**Relatório Estatístico**

Título do estudo conforme descrito no protocolo clínico.

**Pesquisadora principal do estudo**

Nome Completo, titularidade.

**Centro responsável pela elaboração do relatório bioestatístico**

**Identificação do centro - unidade do centro responsável**

Endereço do centro

Telefone para contato

**Controle de revisão/versão.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Versão** | **Data** | **Motivos para a revisão/versão do documento** |
| 0.1 | 05/02/2015 | Criação do relatório. |
| 0.2 | 06/02/2015 | Alterações pós- auditoria pelo setor de garantia de qualidade. |
| 0.3 | 07/02/2015 | Alterações solicitadas pelo patrocinador. |
| 1.0 | 07/02/2015 | Atualização para a versão final. |
| 1.1 | 08/09/2015 | Reelaboração do relatório para cumprimento de resposta da exigência. |
| 2.0 | 09/09/2015 | Atualização para a versão final. |

**Folha de assinaturas**

Título do estudo conforme descrito no protocolo clínico.

**Equipe CENTRO**

**Pesquisador responsável pela garantia da qualidade:**

Nome completo, Titularidade\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Data\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**Pesquisador responsável pela etapa estatística:**

Nome completo, Titularidade Data\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**Pesquisadora principal:**

Nome completo, Titularidade Data\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**Glossário, siglas e abreviaturas.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sigla/abreviatura** | **Significado** |
| Cmax | Concentração máxima. Ocorre em Tmax. |
| ASC0\_t | Área sob a curva do tempo 0 à última concentração mensurável. |
| ASC0\_72 | Área sob a curva truncada do tempo 0 à 72h. |
| ASC0\_inf | Área sob a curva do tempo zero ao infinito (calculado por uma extrapolação linear das últimas concentrações). |
| A.S.C | Área de superfície do corpo |
| BQL | Valor quantificado inferior ao LIQ. |
| Tmax | Tempo onde ocorre a concentração máxima observada. |
| T1/2\_z | Tempo de meia vida da fase terminal. |
| Kel (λ\_z) | Constante de eliminação. |
| %ASC\_Extrap | Percentual de ASC0-inf que é devida à extrapolação de Túltimo ao infinito. |
| I.C.\_90% | Intervalo com 90% de confiança. |
| ANOVA | Análise de variância. |
| Vol. | Voluntário. |
| CVintra | Coeficiente de variação intra-individual. |
| CVinter | Coeficiente de variação inter-individual. |
| Ln | Logaritmo neperiano. |
| Seq. | Sequência ou grupo de voluntários. |
| LSQ. | Limite superior de quantificação. |
| LIQ. | Limite inferior de quantificação. |
| n.a. | Não aplicável. |
| NC | Não calculado. |
| NE | Não estimado. |

**Tabelas**

[Tabela 1 – Sumário geral das variáveis do estudo e métodos estatísticos utilizados. 7](#_Toc411351836)

[Tabela 2 – Concentrações plasmáticas (pg/mL) de “Analito”, ao longo do tempo, referente ao tratamento T. 9](#_Toc411351837)

[Tabela 3 – Concentrações plasmáticas (pg/mL) de “Analito”, ao longo do tempo, referente ao tratamento R. 10](#_Toc411351838)

[Tabela 4 – Parâmetros primários e secundários de “Analito”, calculados com base no tempo nominal, referente ao tratamento T. 11](#_Toc411351839)

[Tabela 5 – Parâmetros primários e secundários de “Analito”, calculados com base no tempo nominal, referente ao tratamento R. 12](#_Toc411351840)

[Tabela 12 – Médias geométricas, intervalos de confiança e p-valores obtidos na análise de variância de “Fármaco”. 14](#_Toc411351841)

**Figuras**

[Figura 1 - Concentração plasmática média classificada por analito e tratamento. 13](#_Toc411352962)

**Índice**

[1 - Sumário do estudo 7](#_Toc411352986)

[1.1. Objetivo 7](#_Toc411352987)

[1.2. Desenho experimental planejado 7](#_Toc411352988)

[1.3. Especificação dos tratamentos a serem comparados 7](#_Toc411352989)

