

# Estudio de biodisponibilidad comparativa de Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorio Varifarma S.A. respecto al producto de referencia Imbruvica®.

Bioequivalence study of Binap®, ibrutinib 140 mg capsules manufactured by Laboratorio Varifarma S.A., compared to the reference product Imbruvica®.

Hunzicker GA<sup>1</sup>; Rodríguez MP<sup>1</sup>; Baldo MN<sup>1,2</sup>;  
Acevedo MC<sup>1</sup>; Lorenzón G<sup>1</sup>; Fritz MC<sup>1</sup>;  
Mansilla C<sup>1</sup>; Vergara S<sup>1</sup>; Rosenbrock L<sup>1</sup>; Gossis S<sup>3</sup>;  
Cembal S<sup>3</sup>; Domínguez MC<sup>1</sup>; Bertoncini CW<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Biofarmacéutica DominguezLab.  
Paraná, Entre Ríos, Argentina.

<sup>2</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas,  
CONICET, Argentina.

<sup>3</sup> Laboratorio Varifarma S.A. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

carlos.bertoncini@dominguezlab.com.ar

Fecha recepción: 14/8/2020  
Fecha aprobación: 26/11/2020



ARTICULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 24 n° 3: 25-37  
Septiembre - Diciembre 2020

**Palabras claves:** farmacocinética clínica, inhibidores de tirosin kinasa, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, ibrutinib.

**Keywords:** clinical pharmacokinetics, tiroxin kinase inhibitors, chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, ibrutinib.

## Introducción

El ibrutinib es un fármaco antineoplásico que se encuentra indicado principalmente en el tratamiento del linfoma de células del manto y leucemia linfocítica crónica. La acción terapéutica del ibrutinib es ejercida al reducir la actividad de la enzima tirosina quinasa de Bruton. En el presente estudio se reporta la bioequivalencia de Binap®, una nueva formulación de ibrutinib 140 mg, de Laboratorio Varifarma S.A., respecto del producto de referencia Imbruvica® 140 mg, de Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

La investigación consistió en un estudio abierto a dosis única de 140 mg de ibrutinib, en ayunas, en 36 voluntarios sanos masculinos. Se estableció un diseño cruzado, pareado, replicado, de dos secuencias y cuatro períodos (2 x 4) y con un período de lavado de 7 días entre cada período. El ibrutinib plasmático se determinó por medio de una metodología validada empleando cromatografía líquida de alta performance acoplado a un detector de espectrometría de masas de triple cuadrupolo en tándem (HPLC-MS/MS). Los resultados obtenidos indican que cuando

se administra a sujetos sanos una dosis única de 140 mg, ambas formulaciones muestran en promedio perfiles farmacocinéticos prácticamente idénticos. Los parámetros farmacocinéticos evaluados fueron concentración máxima plasmática ( $C_{max}$ ), área bajo la curva farmacocinética a último tiempo de muestreo y extrapolada a infinito ( $ABC_{0-T}$  y  $ABC_{0-\infty}$ ), tiempo al cual se alcanza la concentración máxima plasmática ( $T_{max}$ ), tiempo medio de eliminación ( $T_{1/2}$ ) y constante de eliminación ( $K_{el}$ ). El análisis estadístico de los datos para demostrar bioequivalencia se realizó sobre los parámetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-T}$  y  $ABC_{0-\infty}$ , conforme criterios de bioequivalencia nacionales e internacionales para un intervalo de confianza del 90% ( $IC_{90\%}$ ). El análisis de varianza (ANOVA) con los datos logarítmicamente transformados arroja un coeficiente de variabilidad intra-sujeto ( $CV_{intra}$ ) similar tanto para Binap® como para Imbruvica®, del orden del 60% para  $C_{max}$  y 46% para  $ABC_{0-T}$ . Para el parámetro  $ABC_{0-T}$  el punto medio estimado es 96,4 % ( $IC_{90\%}$  de 85,4 a 108,9 %), para  $ABC_{0-\infty}$  el punto medio estimado es de 99,4 % ( $IC_{90\%}$  de 88,7 a 111,4 %), ambos dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%, y para  $C_{max}$  el punto medio estimado es de 85,1 % ( $IC_{90\%}$  de 72,2 a 100,2%), dentro del rango de bioequivalencia expandido de 69,8-143,2%, en función del  $CV_{intra}$  obtenido (>50%). Los resultados de este estudio permiten concluir que Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorios Varifarma S.A. es bioequivalente a Imbruvica® 140 mg de Janssen Cilag S.A., por lo que ambos medicamentos pueden considerarse intercambiables en la práctica médica.

## Abstract

Ibrutinib is an antineoplastic drug indicated for the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. The therapeutic activity of ibrutinib is exerted by a highly specific reduction in the activity of Bruton's tyrosine kinase, a key player in the progression of certain tumors. Here we report the bioequivalence study of Binap®, a new formulation of ibrutinib 140 mg, manufactured by Laboratorio Varifarma S.A., with respect to the reference product Imbruvica® 140 mg, manufactured by Janssen Cilag Farmaceutica S.A. The clinical trial consisted of an open-label single administration of a 140 mg dose of ibrutinib, under fasting conditions, in 36 healthy male volunteers.

A two-sequence, four-period (2 x 4) crossover replicate design was followed, with a 7-day washout period between each treatment period. Ibrutinib plasma concentration was quantified by means of a validated bioanalytical methodology using high performance liquid chromatography coupled to a tandem triple quadrupole mass spectrometry detector (HPLC-MS / MS). The results obtained in this study indicate that when a single 140 mg dose is administered to healthy subjects, both formulations show, on average, practically identical pharmacokinetic profiles. The pharmacokinetic parameters evaluated in this study were maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ), area under the pharmacokinetic curve to the last sample obtained and extrapolated to infinity ( $AUC_{0-T}$  and  $AUC_{0-\infty}$ ), time to reach maximum plasma concentration ( $T_{max}$ ), elimination half life ( $T_{1/2}$ ) and elimination constant ( $K_{el}$ ). The statistical data analysis for demonstration of bioequivalence was conducted on  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-T}$  and  $AUC_{0-\infty}$ , according to national and international bioequivalence regulations, with a confidence interval of 90% ( $CI_{90\%}$ ). The analysis of variance test (ANOVA) with logarithmically transformed data shows a similar intra-subject CV for both products, 60% for  $C_{max}$  and 46% for  $AUC_{0-T}$ . For the parameter  $AUC_{0-T}$  the point estimate is 96.4% ( $IC_{90\%}$  from 85.4 to 108.9%), for  $AUC_{0-\infty}$  the point estimate is 99.4% ( $IC_{90\%}$  from 88.7 to 111,4%), both within the pre-established bioequivalence range of 80-125%, and for  $C_{max}$  the point estimate is 85.1% ( $IC_{90\%}$  from 72.2 to 100.2%), contained within the expanded bioequivalence range of 69.8-143.2%, according to the intra-subject CV obtained (> 50%). The results of this study indicate that Binap® (ibrutinib 140 mg) manufactured by Laboratorios Varifarma S.A. is bioequivalent to Imbruvica® 140 mg from Janssen Cilag S.A., therefore both products may be considered interchangeable in medical practice.

