Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Guía Técnica G-BIOF 07

Lineamientos para la realización de estudios para demostrar equivalencia terapéutica de medicamentos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Abril 2019

1 Introducción 3

2 Alcance 3

3 Marco legal 3

4 Reconocimiento de guías técnicas específicas de productos para estudios de Equivalencia Terapéutica 4

5 Medicamentos complejos no biológicos 5

5.1 Definición 5

5.2 Condiciones generales sobre la calidad de los productos a evaluar 6

6 Criterios de evaluación de bioequivalencia de productos que presenten: Albumina (unida a nanopartículas), Amfotericina B Liposomal, Doxorubicina Clorhidrato (Liposomal) y Complejo de Hierro-Azúcar 6

6.1 Cuantificación del activo 6

6.2 Distribución del tamaño 8

7 Glatiramoides 9

7.1 Equivalencia de esquema fundamental de reacción 9

7.2 Equivalencia de propiedades fisicoquímicas, incluyendo composiciones 9

7.3 Equivalencia de secuencias distintivas estructurales para polimerización y despolimerización 9

7.4 Equivalencia de resultados de ensayos biológicos 10

8 Referencias 11

1 Introducción

La Equivalencia Terapéutica es un requisito normativo (DS 3/10), que asegura la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos comercializados en nuestro país, para su posterior intercambiabilidad respecto a un referente.

La necesidad de contar con productos intercambiables se encuentra establecida en la Política Nacional de Medicamentos del año 2004 y busca que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población (Res. Ex. Nº 515, 2004).

El presente documento recoge las recomendaciones internacionales para demostrar la equivalencia terapéutica abarcando normativas, guías, sugerencias y también las derivadas de la experiencia tanto teórica como práctica, y se alinea como apoyo para enfrentar los requerimientos que surgen día a día tanto en la evaluación de estudios por parte de esta agencia, como en la ejecución por parte de los interesados.

Visto 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 medicamentos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral.

2 Alcance

Esta guía establece los lineamientos para demostrar la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos de fármacos complejos no biológicos que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral.

3 Marco legal

- **Decreto con Fuerza de Ley Nº 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 Nº 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 Reconocimiento de guías técnicas específicas de productos para estudios de Equivalencia Terapéutica

Esta autoridad sanitaria reconoce el trabajo que han realizado otras autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria en relación al desarrollo de lineamientos generales y guías específicas por producto para la demostración de equivalencia terapéutica. Lo anterior atendiendo a la diversidad existente en los métodos de demostración, dependiendo de los principios activos, formas farmacéuticas, las vías de administración, el efecto farmacológico esperado, rango de condiciones que deben tratarse y la gran variedad de pacientes con diversas necesidades y patologías. Las principales autoridades reguladoras que han trabajado en estos lineamientos y guías específicas son la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US-FDA). Por ende, para la demostración de equivalencia terapéutica de este tipo de formulaciones de fármacos complejos no biológicos, que son formulados como soluciones acuosas o polvos para reconstituir como solución acuosa para ser administrados por vía parenteral, se considera que es pertinente basarse en este conocimiento para el diseño de los protocolos de estudios de equivalencia terapéutica, según sea el caso de cada principio activo y forma farmacéutica. Los documentos técnicos reconocidos, por lo tanto, para

el diseño y desarrollo de estudios de Equivalencia Terapéutica, son las versiones actualizadas de:

- *"Product-Specific Guidances for Generic Drug Development"*
- *"EMA's Scientific Guidelines"*

Las que entregan directrices y la metodología necesaria para la demostración de equivalencia terapéutica basados en el principio activo, forma farmacéutica y vía de administración.

5 Medicamentos complejos no biológicos

5.1 Definición

Un medicamento complejo no biológico consiste en diferentes estructuras (estrechamente relacionadas y a menudo nanoparticuladas) que no pueden aislarse y cuantificarse por completo, caracterizarse y / o ser descritas por medios analíticos fisicoquímicos de vanguardia y donde se desconoce el significado clínico de las diferencias. La composición, la calidad y el rendimiento in vivo de los fármacos complejos no biológico (sigla en inglés NBCD) dependen en gran medida de los procesos de fabricación tanto del principio activo como, en la mayoría de los casos, de la formulación.