[1.4. Matriz biológica utilizada 7](#_Toc411352990)

[1.5. Tabela de resultados finais apurados 7](#_Toc411352991)

[2 - Descrição resumida do estudo estatístico 7](#_Toc411352992)

[3 - Análise farmacocinética e estatística 8](#_Toc411352993)

[3.1. Resultados farmacocinéticos 8](#_Toc411352994)

[3.1.1 - Concentrações plasmáticas classificadas por tratamento e suas respectivas medidas descritivas por tempo de coleta. 9](#_Toc411352995)

[3.1.2 - Parâmetros farmacocinéticos classificados por tratamento e suas respectivas medidas descritivas 11](#_Toc411352996)

[3.1.3 - Gráficos descritivos 13](#_Toc411352997)

[3.2. Resultados estatísticos do estudo. 14](#_Toc411352998)

[3.3. Análises estatísticas complementares (se aplicável). 15](#_Toc411352999)

[4 - Discussão dos resultados encontrados 15](#_Toc411353000)

[5 - Conclusão 15](#_Toc411353001)

[6 - Referências bibliográficas 16](#_Toc411353002)

[7 - Anexos (Listagem de saídas (*output*) dos programas utilizados) 17](#_Toc411353003)

1. Sumário do estudo
   1. Objetivo

Exemplo de especificação de objetivo:

Verificar através de um estudo de dose única, se a formulação teste de “Besilato de Anlodipino” é bioequivalente à formulação de referência quando administrada com a mesma dose e em estado de jejum.

* 1. Desenho experimental planejado

Exemplo de especificação do desenho:

Aberto, de dose única, randomizado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências cruzadas (TR e RT), utilizando-se de vinte e quatro (24) sujeitos sadios de ambos os sexos com idade entre 18-50 anos.

* 1. Especificação dos tratamentos a serem comparados

Exemplo de especificação de tratamento:

* T: 10 mg de Besilato de Anlodipino (equivalente a 1 comprimido simples – Laboratórios A Ltda), administrado em dose única, em jejum.
* R: 10 mg de Besilato de Anlodipino (equivalente a 2 comprimidos simples – Laboratório B - ), administrado em dose única, em jejum.
  1. Matriz biológica utilizada

Exemplo de matriz biológica:

Plasma sanguíneo.

* 1. Tabela de resultados finais apurados

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parâmetro** | **N** | **Razão**  **%** | **Limite inferior**  **%** | **Limite superior**  **%** | **Poder**  **%** | **Valor P**  **(efeito de Sequência)**  **%** |
| **Cmax** |  |  |  |  |  |  |
| **ASC0-t** |  |  |  |  |  |  |
| **ASC0-inf** |  |  |  |  |  |  |

**Conclusão final:**

1. Descrição resumida do estudo estatístico

Tabela 1 – Sumário geral das variáveis do estudo e métodos estatísticos utilizados.

|  |  |
| --- | --- |
| Parâmetros farmacocinéticos calculados | Cmax, ASC0-t, ASC0-inf , Tmax, %ASCExtrap,T1/2 e Kel. |
| Parâmetros farmacocinéticos primários | Cmax, ASC0-t |
| Métodos estatísticos utilizados neste estudo | * Intervalo de Confiança Paramétrico; * Análise de Variância (ANOVA); * Poder do Teste; |
| Nível de confiança fixado para o intervalo | 90% |
| Intervalo para a aceitação da equivalência | 80 –125% para Cmax e ASC0-t (dados transformados) |
| Transformação dos dados | Logarítmica (base *e*) |
| Poder mínimo desejável | 80% |
| Efeitos fixos testados na ANOVA | * Sequência; * Período; * Tratamento. |
| Efeitos aleatórios do modelo estatístico (Misto) | * Sujeito (Sequência) * Erro |
| Efeitos repetidos do modelo estatístico (Misto) | Não aplicável |
| Nível de significância fixado para os efeitos fixos da ANOVA | 5% para efeito de período e tratamento.  10% para o efeito de sequência. |
| Softwares utilizados para a analise estatística | Phoenix WinNonlin, Microsoft Excel |

1. Análise farmacocinética e estatística
   1. Resultados farmacocinéticos
      1. Concentrações plasmáticas classificadas por tratamento e suas respectivas medidas descritivas por tempo de coleta.