## Introducción

El ibrutinib es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM), pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y pacientes con linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p. Además, el fármaco está indicado para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW) y pacientes con linfoma de zona marginal (LZM) que

requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos una terapia previa basada en el uso de un anti-CD20<sup>(1)</sup>. Ibrutinib es un potente inhibidor de la enzima tirosina quinasa de Bruton (BTK). Mediante una reacción covalente con la quinasa, el ibrutinib inhibe la señalización del receptor de células B, disminuye la activación de BTK e induce la apoptosis<sup>(2)</sup>.

Luego de su administración oral, ibrutinib se absorbe rápidamente, observándose concentraciones máximas en plasma a las 2 horas posteriores, aproximadamente. La exposición a ibrutinib es altamente variable, con coeficientes de variación mayores al 30 % para los parámetros farmacocinéticos cuando se administra en sujetos sanos, mientras que en pacientes se observó una variabilidad aún mayor<sup>(3-5)</sup>. La administración de una dosis única de ibrutinib junto a una comida de alto contenido en grasas incrementa entre 2 a 4 veces su biodisponibilidad y niveles plasmáticos máximos, en comparación con la administración en estado de ayuno<sup>(6)</sup>. En cuanto a su distribución, la unión a proteínas plasmáticas de ibrutinib en plasma humano es del 97,3%, con un volumen de distribución de 683 L y un volumen aparente de distribución de aproximadamente 10.000 L, lo que indica una amplia distribución en tejidos<sup>(4,5)</sup>. El metabolismo es la vía principal de eliminación de ibrutinib. La molécula es metabolizada a diferentes metabolitos, principalmente por acción de la enzima CYP3A del citocromo P450, y en menor parte por la CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un dihidrodiol con actividad inhibitoria de BTK. La vida media de eliminación de ibrutinib en condiciones de ayuno es de 9-13 horas, con una depuración de 2.000 L/h<sup>(4,5)</sup>.

En países en vías de desarrollo las autoridades sanitarias buscan garantizar el mayor acceso de pacientes a nuevas estrategias terapéuticas, las cuales son, habitualmente, de muy alto costo. Esto toma particular relevancia para nuevos tratamientos en el área de oncología, donde en los últimos años se ha avanzado significativamente en el descubrimiento de fármacos con mayor actividad anti-tumoral y menor toxicidad. Las alternativas genéricas a los productos innovadores son medios eficaces para aumentar el acceso en estos países, más aún cuando se fabrican localmente, lo que ayuda a reducir sustancialmente el gasto de los sistemas de atención de la salud<sup>(7,8)</sup>. Sin embargo, la seguridad y eficacia de

medicamentos genéricos suelen ser puestas en duda por profesionales sanitarios de estos países, principalmente debido a políticas sanitarias poco claras en cuanto a cómo garantizar la intercambiabilidad de medicamentos. Desde hace más de dos décadas, las autoridades sanitarias de referencia como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración Federal de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), entre otras, estandarizaron los requisitos normativos para los productos genéricos, exigiendo estudios de bioequivalencia frente a un producto de referencia antes de autorizar su comercialización<sup>(9)</sup>. La bioequivalencia entre dos productos farmacéuticos se define como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado de absorción del ingrediente farmacéutico activo cuando ambos productos se administran a seres humanos en un estudio clínico, a la misma dosis y en las mismas condiciones. En un estudio de bioequivalencia, tanto la seguridad como la eficacia del producto genérico se evalúan en una comparación directa con el producto de referencia. Cuando no se encuentran diferencias en la velocidad y el grado de absorción, es seguro asumir que ambos productos tienen una eficacia similar y pueden ser intercambiables en el tratamiento de pacientes<sup>(10)</sup>.

La bioequivalencia se establece, habitualmente, para los parámetros farmacocinéticos concentración máxima plasmática ( $C_{max}$ ), área bajo la curva farmacocinética a último tiempo de muestreo ( $ABC_{0-T}$ ) y área bajo la curva farmacocinética extrapolada a infinito ( $ABC_{0-\infty}$ ). Para la demostración de bioequivalencia se comparan estadísticamente los parámetros farmacocinéticos entre el producto genérico y el producto de referencia, y su diferencia relativa deberá estar dentro de ciertos márgenes pre-establecidos. Los límites de bioequivalencia no son estancos y toman en cuenta las características particulares de cada fármaco. Para la mayoría de los fármacos de baja variabilidad se adoptan límites entre el 80 al 125%, y para fármacos de estrecho margen terapéutico internacionalmente se establecen límites de 90 al 111%. Para fármacos de alta variabilidad los límites pueden ser extendidos hasta 69,5-143,2% debido a la variabilidad intrasujeto que estos fármacos muestran.

Por lo tanto, la generalización de los requisitos de bioequivalencia en los países en vías de desarrollo

se plantea como una alternativa válida para facilitar la adopción de los medicamentos genéricos. En este trabajo de investigación se estudió la biodisponibilidad comparativa de ibrutinib en sujetos sanos, luego de administrar una dosis única de 140 mg, dispensada en una cápsula dura de 140 mg de ibrutinib de la formulación de prueba Binap® de Laboratorio Varifarma S.A., con respecto al producto de referencia Imbruvica®, de Janssen Cilag Farmacéutica S.A., que contiene la misma cantidad de principio activo.

## Materiales y métodos

**Formulaciones en estudio:** Los productos ensayados fueron como producto en estudio Binap® (Ibrutinib 140 mg) cápsulas duras, certificado ANMAT N°: 58.845, y como producto de referencia Imbruvica® (ibrutinib 140 mg) cápsulas duras, certificado N°: 57.817. Ambos productos contienen 140 mg de ibrutinib como principio activo. Como excipientes ambos productos contienen celulosa microcristalina, croscaramelos sódica, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, en similares proporciones.

