



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

**VIVIANE SAYURI MOGRÃO SUZUKI**

**CRITÉRIOS PARA DETERMINAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE  
MEDICAMENTOS DE ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO**

**FORTALEZA**

**2019**

VIVIANE SAYURI MOGRÃO SUZUKI

CRITÉRIOS PARA DETERMINAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE  
MEDICAMENTOS DE ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.  
Co-orientadora: Dra. Kelen Carine Costa Soares.

FORTALEZA

2019

---

S972c SUZUKI, VIVIANE SAYURI MOGRÃO.  
Critérios para determinação de bioequivalência de medicamentos de índice terapêutico estreito / Viviane Sayuri Mogrão Suzuki. – 2019.  
48 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.

Coorientação: Profa. Dra. Kelen Carine Costa Soares.

1. Bioequivalência. 2. Medicamentos de índice terapêutico estreito. 3. Concentração máxima. 4. Área sob a curva. I. Título.

CDD 615.1

---

VIVIANE SAYURI MOGRÃO SUZUKI

CRITÉRIOS PARA DETERMINAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE  
MEDICAMENTOS DE ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão (Orientador)  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

---

Prof.<sup>a</sup>. Dra. Geanne Matos de Andrade  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup>. Dra. Raquel Carvalho Montenegro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

FORTALEZA

2019

A Deus.

A minha mãe pelo carinho constante.

Ao Daniel pelo suporte e paciência.

Ao Davi, luz na minha vida.

“A diferença entre um remédio e um veneno está só na dosagem”.

(Paracelso – Médico e físico do séc. XVI)

## RESUMO

A política nacional de genéricos, iniciada em 1999, trouxe grande benefício à população ao aumentar a concorrência e conseqüentemente, uma queda no preço médio de medicamentos. Considerando todo o arcabouço legal de medicamentos não inovadores disposto nos guias de agências reguladoras internacionais, e a fragilidade dos medicamentos de índice terapêutico estreito com relação ao seu potencial de ineficácia ou eventos adversos, é de extrema importância que o Brasil revise os guias sobre os requisitos necessários para registro de medicamentos genéricos e similares desta categoria. Dessa forma, o objetivo geral desse trabalho foi propor a alteração dos limites de estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência desses medicamentos, seguindo os limites já estabelecidos por outras agências reguladoras. Para isso, um levantamento dos critérios adotados pelo FDA, EMA, NIHS (Japão), *Health Canada* e OMS foi realizado, avaliando-se também quais fármacos são considerados de índice terapêutico estreito. Como resultado deste estudo, foi proposto o estreitamento dos limites de bioequivalência de medicamentos de índice terapêutico estreito para 90,00 a 111,11%. Foram escolhidos os fármacos ácidos valpróico, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, fenitoína, lítio, sirolimo, tacrolimo, teofilina e varfarina como de índice terapêutico estreito. Após análise da técnica de escalonamento dos limites de bioequivalência seguido pelo FDA, decidiu-se pela não utilização desse modelo. Foi proposto a alteração dos limites obrigatória para o parâmetro ASC dos fármacos escolhidos, e alteração dos limites para  $C_{max}$  para os fármacos ciclosporina, digoxina, fenitoína e carbonato de lítio. Sugeriu-se que essas alterações sejam inseridas na revisão da normativa que trata sobre as provas de biodisponibilidade relativa / bioequivalência.

**Palavras-chave:** 1. Bioequivalência. 2. Medicamentos de índice terapêutico estreito. 3. Concentração máxima. 4. Área sob a curva.

## ABSTRACT

Since 1999, the National generic policy has brought great benefit to the population because of increased competition and hence, decreased average price of drugs. Considering the entire legal framework of non-innovator drugs set out in the guidelines of international regulatory agencies and the fragility of narrow therapeutic index drugs regarding their potential for ineffectiveness or adverse events, it's of the utmost importance that Brazil revise the guidelines on the requirements for registration of generic and similar drugs of this category. Thus, the general objective of this work was to propose the limits alteration of relative bioavailability / bioequivalence studies of these drugs, following the limits already established by other regulatory agencies. To do this, a survey of the criteria adopted by the FDA, EMA, NIHS (Japan), Health Canada and WHO was carried out, and it was also evaluated which drugs are considered of narrow therapeutic index. As a result of this study, it was proposed narrowing the limits of bioequivalence of drugs with narrow therapeutic index to 90.00 to 111.11%. The drugs valproic acid, carbamazepine, cyclosporine, digoxin, phenytoin, lithium, sirolimus, tacrolimus, theophylline and warfarin were chosen as a narrow therapeutic index drug. After analyzing the scaled bioequivalence technique followed by the FDA, it was decided not to use this model. It was proposed to change the mandatory limits for the AUC parameter of the chosen drugs, and change the limits for  $C_{max}$  for the drugs cyclosporine, digoxin, phenytoin and lithium carbonate. It was suggested that these changes be included in the revision of the legislation dealing with the relative bioavailability / bioequivalence tests.