Tabela 2 – Concentrações plasmáticas (pg/mL) de “Anlodipino”, ao longo do tempo, referente ao tratamento Teste.

|  | |  | | **Tempo (horas)** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Suj.** | **Per.** | | **Seq.** | **0.00** | **1.00** | **2.00** | **3.00** | **4.00** | **5.00** | **5.50** | **6.00** | **6.50** | **7.00** | **8.00** | **10.00** | **12.00** | **24.00** | **36.00** | **48.00** | **72.00** |
| **1** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **2** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **3** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **5** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **6** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **7** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **8** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **9** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **10** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **11** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **12** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **13** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **14** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **15** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **16** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **17** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **18** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **20** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **21** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **24** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **N** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Média** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **EP** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Mínimo** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Máximo** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **CV%** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

MS: Amostra faltante.

Tabela 3 – Concentrações plasmáticas (pg/mL) de “Anlodipino”, ao longo do tempo, referente ao tratamento B.

|  | |  | | **Tempo (horas)** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Suj.** | **Per.** | | **Seq.** | **0.00** | **1.00** | **2.00** | **3.00** | **4.00** | **5.00** | **5.50** | **6.00** | **6.50** | **7.00** | **8.00** | **10.00** | **12.00** | **24.00** | **36.00** | **48.00** | **72.00** |
| **1** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **2** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **3** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **5** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **6** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **7** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **8** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **9** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **10** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **11** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **12** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **13** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **14** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **15** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **16** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **17** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **18** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **20** | **1** | | **TR** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **21** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **24** | **2** | | **RT** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **N** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Média** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **EP** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Mínimo** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Máximo** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **CV%** | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

* + 1. Parâmetros farmacocinéticos classificados por tratamento e suas respectivas medidas descritivas

Tabela 4 – Parâmetros primários e secundários de “Anlodipino”, calculados com base no tempo nominal, referente ao tratamento A.

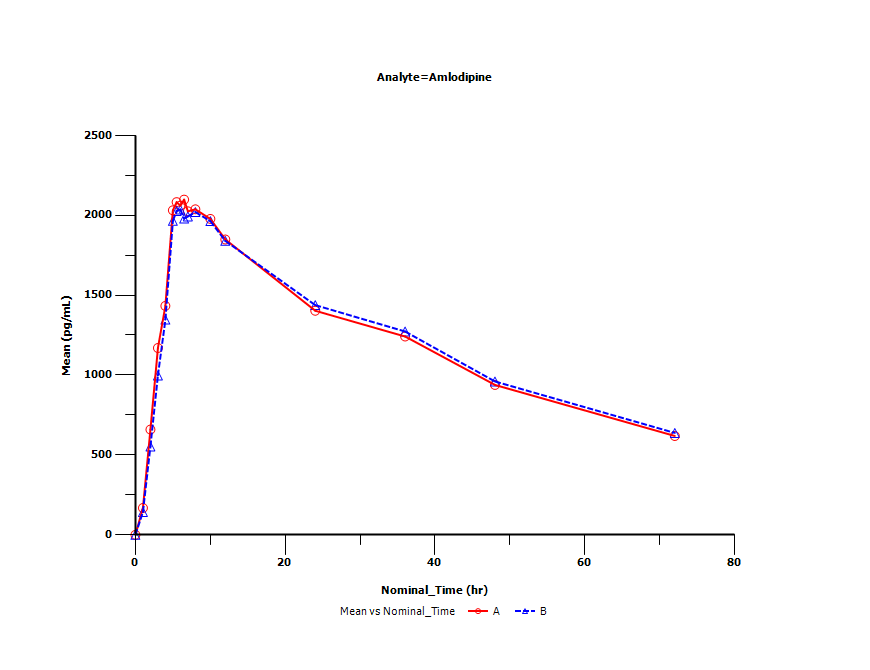
|  |  | Parâmetros Farmacocinéticos | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Suj. | Per. | Cmax | ASC0 – t | ASC0 – Inf | Tmax | %ASCExtrap | T1/2 | Kel |
| pg/mL | hr\*pg/mL | hr\*pg/mL | hr | % | hr | 1/hr |
| **1** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **2** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **3** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **5** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **6** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **7** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **8** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **9** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **10** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **11** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **12** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **13** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **14** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **15** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **16** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **17** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **18** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **19** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **20** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **21** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **24** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **N** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **Média** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **EP** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **Mínimo** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **Máximo** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **CV%** | |  |  |  |  |  |  |  |