**Diseño del Estudio.** El ensayo clínico se llevó a cabo en el Centro de Investigación Biofarmacéutica DominguezLab entre los meses de octubre y diciembre del 2019. El protocolo del estudio PRO-BEQ-IBR-002-V.01, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Institucional de DominguezLab (CEIID) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la República Argentina. La investigación consistió en un estudio abierto a dosis única de 140 mg de ibrutinib, en ayunas, en voluntarios sanos masculinos. Se estableció un diseño cruzado, pareado, replicado, de dos secuencias y cuatro períodos (2 x 4) y con un período de lavado de 7 días entre cada período. Se seleccionó la condición de ayuno para evaluar la biodisponibilidad comparativa de ambos medicamentos ya que la ausencia de alimento se considera como la condición que representa más fielmente el proceso de absorción del principio activo, sin interferencias por parte de la presencia de alimentos y procesos digestivos. La absorción de ibrutinib cuando se administra en ayuno es de aproximadamente el 60% de la correspondiente cuando se administra junto con alimentos ricos en grasas, debido principalmente al carácter lipofílico del fá-

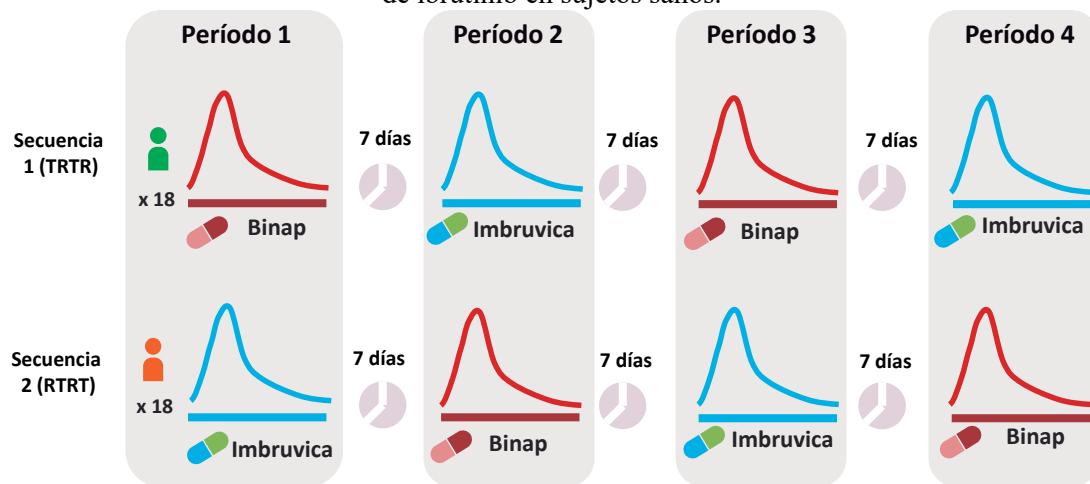
maco, lo que facilita su absorción.

Como criterios de inclusión se estableció que los voluntarios debían ser sanos de acuerdo a los antecedentes, examen clínico, pruebas bioquímicas y otros exámenes complementarios, con edad comprendida entre 18 a 55 años, y un índice de masa corporal entre 19 y 27 kg/m<sup>2</sup>. Como criterios de exclusión se establecieron antecedentes de enfermedad hepática, renal u afecciones de origen psiquiátrico; antecedentes de abuso de drogas o alcohol en los dos últimos años; antecedentes de trastornos convulsivos, depresivos, de enfermedades cardiovasculares, hematológicas, metabólicas, vesiculares u otras; hipersensibilidad a ibrutinib o excipientes de las formulaciones, electrocardiograma (ECG) anormal, prueba positiva de VIH o hepatitis B, C, dosaje de drogas de abuso en orina positivo, haber participado en otro estudio de investigación en los últimos tres meses, haber donado sangre dentro de los 60 días previos al inicio del estudio y resultados de laboratorio anormales clínicamente significativos.

El tamaño muestral del estudio se estimó de acuerdo a las fórmulas propuestas por Chow & Wang y Tothfalusi & Endrenyi en base a datos previos reportados en la literatura científica<sup>(11,12)</sup>. Ibrutinib es un fármaco altamente variable, con un CV intra-sujeto estimado mayor al 50 % para el parámetro farmacocinético concentración máxima ( $C_{max}$ ) y del 40% para el área bajo la curva farmacocinética (ABC)<sup>(13)</sup>. A los fines de evaluar la variabilidad del medicamento de referencia y permitir la expansión de los rangos de bioequivalencia aceptables para  $C_{max}$  en función de esta variabilidad experimental, se estableció un diseño replicado para el estudio de bioequivalencia, con dos períodos de administración del medicamento de prueba y dos del medicamento de referencia, resultando en cuatro períodos de tratamiento (2 x 4) Figura 1. En el cálculo del tamaño muestral, considerando la expansión del rango de aceptación para  $C_{max}$ , se fijó un error alfa de 0,05 (Tipo I), un poder estadístico, error beta, del 80% (Tipo II), un punto estimado  $\mu T/\mu R$  del 90% y un CV intra-sujeto de 60% ( $C_{max}$ )<sup>(4)</sup>. Por lo tanto, en base al diseño y considerando un exceso por posibles abandonos (10%) se estableció un tamaño muestral de 36 voluntarios.

Aproximadamente 60 sujetos fueron evaluados respecto de los criterios de inclusión y exclusión entre los cuales se seleccionaron 36 voluntarios sanos

**Figura 1.** Esquema del diseño del estudio clínico de biodisponibilidad comparada de dos formulaciones de ibrutinib en sujetos sanos.



de sexo masculino que cumplieron con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los criterios de exclusión. Todos los sujetos participantes expresaron el entendimiento de las características del estudio y su voluntad de participar a través de la firma del consentimiento informado FCI-PRO-IBR-002-V.02, aprobado por el Comité de Ética Institucional (CEIID) y por la ANMAT. La firma de consentimientos informados se realizó entre 10 a 24 días previo al comienzo de la internación de los voluntarios. Los antecedentes clínicos y parámetros bioquímicos evaluados en los voluntarios tanto al momento de reclutamiento como durante el transcurso del estudio se describen en la tabla 1.

**Toma y procesamiento de las muestras.** El número de muestras fue de 18 por voluntario en cada periodo del estudio (I, II, III y IV). El muestreo se diseñó en función de un  $T_{max}$  estimado para ibrutinib en plasma de 1,5 a 3 h y una vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ) de 9 a 13 h<sup>(4,5)</sup>. Por lo tanto, el esquema de toma de muestras en cada período fue el siguiente: 0 (pre-dosis), 20 min., 40 min., 1 h, 1:20 h, 1:40 h, 2 h, 2:30 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 16 h, 24 h y 36 horas posteriores a la toma de cada formulación. El volumen de sangre extraído a cada voluntario en cada punto de muestreo fue de aproximadamente 4 mL, los cuales fueron colocados dentro de tubos BD Vacutainer®. Las muestras se dejaron reposar 30 minutos y se centrifugaron 5 minutos 3000 x g. Posteriormente, se separó el plasma y se lo conservó a -20 °C hasta su posterior análisis. En el momento

de análisis, las muestras de plasma se descongelaron a temperatura ambiente y luego se procedió a su procesamiento para extraer el ibrutinib presente en las muestras.