**Keywords:** 1. Bioequivalence. 2. Narrow Therapeutic Index Drugs. 3. Maximum concentration. 4. Area under the curve.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Demonstração do efeito da variabilidade em estudos de bioequivalência (YU L.X., et al, 2015).....	14
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparativo entre os limites estabelecidos pelas agências reguladoras e OMS.....	25
Tabela 2: Eleição de medicamentos de índice terapêutico estreito por agência reguladora.....	27
Tabela 3: Limites de Bioequivalência baseado na variabilidade intraindividual do produto de referência. ....	29
Tabela 4: Comparativo dos medicamentos de referência.....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva de concentração versus tempo
BE	Bioequivalência
$C_{max}$	Concentração máxima
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Intervalo de confiança
IN	Instrução Normativa
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i> - Conselho Internacional para Harmonização
MITE	Medicamentos de índice terapêutico estreito
NIHS	<i>National Institute of Health Science</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 POSIÇÃO DAS AGÊNCIAS REGULADORAS .....	16
2.1 Cenário Nacional .....	16
2.2 Cenário Internacional .....	17
2.3 Organização Mundial de Saúde .....	19
2.4 Relevâncias e justificativa .....	20
3 OBJETIVOS .....	21
4 METODOLOGIA .....	22
4.1 Análise comparativa dos guias internacionais .....	22
4.2 Levantamento dos fármacos classificados como MITE .....	22
4.3 Bioequivalência escalonada .....	23
4.4 Avaliação da importância do $C_{max}$ .....	23
4.5 Elaboração de texto para proposta de revisão de Resolução .....	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	25
5.1 Análise comparativa dos guias internacionais .....	25
5.2 Escolha dos fármacos .....	26
5.3 Bioequivalência escalonada .....	28
5.4 Avaliação da importância do $C_{max}$ .....	30
5.5 Elaboração de texto para proposta de revisão de Resolução .....	33
6 CONCLUSÃO .....	35
REFERÊNCIAS .....	36
APÊNDICE A – Proposta de texto para inclusão na norma que trata das provas de biodisponibilidade relativa / bioequivalência de medicamentos. ....	40
APÊNDICE B – Proposta de Instrução Normativa com a lista de MITE. ....	41
ANEXO 1 – Guia da varfarina sódica. ....	42

## 1 INTRODUÇÃO

A política de genéricos no Brasil, iniciada com a regulamentação da Lei nº 9787/99, tem sido uma das principais tentativas governamentais para ampliar o acesso da população a medicamentos (HASENCLEVER, 2004). Uma vez expirada a patente do medicamento referência, a entrada de genéricos, no mercado farmacêutico a um preço mais baixo, pode provocar um aumento da concorrência e conseqüentemente, uma queda no preço médio de medicamentos, beneficiando a população. Com o aumento da pressão sobre os orçamentos de saúde e a conseqüente necessidade de adequar as expectativas de saúde aos recursos disponíveis, a substituição por um produto genérico parece ser uma opção atraente para reduzir custos (JOHNSTON A., 2013).

No cenário mundial, o início dos medicamentos genéricos se deu em 1984 com a lei de restabelecimento de concorrência de preço de medicamentos e termo de patentes dos Estados Unidos da América, denominada *“the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act”* (também conhecida como Lei Hatch-Waxman) que permitia aos produtores, de medicamentos já conhecidos clinicamente, pular a etapa de condução dos ensaios clínicos e realizar somente o estudo de bioequivalência com o produto original, o que era considerado suficiente para comprovar a equivalência entre os medicamentos. Pouco depois, o modelo americano foi seguido por outros países; o primeiro país a licenciar sua substituição genérica foi a Austrália em 1994. Atualmente, a maioria dos países aceita a substituição de um medicamento original por um produto de cópia (PAVELIU, BENGEEA, PAVELIU, 2011).