Tabela 5 – Parâmetros primários e secundários de “Anlodipino”, calculados com base no tempo nominal, referente ao tratamento B.

|  |  | Parâmetros Farmacocinéticos | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Suj. | Per. | Cmax | ASC0 – t | ASC0 – Inf | Tmax | %ASCExtrap | T1/2 | Kel |
| pg/mL | hr\*pg/mL | hr\*pg/mL | hr | % | hr | 1/hr |
| **1** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **2** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **3** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **5** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **6** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **7** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **8** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **9** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **10** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **11** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **12** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **13** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **14** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **15** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **16** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **17** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **18** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **19** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **20** | **2** |  |  |  |  |  |  |  |
| **21** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **24** | **1** |  |  |  |  |  |  |  |
| **N** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **Média** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **EP** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **Mínimo** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **Máximo** | |  |  |  |  |  |  |  |
| **CV%** | |  |  |  |  |  |  |  |

* + 1. Gráficos descritivos

Figura 1 - Concentração plasmática média classificada por analito e tratamento.



* 1. Resultados estatísticos do estudo.

Tabela 12 – Médias geométricas, intervalos de confiança e p-valores obtidos na análise de variância de “Anlodipino”.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Resultados Estatísticos por Parâmetro Farmacocinético** | | | |
|  | **Cmax** | **ASC0-t** | **ASC0-inf** |
| **Médias Geométricas obtidas pelo método dos mínimos quadrados** | | | |
| **Comparador (R)** |  |  |  |
| **Teste (T)** |  |  |  |
| **Intervalos de confiança (*Shortest*) obtidos para a razão entre os tratamentos (dados transformados)** | | | |
| **Contraste** | **IC\_90%** | **IC\_90%** | **IC\_90%** |
| **T vs. R** |  |  |  |
| **Estimativas pontuais obtidas para a razão dos tratamentos (%)** | | | |
| **T/R** |  |  |  |
| **Poder do Teste *A Posteriori* (%)** | | | |
| **T/R** |  |  |  |  |
| **Erro Quadrático Médio (Variância do Erro)** | | | |
| **Inter sujeito** |  |  |  |
| **Intra sujeito** |  |  |  |
| **Coeficiente de Variação (%)** | | | |
| **Inter sujeito** |  |  |  |
| **Intra sujeito** |  |  |  |
| **P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Sequencial)** | | | |
| **Sequência** |  |  |  |
| **Tratamento** |  |  |  |
| **Período** |  |  |  |
| **P-valores obtidos para os efeitos fixos da ANOVA (Parcial)** | | | |
| **Sequência** |  |  |  |
| **Tratamento** |  |  |  |
| **Período** |  |  |  |

* 1. Análises estatísticas complementares (se aplicável).

1. Discussão dos resultados encontrados

Exemplo de discussão:

A fim de verificar se a formulação teste de “Fármaco”, sob a forma de comprimidos simples, seria bioequivalente à formulação de referência quando administradas em jejum, o presente estudo foi planejado e executado como um ensaio aberto, de dose única, randomizado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências cruzadas e utilizando apenas sujeitos sadios e de ambos os sexos, com idade variando entre 18-50 anos.

Inicialmente, foram randomizados 24 sujeitos sadios a fim de que o estudo finalizasse com um poder mínimo de 80%. No entanto, devido aos casos de desistências e/ou exclusões (sujeito 1), somente 23 sujeitos foram incluídos na análise estatística. Os motivos de desistências/exclusões encontram-se descritos no relatório clínico. Ressalta-se que devido ao pequeno tamanho amostral nenhum teste de significância foi executado para avaliar a hipótese de normalidade dos parâmetros farmacocinéticos.