**Metodología bioanalítica.** El ibrutinib plasmático se cuantificó por medio de cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas HPLC-MS/MS empleando un estándar interno deuterado. Se utilizó un cromatógrafo UFLC (Shimadzu) acoplado a un espectrómetro de masas API 3200 (AB Sciex). Luego de una precipitación de proteínas plasmáticas con acetonitrilo, se realizó la separación cromatográfica de la muestra empleando una columna Hypersil gold 50 x 2,1 mm (Thermo Fisher), con tamaño de partícula de 1,9  $\mu$ m, empleando como fase móvil una mezcla de 80% de metanol y 20% de acetato de amonio 10 mM, con el agregado de 0,1% de ácido fórmico. Como estándar interno se empleó ibrutinib-d4 (Toronto Research Chemicals). El modo de escaneo fue MRM, empleando ESI como fuente de ionización y modo de detección en polaridad positiva (tabla 2). La técnica de cuantificación de ibrutinib se validó con respecto a sensibilidad, especificidad, linealidad, exactitud y precisión (intradía e interdía), efecto matriz y estabilidad considerando criterios de aceptación recomendados en normativas nacionales e internacionales<sup>(14)</sup>.

**Evaluación estadística de los datos.** Se evaluaron las curvas farmacocinéticas para cada uno de los 35 sujetos evaluables en los 4 períodos de tratamiento. Para cada curva se obtuvieron los siguientes

**Tabla 1.** Exámenes clínicos y parámetros bioquímicos evaluados en los sujetos participantes del estudio.

Período del estudio	Exámenes clínicos	Exámenes bioquímicos	
<b>Visita 1 Selección</b>	Cuestionario sobre criterios de inclusión y exclusión según protocolo Peso corporal Presión arterial Frecuencia cardíaca Temperatura corporal ECG	Hemograma	Recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, VCM, HCM y CHCM.
		Química	Glucemia, uremia, creatinina, bilirrubina directa, bilirrubina total; ASAT, ALAT, LDH, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, colesterol, albúmina y proteínas. Test de hepatitis B (HBsAg), test de hepatitis C (Anti-HCV), Test de VIH (anti-VIH)
		Orina	pH, densidad, proteína, glucosa, cetonas, urobilinógeno, hemoglobina, leucocitos, nitritos, bilirrubina y sangre.
<b>Visitas 2, 3, 4 y 5</b> <b>Períodos I, II, III y IV</b>	Presión arterial Frecuencia cardíaca Interrogatorio sobre estado general y eventos adversos	Orina	Dosaje de drogas de abuso en orina.
<b>Evaluación final de seguridad</b>	Presión arterial Frecuencia cardíaca Interrogatorio sobre estado general y sobre posibles eventos adversos. ECG	Hemograma	Recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, VCM, HCM y CHCM.
		Química	Glucemia, uremia, creatinina, bilirrubina directa, bilirrubina total, ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina.,

**Tabla 2.** Iones reporteros empleados para la cuantificación de ibrutinib en muestras de plasma empleando espectrometría de masas.

Analito	Polaridad	Ion en Q1	Ion en Q3	Energía de colisión q2 (V)	Dwell time (msec)
<b>ibrutinib</b>	Positiva	441,3	84,2 (C)	66,13	250
			138,3 (c)	35,04	250
<b>ibrutinib-d4</b>	Positiva	445,3	88,3 (C)	64,17	250
			142,3 (c)	37,00	250

parámetros farmacocinéticos: concentración máxima plasmática ( $C_{max}$ ); tiempo al cual se alcanza la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ), constante de eliminación ( $K_e$ ), tiempo medio de eliminación ( $T_{1/2}$ ), área bajo la curva farmacocinética al último tiempo de muestreo ( $ABC_{0-T}$ ) y el área bajo la curva farmacocinética extrapolada

al infinito ( $ABC_{0-\infty}$ ), los cuales se evaluaron estadísticamente calculándose la media aritmética (Prom), mediana (M), media geométrica (MG), desviación estándar (DS), coeficiente de variación (CV%), valor mínimo ( $M_{min}$ ), primer cuartilo ( $Q_1$ ), tercer cuartilo ( $Q_3$ ) y valor máximo ( $M_{max}$ ). Se realizó un

análisis de varianza (ANOVA) de los datos logarímicamente transformados ( $C_{max}$ ,  $ABC_{0-T}$  y  $ABC_{0-\infty}$ ) para ibrutinib a los fines de estimar los coeficientes de variabilidad (CV inter-sujeto y CV intra-sujeto). La bioequivalencia se determinó para ibrutinib considerando la transformación logarítmica de los parámetros cinéticos  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-T}$  y  $ABC_{0-\infty}$  para ambas formulaciones. A estos fines se empleó el software Phoenix® WinNonlin® version 8.2 (Certara USA, Inc., Princeton, NJ). Se analizó el cociente de las medias de los parámetros transformados en logaritmos y se determinó el intervalo de confianza del 90%. Los límites de bioequivalencia pre-establecidos fueron 80 - 125 % para  $ABC_{0-T}$  y  $ABC_{0-\infty}$ , los cuales se establecieron aplicando la prueba de Shuirmann. Debido a que ibrutinib es una droga de alta variabilidad farmacocinética, para establecer el intervalo de confianza de  $C_{max}$  se aplicó el criterio de rango extendido de bioequivalencia para drogas de alta variabilidad según lo establecido por EMEA y ANMAT<sup>(15)</sup>. El CV intra-sujeto de la referencia (CV<sub>intraR</sub>) obtenido en el ANOVA fue mayor al 50% por lo que se redefinió el intervalo de aceptación para este parámetro al máximo posible (69,84-143,19%). Se aceptaron aquellos procedimientos estadísticos que no excedieron el nivel de significancia del 5% y entre aquéllos con el menor riesgo de rechazar erróneamente la equivalencia entre formulaciones.

## Resultados

**Fase clínica.** La fase clínica del estudio se llevó a cabo en el centro de investigación biofarmacéutica DominguezLab entre los meses de octubre y diciembre de 2019. El ensayo clínico fue monitoreado por el Instituto para la Investigación en Entre Ríos (IPI). Los voluntarios participantes fueron todos ciudadanos argentinos de ascendencia latinoamericana. Los datos antropométricos medios de los voluntarios participantes fueron 27 +/- 6,4 años de edad, 70,9 +/- 9,0 Kg de peso y 1,72 +/- 0,06 cm de altura.

