriormente, pueden ser de poco valor. La orina debe recolectarse en un ambiente controlado.

Sin embargo, la evaluación del eje HPA usando la secreción espontánea de cortisol puede identificar solo a los niños con anomalías bastante profundas del eje HPA que son evidentes en la condición de no esfuerzo. Más comúnmente, los niños tratados con glucocorticosteroides inhalados tienen perfiles de cortisol normales en el estado sin estrés, pero no pueden aumentar de manera adecuada el cortisol sérico en momentos de estrés (es decir, infección, traumatismo, etc.). Estos niños pueden no ser identificados mediante la medición de cortisoles en plasma o en orina como se describió anteriormente. Por lo tanto, es importante que la evaluación de la seguridad sistémica en los niños siempre incluya dos pruebas farmacodinámicas de seguridad diferentes, y las pruebas que se elijan deben estar justificadas.

La evaluación del crecimiento no debe considerarse como la medida individual más adecuada de los efectos sistémicos de los glucocorticosteroides. El crecimiento en un niño puede ser normal, pero el eje HPA puede ser suprimido. Sin embargo, las siguientes evaluaciones de crecimiento deben considerarse junto con la evaluación de los efectos en el eje HPA cuando la seguridad sistémica se demuestra a través de la equivalencia farmacodinámica:

- Lo ideal es que el crecimiento lineal se mida por estadiometría estándar durante 12 meses o más; el peso debe ser registrado.
- La kremenometría no es una medida de crecimiento lineal, pero es una medida farmacodinámica sensible de la exposición sistémica a los esteroides y demostrará un efecto agudo de los corticosteroides inhalados en la tasa de crecimiento del hueso de la pierna inferior.



Los cambios a corto plazo observados en la tasa de crecimiento óseo de la parte inferior de la pierna durante 4-8 semanas, medidos por la knemometría, parecen tener una correlación pobre con las mediciones de crecimiento lineal y pueden sobrestimar cualquier efecto potencial sobre el crecimiento, y la extrapolación a los posibles efectos sobre el crecimiento lineal y la altura final son no apropiados. Sin embargo, la knemometría es una técnica sensible y es útil como marcador sustituto del crecimiento si el producto de prueba se compara con un producto de referencia bien conocido con un perfil de seguridad bien definido. Utilizado de esta manera, la knemometría podría ser un indicador de equivalencia. Si la duración del estudio es menos de 4 semanas, debe justificarse.

Si se realizan estudios farmacocinéticos en niños para evaluar la seguridad sistémica, el principio activo debe medirse en plasma.

Independientemente de los métodos de evaluación de los efectos sistémicos que se utilicen en adultos o niños, se debe analizar en detalle y justificar en los antecedentes que se presenten.

10 Productos combinados

La equivalencia terapéutica debe ser demostrada por cada principio activo presente en el producto y el diseño dependerá de los componentes que este presente.

Por ejemplo, la eficacia y la seguridad de la combinación de un glucocorticosteroide y un LABA podrían investigarse en un estudio en el que se incluyan medidas de resultado capaces de evaluar ambos componentes activos por separado (las variables primarias con respecto a la eficacia deberán definirse e incluirse, para cada componente). El diseño del estudio debe incluir dos dosis de cada producto de la combinación para mostrar una relación estadísticamente significativa de dosis-respuesta. Además, establecer la equivalencia terapéutica para las combinaciones de un glucocorticosteroide y un LABA podría ser a través de estudios separados que evalúen cada activo por separado.

La evaluación de la seguridad de los productos combinados es como para las sustancias activas individuales.

En niños, el desarrollo de productos combinados debe ser como se describe anteriormente, a menos que se justifique lo contrario.



11 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Si se desean realizar estudios clínicos en pacientes con EPOC, las propuestas de estudio discutidas anteriormente pueden no ser adecuadas. Se recomienda a recurrir a guías emitidas por otras agencias específicas para esta patología.

12 Niños y adolescentes

Se considera que en el desarrollo de productos inhalados por vía oral para uso en niños y adolescentes en que debe demostrarse la equivalencia terapéutica entre dos productos inhalados, es probable que se requieran estudios farmacocinéticos y / o farmacodinámicos y/o clínicos. Dichos estudios pueden ser necesarios en todo el rango de edad de la infancia y deben realizarse por separado para cada subgrupo: menos de 2 años, de 2 a 5 años y de 6 a 12 años. El desarrollo clínico también puede incluir estudios en adolescentes. Se deberá justificar la elección de los grupos a estudiar.