A comprovação da intercambialidade entre medicamento genérico e referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos, geralmente assegurado pela comprovação da equivalência farmacêutica, da bioequivalência e das Boas Práticas de Fabricação e controle de qualidade (LINSBINSKI, MUSIS, MACHADO, 2008).

A bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham

comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental, assim definida pela Lei 9787/99.

Os estudos de bioequivalência são normalmente farmacocinéticos, realizados por meio da quantificação do fármaco e/ou do metabólito ativo na circulação. Podem ser realizados estudos que envolvem medidas de efeito farmacodinâmico, nos casos em que não é possível quantificar o fármaco na circulação de forma precisa e exata.

Pode-se afirmar que a era de estudos de biodisponibilidade iniciou-se a partir de 1945, com a primeira publicação do conceito de disponibilidade biológica. O desenvolvimento, durante a década de 1960, de técnicas analíticas possibilitou o desenvolvimento de métodos sensíveis o suficiente para permitir a quantificação de drogas ou metabólitos, inicialmente na urina, e posteriormente no plasma. Isto possibilitou a avaliação e comparação da biodisponibilidade de diferentes formulações em voluntários, bem como a demonstração de que diferenças significativas entre estas podem ocorrer (ANVISA, 2002).

O termo biodisponibilidade é, na verdade, uma contração de disponibilidade biológica. Considera-se biodisponibilidade como sendo a taxa e a extensão na qual uma molécula ativa é absorvida e torna-se disponível no sítio de ação da droga. Considerando-se que a quantidade do fármaco contida no fluido biológico está em equilíbrio com o sítio de ação, a biodisponibilidade é determinada através da medida da concentração do princípio ativo da droga em sangue total, soro ou outro fluido biológico apropriado, em função do tempo (ANVISA, 2002).

Um estudo comparativo de biodisponibilidade se refere à comparação da biodisponibilidade de diferentes formulações do mesmo fármaco ou de diferentes produtos farmacêuticos. Quando estes são considerados bioequivalentes, assume-se que ambos irão fornecer o mesmo efeito terapêutico ou que são equivalentes terapêuticos e podem ser intercambiáveis. Dois produtos são considerados bioequivalentes se as suas taxas e extensões de absorção não demonstrarem uma diferença significativa, quando administrado na mesma dose molar sob condições similares em um estudo desenhado apropriadamente (CHOW, LIU, 2009).

Do ponto de vista regulatório, considera-se que um produto teste é bioequivalente a um produto de referência se o intervalo de confiança (IC) de 90%

da relação média geométrica da ASC (área sob a curva de concentração vs. tempo) e  $C_{max}$  (concentração máxima) entre o teste e o referência caem dentro dos limites de 80,00–125,00%. Esta abordagem baseia-se no pressuposto de que uma diferença de 20% entre os produtos teste e de referência não é clinicamente significativa (JIANG et al., 2015).

Para drogas com índice terapêutico estreito - onde pequenas diferenças na dose ou na concentração sanguínea podem levar a falhas terapêuticas graves e / ou reações adversas a medicamentos - uma diferença de 20% na concentração sanguínea ou na exposição ao medicamento pode ser inaceitável (JIANG et al., 2015).

Em modelos animais, o índice terapêutico pode ser definido como a razão entre a dose letal da droga para 50% da população ( $DL_{50}$ ) pela dose eficaz em 50% da população ( $DE_{50}$ ). Quanto maior o índice terapêutico, mais seguro é o medicamento. Geralmente, considera-se que um medicamento tem um bom perfil de segurança se essa razão exceder o valor de 10 (TAMARGO et al., 2015). O índice terapêutico é considerado pequeno quando a relação entre  $DL_{50}$  e  $DE_{50}$  é 2 ou abaixo de 2.

A razão terapêutica estreita é definida pelo FDA como:

1. A dose letal média ( $DL_{50}$ ) difere menos que duas vezes da dose eficaz média ( $DL_{50}$ ).
2. A concentração tóxica mínima difere menos de duas vezes da concentração eficaz mínima no sangue.
3. O uso seguro e eficaz dos medicamentos requer cuidadosa titulação e monitoramento do paciente (LEVY, 1998).

De acordo com o Lawrence X. Yu, pesquisador do FDA, medicamentos de índice terapêutico estreito (MITE) geralmente possuem as seguintes características:

- Relação dose-resposta medicamentosa íngreme dentro da faixa de dose usual ou intervalo estreito entre as concentrações efetivas da droga e as concentrações associadas à toxicidade grave;

- Sujeito a monitorização terapêutica de fármacos com base em medidas farmacocinéticas (PK) ou farmacodinâmicas (PD) para garantir o uso seguro e eficaz da droga; e
- Pequena variabilidade intraindividual.