En cada uno de los cuatro períodos los voluntarios recibieron la formulación de estudio (T): Binap® 140 mg cápsulas duras de Laboratorio Varifarma S.A o la formulación de referencia (R) Imbruvica® 140 mg cápsulas duras de JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A. Las dos secuencias de tratamiento se establecieron como secuencia 1 (TRTR) y secuencia 2 (RTRT). Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente a una secuencia u otra de tratamiento de acuerdo a la

tabla de aleatorización consignada en el protocolo del estudio. La aleatorización aseguró el balanceo de tratamientos en cada período del estudio (18 sujetos tratados con T y 18 con R en cada período del estudio), a los fines de poder evaluar efectos período y secuencia como fuentes de variabilidad del estudio. El estudio fue abierto para el investigador principal y ciego para el laboratorio bioanalítico.

De los 36 sujetos que iniciaron el estudio, 35 cumplieron con los 4 períodos del estudio. Se registró un abandono, el voluntario Nro. 6, quien realizó solamente el primer período y antes de iniciar el segundo período comunicó al investigador principal su decisión de no continuar en el estudio por motivos personales.

En general ambas formulaciones fueron bien toleradas y solamente se registró un evento adverso no serio probablemente relacionado a la medicación (erupción cutánea leve en abdomen) en el voluntario Nro. 22 a las 14 hs de haber recibido la medicación. La erupción pruriginosa fue evaluada por el investigador principal mediante examen clínico, se midió la tensión, pulsaciones, temperatura y saturación de oxígeno del voluntario, siendo todos los valores normales. Se evaluó la respiración del sujeto, comprobándose buena entrada bilateral de aire, a ritmo regular. Se indicó tratamiento con una ampolla endovenosa de dexametasona. Dos horas después del evento el voluntario se encontró asintomático, cediendo el prurito, continuando el estudio sin presentar otros eventos adversos. Debido a la característica de no serio, el evento adverso fue comunicado dentro de las 24 hs al patrocinador del estudio, al comité de ética interviniente y al equipo de monitoreo. El evento adverso fue comunicado a la ANMAT junto con el informe final de resultados.

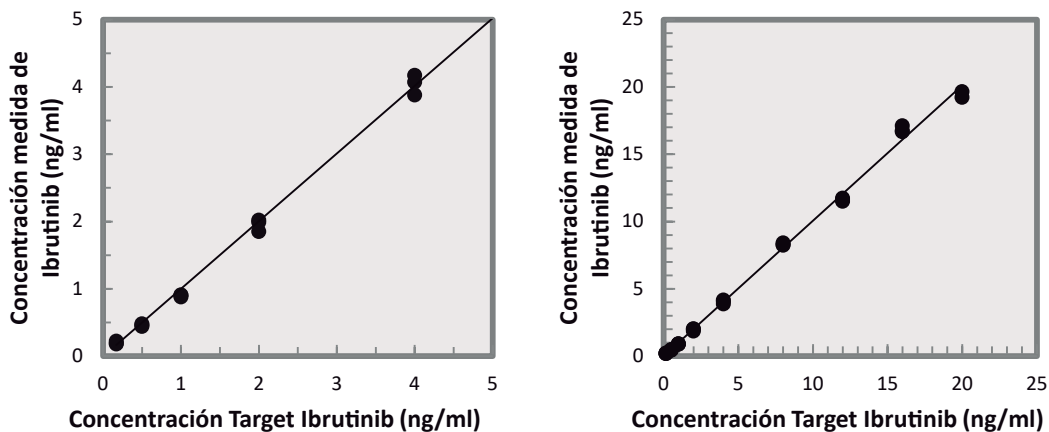
**Bioanálisis de las muestras.** En la fase de desarrollo analítico se identificaron iones precursores para ibrutinib e ibrutinib-d4 con relaciones masa/carga de 441,3 y 445,3 respectivamente. Para la cuantificación se utilizó una transición con una relación masa/carga el tercer cuadrupolo (Q3) de 84,2 para ibrutinib y 88,3 para ibrutinib-d4 (estándar interno). Las transiciones a 138,3 y 142,3 fueron empleadas a modo de confirmación para ibrutinib e ibrutinib-d4 respectivamente (Tabla 2). La metodología de cuantificación de ibrutinib resultó lineal en el rango 0,17 a 16 ng/mL y se validó procedimiento de dilución hasta 30 ng/mL (Figura 2).

En un total de 19 secuencias cromatográficas se evaluaron las 2.520 muestras del estudio más un adicional del 10% de las mismas como muestras incurridas (ISR). Las curvas farmacocinéticas promedio para los 35 sujetos estudiados resultaron en 70 curvas farmacocinéticas evaluables para cada tratamiento. En la figura 3 se muestran las curvas farmacocinéticas promedio para Binap® e Imbruvica® y en la tabla 2 se detallan los parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos.

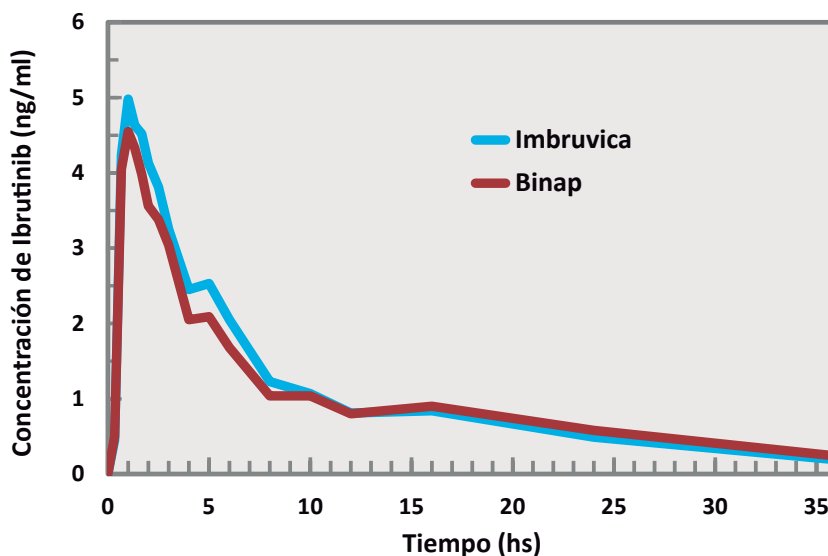
Se observa que cuando se administra a sujetos sanos una dosis única de 140 mg, ambas formulaciones muestran perfiles farmacocinéticos prácticamente idénticos, con una  $C_{max}$  plasmática promedio de 6,45

ng/ml para Binap® y 6,93 ng/ml para Imbruvica® (Tabla 3). Respecto del  $T_{max}$  se obtuvo un valor promedio de 2,73 h para Binap® y 2,35 h para Imbruvica®, indicando un proceso de liberación/absorción similar para ambas formulaciones. El mecanismo de eliminación también muestra una cinética similar para ambos medicamentos, con una vida media de eliminación es de 13,3 h para Binap® y 14 h para Imbruvica®. En cuanto al área bajo la curva farmacocinética, representativa de la cantidad de principio activo que liberan a plasma ambas formulaciones, resulta comparable con  $36,38 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  para Binap® y  $37,61 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  para Imbruvica® (Tabla 3).

