



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ANEXO 2

**AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DE BIOEQUIVALÊNCIA POPULACIONAL
(BIOEQUIVALÊNCIA *IN VITRO*)**

A bioequivalência populacional é avaliada a partir do cálculo de $\tilde{\xi}_U$ e das médias geométricas entre produto teste e produto referência.

$$\tilde{\xi}_U = \hat{\delta}^2 + s_T^2 - s_R^2 - \theta_{BE} \max\{\sigma_0^2, s_R^2\} + \sqrt{U},$$

Para calcular $\tilde{\xi}_U$, é necessário o cálculo dos seguintes parâmetros:

1) $\hat{\delta}$:

$$\hat{\delta} = \bar{y}_T - \bar{y}_R \sim N\left(0, \frac{\sigma_T^2}{m_T} + \frac{\sigma_R^2}{m_R}\right)$$

Onde \bar{y}_k é a média de y_{ijk} sobre i e j para um k fixo.

2) s_k^2 :

$$s_k^2 = \frac{1}{m_k - 1} \sum_{j=1}^{m_k} (y_{jk} - \bar{y}_k)^2 \sim \frac{\sigma_k^2 \chi_{m_k-1}^2}{m_k - 1}$$

Onde $k = T$, para o medicamento teste; $k = R$, para o medicamento de referência.

3) U : soma dos seguintes quantis:

1º quantil:
$$\left[\left(|\hat{\delta}| + z_{0.95} \sqrt{\frac{s_T^2}{m_T} + \frac{s_R^2}{m_R}} \right)^2 - \hat{\delta}^2 \right]^2$$

2º quantil:
$$s_T^4 \left(\frac{m_T - 1}{\chi_{0.05; m_T-1}^2} - 1 \right)^2$$





ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

3º quantil:

$$(1 + c\theta_{BE})^2 s_R^4 \left(\frac{m_R - 1}{\chi_{0.95; m_R - 1}^2} - 1 \right)^2$$

4) $c = 1$, se $s_R^2 \geq \sigma_0^2$; $c = 0$, se $s_R^2 < \sigma_0^2$;

5) $\theta_{BE} = 1,11$;

6) $\sigma_0^2 = 0,01$;

7) Utilizar os dados transformados em ln;

Os medicamentos teste e de referência são bioequivalentes *in vitro* se:

a) $\tilde{\zeta}_U < 0$.

b) O limite superior de IC95% do critério é menor que $\theta_{BE} = 1,11$;

c) A razão das médias geométricas entre produto teste e produto referência estiver dentro do intervalo [90% ; 111%];

Referência:

Chow, S.C., Shao, J and Wang, H. In vitro bioequivalence testing. *Statistics in Medicine*. 2003; 22:55–68.