Los datos emanados de los estudios de equivalencia terapéutica realizados en adultos no pueden ser correlacionados para niños. Los productos pueden ser equivalentes en adultos, pero pueden no ser equivalentes en niños.

La vía aérea en el niño es más pequeña y difiere de la vía aérea en el adulto y la cantidad de la dosis de un medicamento inhalado que llega a la vía aérea inferior en un bebé, y en un niño pequeño, diferirá de la cantidad que alcanzaría la vía aérea inferior en un adulto. El niño muestra diferentes patrones de respiración, tienen diferente geometría de las vías respiratorias, etc., en comparación con los adultos. La resistencia y el flujo inspiratorio difieren entre el niño mayor/adolescente y el niño más pequeño.

Las características del dispositivo de entrega pueden ser tales que el dispositivo sea más difícil de usar para un niño que para un adulto y, por lo tanto, el primero es menos capaz de usar el dispositivo correctamente o pudiere utilizarlo de manera diferente a un adulto. Tales diferencias en el manejo del producto pueden resultar en una relación de riesgo/beneficio diferente.

El riesgo y las preocupaciones sobre los efectos adversos difieren entre los diferentes grupos de edad. Los niños y los adultos jóvenes son más susceptibles a los efectos adversos sistémicos y, en particular, a los efectos potencialmente mortales de los glucocorticosteroides que los adultos



mayores. Por lo tanto, cuando se comparan dos productos que han demostrado ser equivalentes en adultos con respecto a la seguridad sistémica, las diferencias en la susceptibilidad a los efectos adversos sistémicos en niños se vuelven relevantes. Por el contrario, los efectos adversos locales son mucho menos comunes en niños que en adultos. Las diferencias que puedan existir entre el producto en estudio y el producto de referencia que pueden ser clínicamente irrelevantes en adultos pueden ser clínicamente relevantes en niños.

Por lo tanto, si un nuevo producto se va a utilizar en niños, este debe presentar estudios que avalen su eficacia y seguridad para el grupo en estudio. El rango de dosis para uso en niños debe ser definido y el límite más bajo del rango de dosis para el producto de referencia autorizado para su uso en niños debe ser alcanzable con el nuevo producto. A veces se requerirá el desarrollo de una nueva potencia más baja. Si el producto de referencia no está autorizado para su uso en niños, se requerirá el desarrollo clínico completo del nuevo producto en niños, que debe incluir la determinación del rango de dosis, el intervalo de dosificación, la dosis mínima efectiva y la dosis diaria total máxima. Además de garantizar la eficacia, se debe proporcionar que el perfil de seguridad no se modifique o mejore en comparación con el del medicamento de referencia, en particular con respecto a la seguridad sistémica en la parte superior del rango de dosis propuesto.

12.1 Criterios de eximición de estudios clínicos en niños

- a) Si se han cumplido todos los criterios de equivalencia in vitro, y el dispositivo de inhalación del producto en estudio es idéntico al del producto de referencia que está aprobado en la población pediátrica prevista o la forma de dosificación farmacéutica del producto en estudio es un pMDI con el mismo espaciador recomendado para su uso con el producto de referencia cuando se administra a través de un pMDI, y está aprobado en la población pediátrica prevista, no se requerirán estudios clínicos en niños
- b) Si se han cumplido todos los criterios de equivalencia in vitro, pero el dispositivo de inhalación del producto de prueba no es idéntico al del producto de referencia; sin embargo, el producto de referencia está aprobado en la población pediátrica prevista y el dispositivo de inhalación del producto de prueba está aprobado en la población

pediàtrica prevista que contenga otra sustancia activa, es posible que no se requieran estudios clínicos en niños.

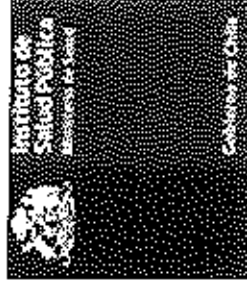
Si hay diferencias en la dependencia de la tasa de flujo entre el producto de prueba y los productos de referencia, la equivalencia terapéutica en niños debe demostrarse mediante estudios apropiados.

- c) Si se han cumplido todos los criterios de equivalencia in vitro, pero el dispositivo de inhalación del producto de prueba no es idéntico al del producto de referencia aprobado en la población pediátrica prevista y el dispositivo de inhalación del producto de prueba está aprobado para su uso en adultos, pero no está aprobado en la población pediátrica prevista (es un dispositivo nuevo para uso en niños), se requerirán estudios clínicos.