**Figura 2.** Ejemplo de curva de calibrado para la determinación de ibrutinib en plasma.



**Figura 3.** Perfiles farmacocinéticos promedio para 35 sujetos sanos luego de la administración de una dosis de 140 mg de dos formulaciones de ibrutinib.





**Tabla 3.** Resumen de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para Binap® e Imbruvica® en sujetos sanos luego de la administración de una dosis de 140 mg en ayunas.

Parámetro farmacocinético	BINAP®		IMBRUVICA®	
	Promedio	CV (%)	Promedio	CV (%)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	6,45	116	6,93	102
T <sub>max</sub> (h)	2,73	139	2,39	115
Ke	0,065	63	0,068	55
T <sub>1/2</sub> (h)	14,0	66	13,3	59
ABC <sub>0-T</sub> (ng.ml <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	36,38	88	37,61	76
ABC <sub>0-∞</sub> (ng.ml <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	45,72	79	45,00	67

**Evaluación de la variabilidad.** Reportes anteriores indican una variabilidad inter e intra-sujeto muy alta para ibrutinib, lo que se confirmó con los resultados obtenidos en este estudio de bioequivalencia. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de los datos logarítmicamente transformados (C<sub>max</sub>, ABC<sub>0-T</sub> y ABC<sub>0-∞</sub>) a los fines de estimar los coeficientes de variabilidad (CV inter-sujeto y CV intra-sujeto) (Tabla 4). El CV intra-sujeto obtenido tanto para Binap® como para Imbruvica® es similar, siendo 60% para el producto de referencia y 64% para el producto de prueba.

El ANOVA permite además la evaluación de los diferentes componentes de la variabilidad, en función del modelo utilizado para el análisis. Para cada uno de los parámetros analizados (C<sub>max</sub>, ABC<sub>0-T</sub> y ABC<sub>0-∞</sub>) se evaluaron las fuentes de variación secuencia, período y formulación (Tabla 5). En todos los casos se observa que no existe efecto significativo (p > 0,05) de los tres factores sobre la comparación de los parámetros farmacocinéticos y en consecuencia en la conclusión sobre la bioequivalencia entre las formulaciones.

**Evaluación estadística de bioequivalencia.** Los datos resultantes de la evaluación estadística de bioequivalencia para Binap® vs Imbruvica® se detallan en la tabla 6. Empleando el programa Phoenix® WinNonlin® version 8.2 se analizó el cociente de las medias de los parámetros logarítmicamente transformados y se determinó el intervalo de confianza del 90% (IC<sub>90%</sub>). Los límites de bioequivalencia pre-establecidos fueron 80-125% para ABC<sub>0-T</sub> y ABC<sub>0-∞</sub>. Para el parámetro C<sub>max</sub> se aplicó el criterio de rango extendido de bioequivalencia para drogas

de alta variabilidad según lo establecido por EMEA y ANMAT. El CV intra-sujeto de la referencia (CV<sub>intraR</sub>) obtenido en el ANOVA fue 60%, por lo que se redefinió el intervalo de aceptación para este parámetro al máximo posible (69,8-143,2%). Se aceptaron aquellos procedimientos estadísticos que no excedieron el nivel de significancia del 5%.

El análisis estadístico de los resultados del estudio permite demostrar que los tres parámetros farmacocinéticos evaluados C<sub>max</sub>, ABC<sub>0-T</sub> y ABC<sub>0-inf</sub> cumplen con los criterios de bioequivalencia. Para el parámetro ABC<sub>0-T</sub> el punto estimado es de 96,4 %, con un IC<sub>90%</sub> de 85,4 a 108,9 %, dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%. Del mismo modo, para el parámetro ABC<sub>0-inf</sub> el punto estimado es de 99,4 %, con un IC<sub>90%</sub> de 88,7 a 111,4 %, también dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%. Esto permite indicar que la cantidad de principio activo absorbido en plasma cuando se administra 1 cápsula de 140 mg de Binap® es bioequivalente a la cantidad absorbida cuando se administra Imbruvica®. Para el parámetro C<sub>max</sub>, el punto estimado es de 85,1 %, con un IC<sub>90%</sub> de 72,2 a 100,2 %, dentro del rango de bioequivalencia expandido de 69,5-143,2%, en función del CV<sub>intra</sub> de Imbruvica®.

## Discusión

**Binap® es bioequivalente a Imbruvica®.** El estudio de biodisponibilidad comparada de dos formulaciones de ibrutinib 140 mg realizado en 36 en sujetos masculinos sanos permitió comprobar que el producto Binap® de Laboratorios Varifarma S.A. cumple con los criterios de bioequivalencia establecidos por ANMAT y otras agencias sanitarias de alta vigilancia sanitaria, con lo cual puede ser

**Tabla 4.** Análisis ANOVA de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos utilizados en la evaluación de bioequivalencia.

Parámetro farmacocinético	CV Inter-individual (%)		CV Intra-individual (%)	
	Imbruvica®	Binap®	Imbruvica®	Binap®
$C_{max}$	105	117	60	64
$ABC_{0-T}$	91	90	46	46
$ABC_{0-\infty}$	82	82	41	43

**Tabla 5.** Análisis ANOVA de los componentes de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos utilizados en la evaluación de bioequivalencia.