Os parâmetros Cmax, ASC0-t, ASC0-72, ASC0-inf, Tmax, ASC%extrap, T1/2 e Kel, foram determinados utilizando o software *WinNonlin (Phoenix*) conforme havia sido previsto no protocolo clínico. As análises estatísticas foram executadas no módulo *Bioequivalence Wizard*, que automaticamente calcula os intervalos de confiança e estima todas as estatísticas adicionais necessárias ao estudo.

Os gráficos de concentrações plasmáticas de “Fármaco” encontram-se plotados na seção XXX. As tabelas contendo as concentrações plasmáticas e os parâmetros farmacocinéticos individuais, separados por tratamento, bem como suas estatísticas descritivas, constam respectivamente nas seções YYY e WWW.

Considerando os p-valores apresentados na seção VVV (vide as tabelas de ANOVA no output do software), não foram constatadas diferenças significativas, ao nível de 5% de significância para o fator “Tratamento” e ao nível de 10% de significância para o fator “Sequência” em nenhum dos seguintes parâmetros: Ln\_Cmax, Ln\_ASC0-t. Entretanto, para o parâmetro Ln\_Cmax foi observado um possível efeito de “Período”, ao nível de 5% de significância. Assim sendo, conclui-se que as médias resultantes dos dois tratamentos apresentam diferenças significativas apenas neste parâmetro e fator onde foi observado possível efeito.

Para concluir pela equivalência de biodisponibilidade entre os tratamentos, empregou-se a seguinte regra para a conclusão: os intervalos, com 90% de confiança (*Shortest C.I.*), construídos para a razão das médias geométricas dos parâmetros Cmax e ASC0-t para o “Fármaco” (teste/comparador) deveriam estar todos compreendidos entre 80-125% (dados transformados para o *Ln*) conforme previsto no protocolo clínico.

1. Conclusão

Exemplo de conclusão:

Baseado nos resultados obtidos com o presente estudo, conclui-se que os produtos *teste* (Ativo – Patrocinador do estudo) sob a forma de comprimido simples e *comparador* (Ativo – Empresa detentora do registro do produto referência) sob a forma de comprimidos simples, **são bioequivalentes**, em jejum.

1. Referências bibliográficas

Exemplo de lista de referências:

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. Resolução - RE nº. 895, de 29 de maio de 2003.
2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. Resolução - RE nº. 898, de 29 de maio de 2003.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. Resolução - RE nº. 1170, de 19 de Abril de 2003.
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. Manual de Boas Práticas de Biodisponibilidade e Bioequivalência. v. 01. mod. 03, 2002. 66 p.
5. GUIDANCE FOR INDUSTRY – Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. U.S. Department of Health and Human Services; FDA-CDER, 2001.
6. GUIDANCE FOR INDUSTRY – Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services; FDA-CDER, 2003.
7. CHOW, S.C.; LIU, J.P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 2ª ed. New York: Marcel Dekker, 2000. 584 p.
8. BON, C.; BOLTON, S. Pharmaceutical Statistics – Practical and Clinical Applications. 4ª ed. New York: Marcel Dekker, 2004. 755 p.
9. JONES, B.; PATTERSON, S. Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology. Chapman &Hall/CRC, 2005. 370 p.
10. HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V.W.; PIGEOT, I. Bioequivalence Studies in Drug Development – Methods and Applications. John Wiley &Sons Ltda. 2007. 311.
11. DILETTI, E.; HAUSCHKE, D.; STEINIJANS, V.W. Sample Size Determination for Bioequivalence By Means of Confidence Intervals. Int. J. Clin. Pharmacol. Therap., 29:1-8.1991.
12. Pharsight Corp. PHOENIX WINNONLIN version 6.x for Windows [Computer Program Practical Guide]. Pharsight, Corp: Mountain View, USA. 2008.
13. Anexos (Listagem de saídas (*output*) dos programas utilizados)

Anexo 1 – Gráficos individuais

Anexo 2 – Saída do programa utilizado (Resultados estatísticos conclusivos)



**Anexo 1**

Gráficos individuais

Inserir os gráficos individuais na melhor resolução possível

**Anexo 1 |** Saída do Phoenix WinNonlin



**Anexo 2**

Saída do Phoenix WinNonlin, SAS, SPSS, etc.