Estos productos están formulados con ingredientes activos complejos y/o formulaciones complejas, razón por lo cual, tanto la equivalencia terapéutica como la bioequivalencia son difíciles de demostrar.

De acuerdo a la recopilación de antecedentes científicos, se ha obtenido el siguiente listado provisorio de moléculas que son categorizadas como medicamentos complejos no biológicos:

- Albumina (unida a nanopartículas)
- Amfotericina B Liposomal
- Doxorubicina Clorhidrato (Liposomal)
- Complejo de Hierro-Azúcar
- Glatiramer Acetato

5.2 Condiciones generales sobre la calidad de los productos a evaluar

Para optar a la equivalencia terapéutica será condición *sine qua non* cumplir con los requisitos de calidad farmacéutica descritos para los niveles Q1, Q2 y Q3 propuestos por la agencia FDA, siendo Q1: la misma composición cualitativa, esto es que el producto de prueba usa los mismos excipientes que el producto de referencia; y Q2: la misma composición cuantitativa, esto es que las concentraciones de los ingredientes inactivos utilizados en el producto de prueba están dentro de ± 5% de las utilizadas en el producto de referencia. Y la microestructura o estudio de comparabilidad de liposomas.

Para mayor detalle se sugiere revisar los lineamientos y guías específicas por producto de la FDA.

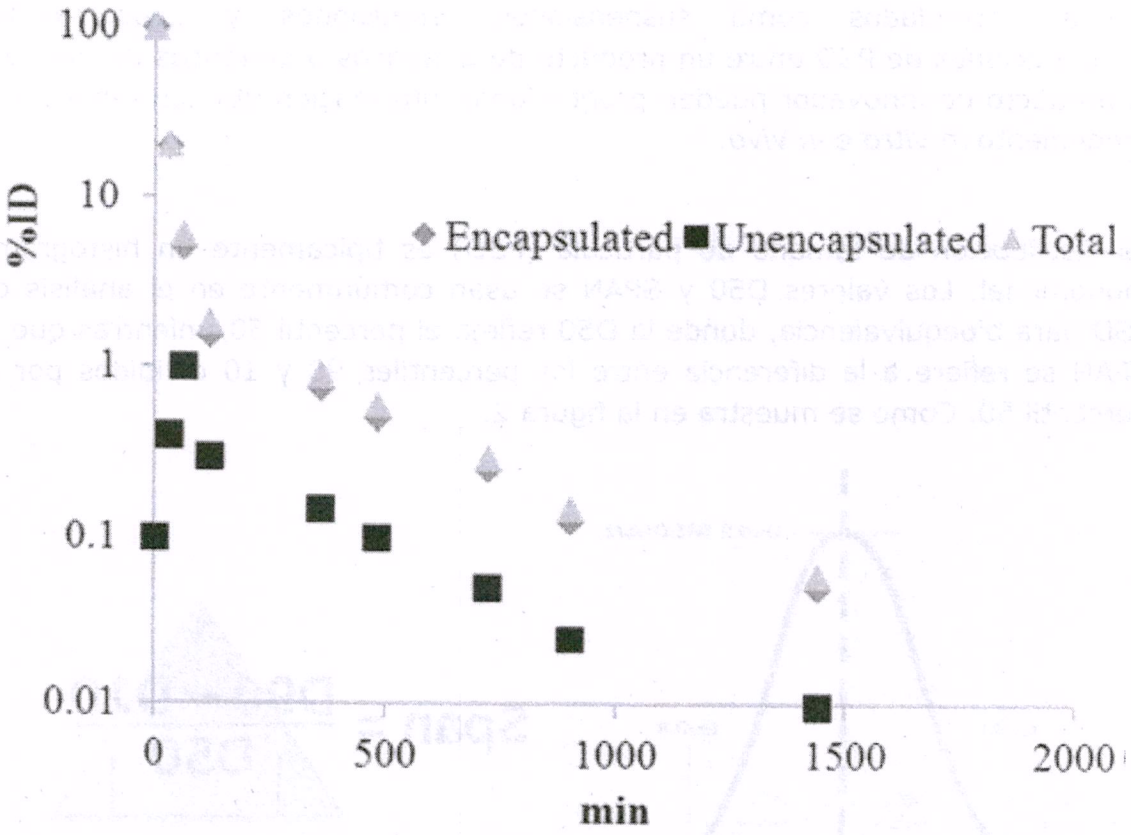
6 Criterios de evaluación de bioequivalencia de productos que presenten: Albumina (unida a nanopartículas), Amfotericina B Liposomal, Doxorubicina Clorhidrato (Liposomal) y Complejo de Hierro-Azúcar

