ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 2026: 86: 1373-1375

BIOEQUIVALENCIA Y VARIABILIDAD DE LA EXPOSICIÓN INDIVIDUAL EN IBRUTINIB

GUIDO PESCE

Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

E-mail: pesceg@yahoo.com

Los estudios de bioequivalencia (BE) constituyen la base para establecer la intercambiabilidad entre formulaciones farmacéuticas mediante la comparación de parámetros farmacocinéticos como la concentración plasmática máxima (Cmax) y la exposición sistémica total (área bajo la curva, ABC). Este enfoque evalúa la equivalencia promedio entre productos mediante el intervalo de confianza del 90% del cociente de medias geométricas entre el producto multifuente y el de referencia, dentro de límites predefinidos (80–125%). Sin embargo, estos criterios no reflejan necesariamente el comportamiento a nivel individual. En este contexto, ibrutinib se presenta como un modelo ilustrativo para analizar la relación entre bioequivalencia promedio y exposición individual.

En los últimos años, la interpretación clínica de los estudios de bioequivalencia en fármacos altamente variables ha adquirido creciente interés. Estos se definen por una variabilidad intraindividual, expresada como coeficiente de variación (CV%), igual o superior al 30% en los parámetros de bioequivalencia, en los que la dispersión de la exposición individual puede ser considerable aun cuando se cumplen los criterios de bioequivalencia[1]. En este contexto, la variabilidad farmacocinética adquiere relevancia clínica, ya que dicha dispersión puede traducirse en valores de exposición fuera de los límites convencionales.

Ibrutinib representa un ejemplo clínico relevante. Se trata de un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), utilizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y otras neoplasias de células B. Se han reportado niveles elevados de variabilidad intraindividual, del orden del 60% en voluntarios sanos y entre 60–107% en pacientes incluidos en ensayos clínicos[2], lo que evidencia la magnitud de la dispersión en la exposición sistémica.

Desde el punto de vista farmacocinético, ibrutinib presenta características que explican esta elevada variabilidad, entre ellas una absorción oral rápida (Tmax 1–2 h), muy baja biodisponibilidad absoluta (~3%) asociada a un extenso metabolismo de primer paso y una marcada influencia de la administración con alimentos. En términos biofarmacéuticos, es un compuesto de baja solubilidad y alta permeabilidad (BCS clase II), cuyas propiedades del estado sólido del principio activo, junto con la formulación, pueden influir en la absorción[1,3].

Para estimar la proporción de individuos con exposición fuera del rango convencional de bioequivalencia (80–125%), se utilizaron parámetros farmacocinéticos reportados en estudios de bioequivalencia con ibrutinib [4-7]. Se asumió que la relación entre la exposición al producto Test y al producto de Referencia sigue una distribución log-normal. Cuando se dispuso del coeficiente de variación intraindividual (CV), este se transformó en una medida de dispersión en escala logarítmica y, junto con el cociente de medias geométricas (GMR), se estimó la proporción de individuos cuya exposición podría situarse por debajo del límite inferior o por encima del límite superior de bioequivalencia. La suma de am-

bas proporciones permitió estimar la proporción total de individuos fuera del rango de 80–125%. Cuando no se dispuso de CV intraindividual, este se aproximó a partir del intervalo de confianza del 90% (IC90%), el GMR y el tamaño muestral[8], y se aplicó el mismo procedimiento. Estas estimaciones representan una aproximación probabilística basada en la variabilidad intraindividual y no la proporción de sujetos por fuera del rango de bioequivalencia en los estudios originales

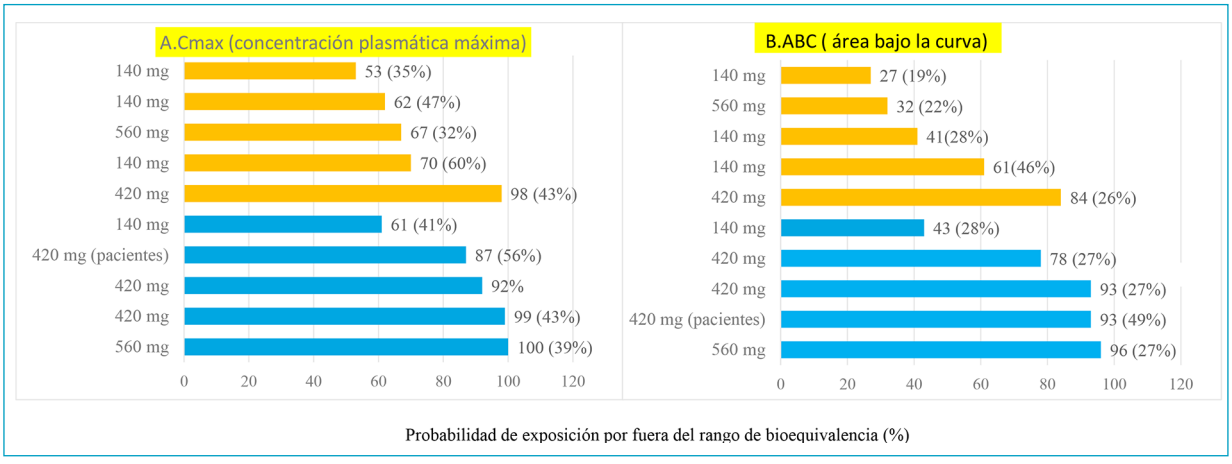
Como se ilustra en la Figura 1, existe una probabilidad considerable, y en algunos escenarios elevada, de que un individuo se sitúe fuera de estos límites. Cabe destacar que los estudios considerados para estas estimaciones cumplieron los criterios convencionales de bioequivalencia, lo que refuerza la coexistencia entre equivalencia promedio y variabilidad individual. Este fenómeno es particularmente evidente para Cmax, donde las estimaciones superan el 50% en múltiples escenarios y alcanzan valores muy elevados en condiciones asociadas al efecto de los alimentos. En el caso de AUC, si bien las probabilidades son en general menores, también se observan valores relevantes que reflejan una variabilidad significativa en la exposición sistémica total.