Parámetro Farmacocinético	Fuente de variación	Grados de libertad	Estadístico F	Valor de p
$C_{max}$	Secuencia	1	0,2526	0,6186
	Formulación	1	2,8219	0,0967
	Período	3	1,1738	0,3239
$ABC_{0-T}$	Secuencia	1	0,0722	0,7898
	Formulación	1	0,3419	0,5600
	Período	3	2,2453	0,0876
$ABC_{0-\infty}$	Secuencia	1	0,0418	0,8392
	Formulación	1	0,0441	0,8341
	Período	3	2,5026	0,0639

**Tabla 6.** Estadísticas de bioequivalencia para Binap® respecto de Imbruvica®.

Parámetro farmacocinético	Punto est. $\mu T/\mu R$	IC 90% límite inf.	IC 90% límite sup.	Rango de bioequivalencia	Poder estadístico
$C_{max}$	85,1	72,2	100,2	69,8 – 143,2 %	0,97
$ABC_{0-T}$	96,4	85,4	108,9	80 – 125 %	1,00
$ABC_{0-inf}$	99,4	88,7	111,4	80 – 125 %	1,00

considerado intercambiable en la práctica médica con el medicamento de referencia Imbruvica® de Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Los tres parámetros farmacocinéticos evaluados de Binap® en la demostración de bioequivalencia  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-T}$  y  $ABC_{0-inf}$  cumplen con los criterios de bioequivalencia. Para el parámetro  $ABC_{0-T}$  y  $ABC_{0-inf}$  el IC<sub>90%</sub> se encuentra dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%. Para el parámetro  $C_{max}$ , el IC<sub>90%</sub> se ubica dentro del rango de bioequivalencia expandido de 69,5-143,2%, en función del CV<sub>intra</sub> de Imbruvica®, del orden del 60%.

Los resultados obtenidos permiten demostrar que Binap® tiene un comportamiento farmacocinético

semejante a Imbruvica, con valores promedios similares de  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-T}$ ,  $ABC_{0-inf}$ ,  $T_{max}$  y  $T_{1/2}$  (Tabla 3). Hasta la fecha se han reportado 10 ensayos clínicos con ibrutinib en sujetos sanos, todos de Imbruvica®, en donde se investigaron diferentes formulaciones, efecto de la ingesta de alimentos o interacciones medicamentosas con omeprazol, ketoconazol y rifampicina. Estos ensayos muestran parámetros farmacocinéticos para ibrutinib comparables a los obtenidos en el presente estudio, una  $C_{max}$  corregida por dosis del orden de los 8 a 10 ng/ml,  $T_{max}$  de 2 a 3 h y  $T_{1/2}$  de 9 a 13 hs<sup>(6,13,16-18)</sup>.

Desde el punto de vista de la seguridad de la formulación, este ensayo clínico de bioequivalencia

permite además concluir que Binap® presenta el mismo perfil de seguridad que Imbruvica® cuando se lo administra en voluntarios sanos. No obstante, es preciso mencionar ciertas limitaciones de los estudios de bioequivalencia, principalmente en lo referido a la población en estudio. En este caso se evaluaron sujetos sanos de sexo masculino con una media de edad de 27 años, lo cual no refleja la diversidad de edad, sexo y patologías de la población habitualmente tratada con ibrutinib. Del mismo modo, la evaluación de interacciones medicamentosas por la administración de fármacos concomitantes, muy habitual en pacientes tratados con ibrutinib, escapa de los objetivos de este estudio. Por lo tanto es recomendable acompañar el inicio del tratamiento con un producto bioequivalente con estrategias de monitoreo terapéutico y farmacovigilancia.

**$C_{max}$  como parámetro en la evaluación de la acción terapéutica de ibrutinib.** Cuando se administra Binap® en voluntarios sanos, se evidencia una reducción del 15% de la  $C_{max}$  promedio que se alcanza en plasma al administrar Imbruvica®, siendo idéntica la cantidad de principio activo que ambos productos liberan a plasma, evidenciado a través del parámetro ABC. Resulta válido entonces cuestionarse si esta diferencia en  $C_{max}$  plasmática podría tener algún impacto clínico. La unión ibrutinib-BTK es irreversible, debido a lo cual es posible obtener altos porcentajes de saturación de la quinasa de Bruton aún con bajas cantidades de ibrutinib<sup>(4,5)</sup>. La administración diaria del fármaco tiene entonces por función contrarrestar la síntesis de *ovo* de BTK, y asegurar la persistencia de la inhibición de la actividad quinasa en los pacientes tratados con ibrutinib.

Un ensayo clínico de fase 1 de escalado de dosis realizado para Imbruvica® (PCYC-04753) demostró que la administración diaria de 2,5 mg/kg logra una inhibición persistente de BTK, lo que equivale a una dosis de 175 mg para una persona de 70 Kg<sup>(19)</sup>. No obstante, debido a que el ibrutinib tiene una toxicidad muy baja y es bien tolerado en pacientes, en la práctica médica se administra cada 24 hs un exceso de ibrutinib de 200% a 300% (dosis de 420 y 560 mg) respecto de la dosis farmacológicamente activa. Coincidentemente con los resultados del estudio anteriormente citado, el ensayo clínico NTC02801578 demostró que en pacientes la dosis de ibrutinib pue-

de ser disminuida a 140 mg o 280 mg sin comprometer la actividad farmacológica del fármaco<sup>(20)</sup>. El objetivo de este estudio fue relacionar concentración plasmática, grado de ocupación del BTK y la respuesta farmacodinámica a ibrutinib. Se evidenció una variabilidad muy alta en los niveles de ibrutinib, tanto intracelular como en plasma. Sin embargo, la unión entre ibrutinib y BTK, evaluado como el grado de ocupación BTK, fue en todos los pacientes superior al 95%, de forma independiente a la dosis administrada. Esta alta ocupación de BTK se sustentó también en biomarcadores relevantes para el efecto terapéutico, como el nivel en plasma de la quimiocina CCL3, CCL4 y la proteína BTK.

Otro ensayo clínico post-registro evaluó la biodisponibilidad comparada de una nueva formulación de Imbruvica® en comprimidos de 560 mg a fin de reemplazar la dosificación de 4 cápsulas de 140 mg (*Trial 54179060CLL1021*)<sup>(21)</sup>. En este estudio en 102 voluntarios sanos, se observó que la administración de 560 mg de ibrutinib con la nueva formulación en comprimidos resultaba en una reducción de 27,7% en la  $C_{max}$  respecto de la administración de 4 cápsulas de 140 mg. A pesar de esta diferencia, el parámetro ABC demostró una similitud muy alta (96,7%), indicando que ambas formulaciones entregan al plasma la misma cantidad de principio activo. El análisis estadístico de bioequivalencia indicó que de acuerdo a los parámetros  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-inf}$  la formulación de 560 mg es bioequivalente a la administración de 4 cápsulas de 140 mg, con un  $IC_{90\%}$  dentro del rango de 80-125%. Sin embargo, el parámetro  $C_{max}$  no logró demostrar bioequivalencia. Estudios de modelado matemático de la inhibición de la quinasa BTK para ambas formulaciones indican que estas diferencias en  $C_{max}$  entre la administración de un comprimido de 560 mg y de 4 cápsulas de 140 mg no tendrían implicancias terapéuticas, ya que se espera obtener en ambos casos la completa inhibición de BTK. En base a estos resultados, la FDA aprobó el registro y comercialización del comprimido de Imbruvica® 560 mg y autorizó la intercambiabilidad del mismo en pacientes bajo tratamiento con Imbruvica® cápsulas 140 mg<sup>(21)</sup>.