Considerando os procedimentos estatísticos de BE, os MITE, por apresentarem essa pequena variabilidade intraindividual, podem passar no critério de IC de 90% com limites entre 80,00-125,00% com uma diferença maior na resposta média, como mostrado na Figura 1 (YU L.X., et al, 2015).

Um medicamento genérico ou similar de baixa variabilidade pode ser bioequivalente e ter seus parâmetros avaliados,  $C_{max}$  e ASC, deslocados tanto para o limite inferior (80%) quanto para o limite superior (125%). Para os MITE, esse deslocamento para o limite inferior pode significar uma ineficácia, e para o limite superior, a ocorrência de eventos adversos.

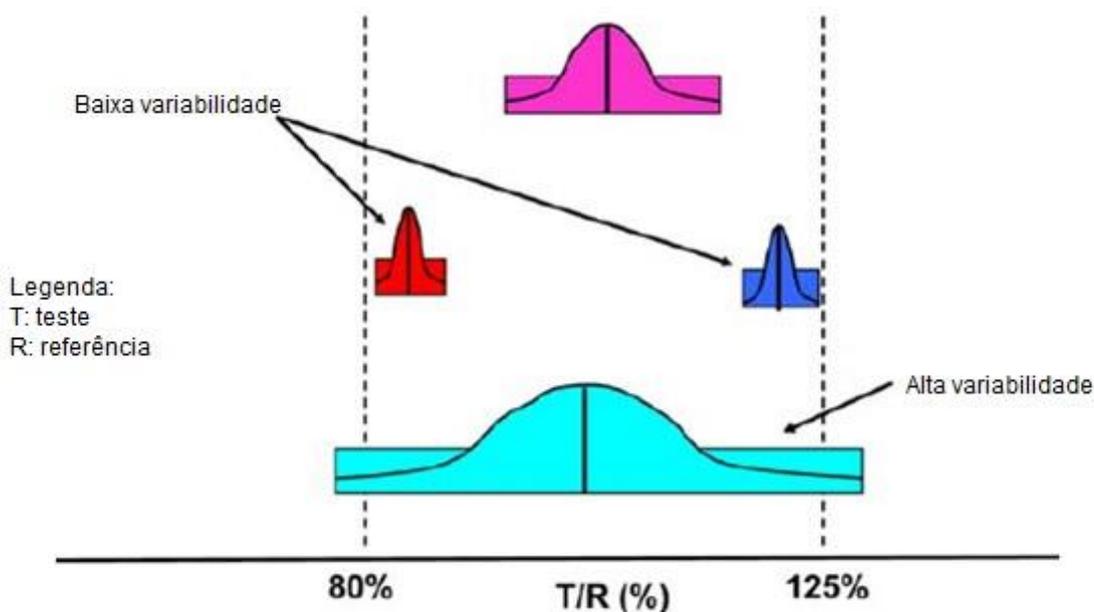


Figura 1: Demonstração do efeito da variabilidade em estudos de bioequivalência (YU L.X., et al, 2015).

Devido à pequena diferença entre a concentração eficaz e tóxica, pequenas alterações na dosagem de MITE podem levar a alterações significativas na resposta PD, e, portanto, a dose deve ser individualizada. Isso pode resultar em efeitos potencialmente subterapêuticos ou tóxicos, particularmente em pacientes

com idade avançada, com comorbidades ou recebendo vários medicamentos (TAMARGO et al., 2015). Sendo assim, a dose dos MITE deve ser individualizada e mantida dentro de uma faixa extremamente estreita, que pode não estar satisfeita com os padrões atuais da BE.

## 2 POSIÇÃO DAS AGÊNCIAS REGULADORAS

### 2.1 Cenário Nacional

Atualmente, a Resolução RE nº 1170, de 19 de abril de 2006, estabelece que dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ( $ASC_{0-t}$  teste/ $ASC_{0-t}$  referência e  $C_{max}$  teste/ $C_{max}$  referência) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25. Outros limites de IC de 90% para  $C_{max}$ , previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas.

