



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência de Produtos Biológicos – GPBIO
Coordenação de Equivalência Terapêutica – CETER

NOTA DE ESCLARECIMENTO Nº 002/2015/GPBIO/GGPBS/SUMED/ANVISA

OBJETO: Estudos Farmacocinéticos Comparativos de Produtos Biológicos

1. Com o objetivo de definir, harmonizar e agilizar os procedimentos relacionados à análise de estudos farmacocinéticos de produtos biológicos desenvolvidos pela via da comparabilidade, esclarecemos que, no momento da submissão do dossiê de registro, os estudos farmacocinéticos poderão ser peticionados, simultaneamente, utilizando-se o código de assunto “10846 - PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento: estudos de farmacocinética”.
2. Perfis farmacocinéticos semelhantes entre produtos biológicos, quando correlacionados à segurança e eficácia clínicas, constituem uma das evidências fundamentais para demonstração da biossimilaridade, necessária para a conclusão sobre o registro do produto pela via de desenvolvimento por comparabilidade.
3. Quando esses estudos são requeridos, os seguintes parâmetros devem ser observados para a sua condução apropriada:
 - 3.1. O protocolo do estudo farmacocinético deve justificar a inclusão de voluntários sadios ou pacientes, considerando o perfil de segurança do produto específico.
 - 3.2. Quando disponíveis, parâmetros de variabilidade intra-sujeito e inter-individual devem ser observados para determinação do número de voluntários.

3.3. Para seleção da dose utilizada nos estudos, deverão ser considerados os dados de linearidade farmacocinética.

3.4. O cronograma de coleta das amostras deverá garantir a adequada caracterização do perfil plasmático do produto (concentração versus tempo), contemplando um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do mesmo.

3.5. O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido devem ser submetidos e aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP);

3.6. A quantificação plasmática dos produtos deve ser realizada por método bioanalítico validado, conforme determinado pela Resolução RDC nº. 27, de 17 de maio de 2012.

3.7. Deve-se apresentar tabela contendo valores individuais, médias (aritmética e geométrica), desvio padrão e coeficiente de variação de todos os parâmetros farmacocinéticos relacionados à administração dos medicamentos teste e referência.

3.8. Recomenda-se que os parâmetros ASC0-t e Cmax sejam transformados em logaritmo natural. Deve-se apresentar justificativas nos casos em que se optar por realizar a análise estatística nos dados em escala original.

3.9. Deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos ASC0-t e Cmax transformados para avaliar os efeitos de sequência e de voluntário dentro da sequência, período e tratamento. Além disso, deve-se apresentar tabela de ANOVA contendo fonte, grau de liberdade, soma dos quadrados, quadrado médio, estatística F, valor de p e os coeficientes de variação intra e inter individuais.

3.10. Deve-se construir um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados transformados dos medicamentos teste e referência, para os parâmetros ASC0-t e Cmax. O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para a razão das médias geométricas dos parâmetros: (ASC0-t teste/ASC0-t referência e Cmax teste/Cmax referência). A construção deste IC deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA obtida.

3.11. Tmax será analisado como diferença individual (= teste-referência), construindo-se IC de 90%, utilizando-se teste não paramétrico.

3.12 Para estudos com administração intravenosa $ASC_{0-\infty}$ será considerado o desfecho primário. Já para estudos subcutâneos C_{max} e ASC serão considerados desfechos de suporte.

3.13 Para estudos de dose múltipla a medição da exposição total deve ser a área sob o perfil concentração-tempo desde o tempo zero para a tau tempo ao longo de um intervalo de dosagem em estado estacionário (ASC_{0-tau}), onde *tau* é a duração do intervalo entre as dosagens e este é considerado o desfecho primário. A concentração mínima no estado estacionário ($C_{trough\ ss}$) deve ser medida no final de um intervalo de dosagem antes de se iniciar a próxima dose e o C_{max} será a concentração máxima medida após a dose e estes são considerados parâmetros secundários.

3.14. Os perfis farmacocinéticos de dois produtos serão considerados semelhantes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas (ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} comparador e C_{max} teste/ C_{max} comparador) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25.

3.15. Programas estatísticos validados devem ser utilizados.

3.16. Quando necessário, modelos estatísticos apropriados, dependendo do tipo de estudo (por exemplo, de doses múltiplas), devem ser empregados.

3.17. Deverá ser elaborado um relatório descrevendo os dados do estudo e conforme a Resolução RE nº. 895, de 29 de maio de 2003. Toda a documentação do estudo deve ser enviada em formato eletrônico,

4. Tais estudos serão analisados pela Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER).

5. Foi levada em consideração a Resolução RDC nº. 55 de dezembro de 2010 e a Resolução RE nº. 895, de 29 de maio de 2003, além das exigências técnicas

elaboradas pela Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) e pela CETER após análise da documentação apresentada pelas empresas.

6. O peticionamento do assunto “10846 - PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento: estudos de farmacocinética” permitirá maior agilidade nos trâmites internos necessários para análise dos estudos de farmacocinética, preconizados pela RDC 55/2010 para registro de produtos biológicos pela via de desenvolvimento por comparabilidade.
7. Esperamos, assim, dar mais transparência técnica ao processo de trabalho da GPBIO e CETER, reduzir o número de exigências formuladas e propiciar maior celeridade na avaliação de estudos farmacocinéticos para produtos biológicos a serem registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade.

Atenciosamente,

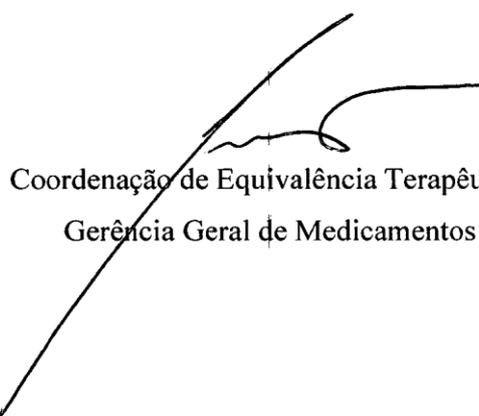
Daniela Marreco Cerqueira
SIAPE 1518120
Gerente
GPBIO/SUMED/ANVISA



Gerência de Produtos Biológicos

Gerência Geral de Produtos Biológicos, Sangue, Tecidos, Células e Órgãos

De acordo,



Coordenação de Equivalência Terapêutica
Gerência Geral de Medicamentos

Agosto/2015