En concordancia con estos hallazgos, no se observa una relación consistente entre la dosis administrada, el CV% y la magnitud de la dispersión. Esto sugiere que la variabilidad en la exposición no puede explicarse únicamente por las características farmacocinéticas de ibrutinib, sino que también está influida por aspectos metodológicos de los estudios de bioequivalencia, como su diseño y el número de sujetos incluidos[1]. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la complejidad del perfil de exposición de ibrutinib y la heterogeneidad de la exposición individual.

Desde una perspectiva clínica, estos resultados sugieren que la exposición sistémica a ibrutinib puede variar considerablemente entre pacientes, incluso bajo esquemas terapéuticos similares, lo que podría contribuir a diferencias en la respuesta, la tolerabilidad y la aparición de efectos adversos. Entre estos, los eventos de grado 3 o superior más frecuentes incluyen infecciones, infestaciones y neutropenia, como se ha observado en ensayos clínicos en pacientes con neoplasias hematológicas[2].

En este contexto, factores como la administración con alimentos, las interacciones farmacológicas y las características individuales del

Figura 1 |Probabilidad estimada de exposición individual fuera del rango convencional de bioequivalencia (80–125%) para Cmax (A) y ABC (B) de ibrutinib bajo diferentes condiciones de estudio. Los valores representan la probabilidad de que un individuo se sitúe fuera de dichos límites; entre paréntesis se indican los coeficientes de variación intraindividual (CV%).Se incluyen escenarios derivados de estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos (140 mg, en ayuno y con alimentos, comparaciones producto multifuente vs. producto innovador, comparaciones intraformulación asociadas al efecto de los alimentos 420 mg), así como datos en pacientes.



Las barras azules corresponden a condiciones en ayunas y las amarillas a condiciones con alimentos. Los datos utilizados para estas estimaciones fueron obtenidos de estudios de bioequivalencia previamente publicados[4-7]

paciente, incluido el polimorfismo genético[9], adquieren relevancia en la práctica clínica más allá de lo reflejado en los estudios de bioequivalencia. Asimismo, la baja biodisponibilidad y la elevada variabilidad dificultan la implementación de estrategias de monitoreo terapéutico de ibrutinib[10] y complejizan la interpretación clínica de la exposición sistémica.

La mayoría de los estudios farmacocinéticos disponibles han sido realizados en voluntarios sanos, mientras que el uso clínico de ibrutinib ocurre en pacientes con enfermedades hematológicas, frecuentemente con comorbilidades y tratamientos concomitantes. En este contexto, la variabilidad observada en condiciones controladas podría subestimar la dispersión real en la práctica clínica.

En conjunto, estos resultados no cuestionan la validez de la bioequivalencia como herramienta regulatoria, sino que resaltan la necesidad de interpretarla en el contexto de la variabilidad farmacocinética. En este marco, la demostración de bioequivalencia entre el producto multifuente y el innovador contribuye a reducir la incertidumbre en la exposición sistémica, mientras que su ausencia podría añadir una fuente adicional de variabilidad. Estos hallazgos subrayan la importancia de integrar la información farmacocinética con la evaluación clínica para valorar la intercambiabilidad. Las estrategias regulatorias específicas permiten ajustar los criterios de aceptación según la variabilidad del producto de referencia[8], aunque no modifican la dispersión intrínseca de la exposición individual.

Bibliografía

1. Davit B, Chen M-L, Conner D, et al. Implementation of a reference-scaled average bioequivalence approach for highly variable generic drug products by the US Food and Drug Administration. *AAPS J* 2012; 14: 915-24.
2. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). En : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552orig1s000clinpharmr.pdf ; consultado abril 2026.
3. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Imbruvica. En: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf; consultado abril 2026.
4. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) Imbruvica®(Ibrutinib). En: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210563Orig1s000,210563Orig2s000ClinPharmR.pdf; consultado abril 2026.
5. Zhang R, Chong R, Yang S, He K, Wen Q. Bioequivalence of generic and branded ibrutinib capsules in healthy Chinese volunteers under fasting and fed conditions: a randomized, four period, fully replicated, crossover study. *Expert Opin Drug Metabo Toxicol* 2025; 21:875–83.
6. Hunzicker GA, Rodríguez MP, Baldo MN, et al. Estudio de biodisponibilidad comparativa de Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorio Varifarma S.A. respecto al producto de referencia Imbruvica. *Hematología* 2020; 24: 25-37.
7. Jong J, Sukbuntherng J, Skee D, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in the healthy participant and patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Chemoter Pharmacol* 2015; 75:907-16.
8. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London, 20 January 2010. En: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf; consultado abril 2026.
9. Gallais F, Ysebaert L, Despas F, et al. Population pharmacokinetics of ibrutinib and its dihydrodiol metabolite in patients with lymphoid malignancies. *Clinical Pharmacokinetics* 2020; 59:1171-83.
10. van der Kleij M, Guchelaar N, Mathijssen R, et al. Therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology. *Clinical Pharmacokinetics* 2023; 62:1333–64.