Deben demostrar los siguientes parámetros de evaluación:

6.1 Cuantificación del activo

Respecto a la bioequivalencia de NBCD, la liberación de estos fármacos es una propiedad crítica debido a que la cuantificación debe realizarse para el perfil total de NBCD, encapsulado y no encapsulado.

La medición de la liberación de fármacos a partir de formulaciones NBCD administradas por vía intravenosa está limitada por la disponibilidad de métodos analíticos que puedan cuantificar con precisión las fracciones encapsuladas y no encapsuladas del NBCD en medios fisiológicamente relevantes, como la sangre y el plasma. La mayoría de los métodos analíticos actualmente disponibles para la medición de la liberación de fármacos NBCD se adaptan de técnicas utilizadas convencionalmente para muestras biológicas de pequeñas moléculas o evaluación de unión de proteínas de moléculas pequeñas.



Fuente: Crommelin & Vlieger (2015).

Figura 1: El perfil farmacocinético (PK) típico de NBCD: El perfil PK del principio activo (API) total, a menudo está dominado por la fracción encapsulada NBCD, que se limita al espacio vascular. Los perfiles de concentración en plasma versus tiempo, se expresan como el porcentaje de dosis inyectada (% ID). ◊API encapsulada, ■ API no encapsulada, ▲ API total

El estudio de bioequivalencia debe estar basada en (90% CI), límites de aceptación clásico: 80 – 125 %

6.2 Distribución del tamaño

La distribución del tamaño de partículas (PSD, del inglés *particle size distribution*) es una propiedad importante de las partículas en los productos farmacéuticos. En la evaluación de medicamentos genéricos o genéricos de marca, formulados como suspensiones, emulsiones y liposomas, las comparaciones de PSD entre un producto de genéricos o genéricos de marca y el producto de innovador pueden proporcionar información útil con respecto al rendimiento *in vitro* e *in vivo*.

La distribución de tamaño de partícula (PSD) es típicamente un histograma monomodal. Los valores D50 y SPAN se usan comúnmente en el análisis de PSD para bioequivalencia, donde la D50 refleja el percentil 50, mientras que el SPAN se refiere a la diferencia entre los percentiles 90 y 10 divididos por el percentil 50. Como se muestra en la figura 2.