En línea con estos hallazgos se encuadran los resultados de un estudio clínico de interacción medicamentosa en el que se evaluó el efecto del omeprazol sobre la farmacocinética de ibrutinib. El racional de este estudio se basa en que la solubilidad del fármaco

disminuye con el incremento del pH, por lo que la co-administración con inhibidores de la bomba de protones podría causar una menor biodisponibilidad de ibrutinib. En el estudio NCT02638116 se observó una  $C_{\max}$  plasmática 62,5% más baja en individuos a los que se les administró ibrutinib después de tomar omeprazol diariamente durante 5 días, respecto de la administración control<sup>(17)</sup>. El cambio en  $C_{\max}$  también se refleja en un leve retraso en  $T_{\max}$ , de 1 hora en promedio. No obstante, el parámetro ABC no se ve alterado con la ingesta de omeprazol, siendo la cantidad de principio activo que pasa a plasma idéntica en ambas condiciones (98,3%). En base a estos parámetros, predicciones de ocupación de BTK permiten inferir que no existirían diferencias relevantes en la ocupancia del receptor (RO) promedio (94% y 96% para ibrutinib solo y con omeprazol, respectivamente). Los autores del estudio concluyen que la disminución en  $C_{\max}$  no impacta en el parámetro ABC y no afecta la biodisponibilidad de ibrutinib. En el contexto de los reportes para Imbruvica® discutidos anteriormente, es posible inferir que una leve reducción sobre  $C_{\max}$  como el que se observa cuando se administra Binap® en voluntarios sanos no tendría un efecto clínicamente significativo. Los datos reportados en este estudio sugieren que sería de particular interés implementar el monitoreo terapéutico de ibrutinib en pacientes, empleando la misma metodología de espectrometría de masas desarrollada en este trabajo. Un esquema de monitoreo terapéutico de las concentraciones plasmáticas permitiría realizar al profesional médico un ajuste rápido de los esquemas de dosificación o incluso el cambio de fármaco, lo que traería beneficios impor-

tantas a los pacientes tratados con ibrutinib.

## Conclusiones

- Cuando se administra en voluntarios sanos, Binap® presenta una biodisponibilidad similar que Imbruvica®, con parámetros farmacocinéticos similares.
- Ambos productos están caracterizados por una variabilidad intra-sujeto muy alta, del orden del 60%.
- La cantidad de principio activo absorbido en plasma cuando se administra una cápsula de 140 mg de Binap® es semejante a la cantidad absorbida cuando se administra Imbruvica® ( $ABC_{0-inf} = 99,4\%$ ).
- La concentración máxima que se alcanza en plasma cuando se administra una cápsula de 140 mg de Binap® es levemente inferior que la concentración máxima que se alcanza en plasma cuando se administra Imbruvica® ( $C_{\max} = 85,1\%$ ).
- En base al mecanismo de acción del principio activo y a la comparación con otros estudios anteriores reportados para Imbruvica®, es posible concluir que la reducción en un 15% en la concentración máxima alcanzada en plasma no tiene impacto terapéutico, tomando en consideración, además, que ambas formulaciones entregan a plasma la misma cantidad de principio activo.
- Los resultados de este estudio permiten concluir que Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorios Varifarma S.A. es bioequivalente a Imbruvica® 140 mg de Janssen Cilag S.A., por lo que ambos medicamentos pueden considerarse intercambiables en la práctica médica.

**Conflictos de interés:** La investigación reportada en el presente manuscrito ha sido patrocinada por Laboratorio Varifarma S.A. en cumplimiento de los requisitos regulatorios de la autoridad sanitaria de Argentina (ANMAT).

## References

1. Davids MS, Brown JR. Ibrutinib: A first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Futur Oncol.* 2014;10(6):957-967.
2. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(29):13075-13080.
3. Marostica E, Sukbuntherng J, Loury D, et al. Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(1):111-121.
4. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 205552Orig2s000 MEDICAL REVIEW(S). Accessed July 27, 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205552Orig2s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205552Orig2s000MedR.pdf)
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP assessment report Ibrutinib. Accessed July 27, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf)
6. de Jong J, Sukbuntherng J, Skee D, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in healthy participants and patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(5):907-916.
7. Homedes N, Linares RL, Ugalde A. THE WORLD BANK Generic Drug Policies in Latin America.; 2005.
8. Kaplan W, Wirtz V, Laing R. Policy Options for Promoting the Use of Generic Medicines in Low-and Middle-Income Countries.; 2016.
9. Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: A survey of similarities and differences. *AAPS J.* 2013;15(4):974-990.
10. Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2014;6(4):304-312.
11. Tothfalusi L, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *J Pharm Pharm Sci.* 2011;15(1):73-84.
12. Chow SC, Wang H. On sample size calculation in bioequivalence trials. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001;28(2):155-169.
13. Janssen Research & Development L. PCI-32765 (ibrutinib) Clinical Study Report PCI-32765CLL1001. 2013;32765.
14. Fda, Cder. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry Biopharmaceutics.; 2018. Accessed August 10, 2020. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
15. ANMAT. Disposición 12704/16. Accessed August 10, 2020. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Noviembre\\_2016/Dispo\\_12704-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12704-16.pdf)
16. de Jong J, Skee D, Murphy J, et al. Effect of CYP3A perpetrators on ibrutinib exposure in healthy participants. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(4).
17. de Jong J, Haddish-Berhane N, Hellemans P, Jiao J, Sukbuntherng J, Ouellet D. The pH-altering agent omeprazole affects rate but not the extent of ibrutinib exposure. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(2):299-308.
18. Goods Administration T. AusPAR Attachment 2 Extract from the Clinical Evaluation Report for Ibrutinib About the Therapeutic Goods Administration (TGA).; 2016. Accessed July 27, 2020. <https://www.tga.gov.au>
19. O'Brien S, Furman RR, Fowler N, et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Monotherapy Demonstrates Long-Term Safety and Durability Of Response In Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Patients In An Open-Label Extension Study. *Blood.* 2013;122(21):4163-4163.
20. Chen LS, Bose P, Cruz ND, et al. A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2018;132(21):2249-2259. doi:10.1182/blood-2018-06-860593
21. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 210563Orig1s000 210563Orig2s000 CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S). Accessed July 27, 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210563Orig1s000,210563Orig2s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210563Orig1s000,210563Orig2s000ClinPharmR.pdf)



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.