Se requerirá un estudio de manejo en este grupo de edad para garantizar que, por ejemplo, el niño pueda generar un flujo inspiratorio mínimo para activar el dispositivo de inhalación. Un estudio de este tipo debe estar respaldado por datos comparativos in vitro para demostrar que el producto en estudio y de referencia produce una distribución de tamaño de partícula comparable a través del rango de flujo y la caída de presión y el volumen de aire que son clínicamente aplicables a los niños. Si hay diferencias en la dependencia de la tasa de flujo, la equivalencia terapéutica en niños debe demostrarse mediante estudios apropiados.

Si nada de lo anterior se aplica, se requerirá el desarrollo clínico del producto en niños. Se requerirá la demostración de equivalencia terapéutica con respecto a la eficacia y la seguridad. La eficacia equivalente debe demostrarse mediante estudios farmacodinámicos y/o de eficacia clínica apropiados. Se deben evaluar las variables de eficacia clínicamente validadas y dependientes de la edad (tanto primarias como secundarias, según sea necesario). Se debe proporcionar una justificación para apoyar las variables de eficacia elegidas. También debe demostrarse una seguridad equivalente. La seguridad sistémica debe demostrarse mediante la equivalencia farmacocinética si esto es posible y si es justificable, o mediante la equivalencia farmacodinámica.

Si se incluyen diferentes grupos de edad de los niños dentro de un único estudio clínico, la estratificación por grupo de edad debe llevarse a cabo dentro del estudio.



Se debe tener en cuenta que, si se debe demostrar la equivalencia terapéutica en un punto final clínico, los márgenes de equivalencia no deben simplemente extrapolarse de los utilizados en adultos. La justificación de los márgenes elegidos debe tener en cuenta la edad de los sujetos y la gravedad de su asma.

12.2 Adolescentes

Para adolescentes de 12 a 17 años la interpolación a partir de datos generados en estudios en adultos puede ser posible si se han realizado estudios específicos en niños menores de 12 años. Si esto no es posible, se debe reclutar a un número suficiente de adolescentes para los estudios en adultos, de modo que se haya estudiado todo el rango de edad del uso previsto (desde los 12 años hasta los ancianos). No se requiere necesariamente la estratificación en un grupo de edad de 12 a 17 años y de 18 años o más; sin embargo, los datos generados (datos de eficacia y seguridad) de los dos grupos de edad deben documentarse y analizarse por separado, si es posible.

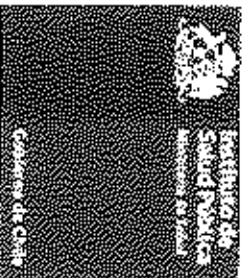
Si no se han realizado estudios en niños (menores de 12 años), la autorización en adolescentes puede requerir la generación de datos clínicos en el adolescente como una subpoblación específica.

13 Seguridad de los nuevos excipientes

El uso de nuevos excipientes donde no se ha investigado previamente la seguridad en el hombre después de la inhalación, como también cualquier posible interacción entre estos nuevos excipientes y las sustancias farmacológicas activas, interacciones que podrían aumentar la toxicidad de las sustancias activas, pueden llevar a problemas potenciales de seguridad. Un cambio en los excipientes podría dar lugar a cambios en los patrones de deposición del fármaco dentro del pulmón que podrían afectar la absorción y la seguridad sistémica. Se habrá completado una toxicología animal completa para cada nuevo excipiente, pero dichos datos no eliminarán la necesidad de estudios de seguridad clínica en el hombre.

Los objetivos de un programa de seguridad en esta situación son dos:

- i. Para determinar la seguridad de un nuevo excipiente en un medicamento formulado.



ii. Para evaluar las interacciones que pueden producirse entre un fármaco activo y un nuevo excipiente o una nueva combinación de excipientes que podría provocar cambios en la seguridad del medicamento.

La evaluación de un nuevo excipiente o una nueva combinación de excipientes solo debe abordarse una vez, pero la evaluación de las interacciones será necesaria para cada sustancia farmacológica combinada con ese nuevo excipiente o nueva combinación de excipientes.

14 Referencias

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. 2009.

Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements_en.pdf

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). *Guía de Estudios de Intercambiability de Medicamentos Administrados por vía Inhalatoria. 2017.*

Disponible en:

http://www.cfs.gov.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiability/guias/2017/Guxa_Intercambiability-Inhalatoria_23-Agosto-2017.pdf

Héctor León-Molina, Francisco Javier Flores-Murrieta. *Estrategias para evaluar la intercambiability de fármacos inhalados. Neumología y Cirugía de Toráx, Vol. 68, No. 2, 2009.*