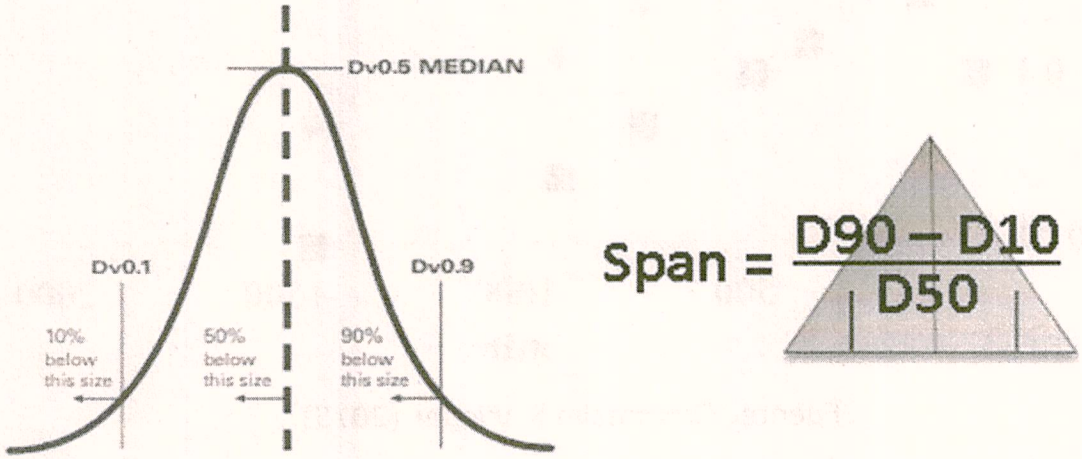


Figura 2: Distribución de tamaño de partícula SPAN

El estudio de bioequivalencia de la distribución del tamaño de partículas basada en (95% IC) respecto al D50 y SPAN.

7 Glatiramoides

Marco modelo propuesto para establecer la uniformidad de los ingredientes activos entre el acetato de glatiramer genérico y el acetato de glatiramer innovador según 4 criterios principales:

7.1 Equivalencia de esquema fundamental de reacción

El cual corresponde a que el principio activo del producto genérico o genérico de marca debe producirse mediante un esquema de reacción fundamental equivalente, utilizando los mismos (o equivalentes) materiales de partida, reactivos y pasos químicos básicos similares en el producto innovador.

7.2 Equivalencia de propiedades fisicoquímicas, incluyendo composiciones

Las propiedades fisicoquímicas del producto genérico y del producto innovador deben ser equivalentes para confirmar, en cuanto a la igualdad del principio activo, la equivalencia de los procesos de reacción subyacentes.

7.3 Equivalencia de secuencias distintivas estructurales para polimerización y despolimerización

Corresponde a atributos específicos del producto que son directamente atribuibles y sensibles a los procesos químicos de polimerización y despolimerización.

Secuencias distintivas estructurales para el inicio de la polimerización: proporciones de iniciador de aminoácidos y contenido total de iniciador en copolímero.

Secuencias distintivas estructurales para el cambio de propagación durante la polimerización: Secuencia de aminoácidos N-terminal.

7.4 Equivalencia de resultados de ensayos biológicos

Corresponde a la evaluación de las funciones biológicas del Acetato de Glatiramoides para demostrar la equivalencia con respecto a la función biológica agregada y aspectos clave de su biología.

8 Referencias

European Medicines Agency. Scientific guidelines. Clinical efficacy and safety: Clinical pharmacology and pharmacokinetics. 2014. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety-clinical-pharmacology-pharmacokinetics]

European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 2013. [Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en-0.pdf]

European Medicines Agency. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride concentrate for solution 2 mg/ml product-specific bioequivalence guidance. 2018. [Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/pegylated-liposomal-doxorubicin-hydrochloride-concentrate-solution-2-mg/ml-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf]

Food and Drug Administration. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development - Arranged by Active Ingredient. [Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075207.htm]

Food and Drug Administration. Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride. 2010. [Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation /Guidances/UCM199635.pdf]

Food and Drug Administration. Guidance for Industry*: Liposome Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. 2018. [Disponible en:*

https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070570.pdf]

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. 2014. [Disponible en:

https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM401695.pdf]

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials. Draft. 2017. [Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM588857.pdf]

Food and Drug Administration. Guidance on Amphotericin B. Draft. 2016. [Disponible en:

https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM384094.pdf]

Food and Drug Administration. Guidance on Doxorubicin Hydrochloride. Draft. 2018. [Disponible en:

https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM199635.pdf]

Food and Drug Administration. Guidance on Paclitaxel. Draft. 2012. [Disponible en:

https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM320015.pdf]

Food and Drug Administration. Guidance on Iron Sucrose. Draft. 2013. [Disponible en:

https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM297630.pdf

Food and Drug Administration. Guidance on Glatiramer Acetate. Draft. 2018. [Disponible en:

https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM495029.pdf]