A RDC nº 10, de 2 de janeiro de 2001 que aprovava o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, citava em seu texto que para fármacos que apresentem índice terapêutico estreito, tais como carbamazepina, ácido valpróico, clindamicina, entre outros, devia-se adotar IC 95%. Tal Resolução foi revogada pela RDC nº 84, de 19 de março de 2002. Atualmente está vigente a RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017 que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Desde a revogação da RDC nº 10 não há em nenhuma Resolução vigente na Anvisa a definição de MITE no âmbito do registro de medicamentos genéricos.

A RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007 que Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, elenca os seguintes fármacos como de índice terapêutico estreito: ácido valpróico, aminofilina, carbamazepina, ciclosporina, clindamicina, clonidina, clozapina, colchicina, digitoxina, digoxina, disopiramida, fenitoína, lítio, minoxidil, oxcarbazepina, prazosina, primidona, procainamida, quinidina, teofilina, varfarina, verapamil (cloridrato).

Não há em nenhuma Resolução vigente na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) um critério diferente para a avaliação da bioequivalência/biodisponibilidade relativa dos MITE, sendo utilizado o critério estabelecido para a bioequivalência de medicamentos genéricos, similares e novos disposto na RE nº 1170/2006, que estabelece limites de 80 a 125%.

## 2.2 Cenário Internacional

Outras agências reguladoras possuem a prerrogativa de estreitamento do IC para MITE. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) traz em seu *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* CPMP/EWP/QWP/1401/98, que em casos específicos de produtos com um índice terapêutico estreito, o intervalo de aceitação para ASC deve ser estreitado para 90,00-111,11%. Nos casos em que  $C_{max}$  é de particular importância para a segurança, eficácia ou monitorização do nível da droga, o intervalo de aceitação de 90,00-111,11% também deve ser aplicado para este parâmetro. O EMA não define um conjunto de critérios para categorizar os fármacos como MITE decidindo caso a caso, baseando-se em considerações clínicas.

O EMA possui em seu sítio eletrônico guias de bioequivalência de produtos específicos. Esta secção inclui a orientação de bioequivalência específica para o produto avaliado, que resume num formato padronizado os princípios relevantes de concepção do estudo para demonstração de bioequivalência. Dentro dos produtos que possuem seus guias específicos, os fármacos colchicina, everolimo, sirolimo e tacrolimo foram identificados como de índice terapêutico estreito. O documento *Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP)*, publicado em 19 de novembro de 2015, também descreve a ciclosporina como um MITE, embora esta não tenha um guia específico.

O Health Canada restringiu os limites médios de BE da ASC para medicamentos de dose crítica para 90,00–112,00%. No guia *Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects*, medicamentos de dose crítica são definidos como aqueles onde diferenças comparativamente pequenas na dose ou concentração levam a falhas terapêuticas sérias e/ou reações adversas sérias que podem ser persistentes, irreversíveis, lentamente reversíveis, ou fatais, que pode resultar em internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente, incapacidade persistente ou significativa ou morte. Reações adversas que requerem intervenção médica significativa para prevenir um desses desfechos também são consideradas graves (Health Canada, 2012).

O Health Canada disponibiliza uma lista, não limitada, de medicamentos de dose crítica: ciclosporina, digoxina, flecainida, lítio, fenitoína, sirolimo, tacrolimo, teofilina e varfarina (Health Canada, 2012).

A agência do Japão, *National Institute of Health Sciences* (NIHS), traz em seu guia *Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms* uma lista de fármacos classificados como de índice terapêutico estreito, a destacar: aprindina, carbamazepina, clindamicina, clonazepam, clonidina, ciclosporina, digitoxina, digoxina, disopiramida, etinilestradiol, etosuximida, guanetidina, isoprenalina, lítio, metotrexato, fenobarbital, fenitoína, prazosina, primidona, procainamida, quinidina, compostos antidiabéticos de sulfonilureia, tacrolimo, compostos de teofilina, ácido valpróico, varfarina, zonisamida, glibuzol. Apesar da lista, o Japão não altera os limites de 80,00–125,00% para os parâmetros ASC e  $C_{max}$  (NIHS, 2012).

O *Food and Drug Administration* (FDA) não descreve em guia geral o estreitamento do IC para MITE e não disponibiliza lista de fármacos.

Na reunião de *Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology* (ACPS-CP) realizada em julho de 2011, foram realizadas apresentações sobre BE e padrões de qualidade para MITE. Durante a conferência, com base nos esforços de simulação do FDA, foi proposto que os MITE devam realizar um estudo replicado para quantificar a variabilidade dos produtos teste e referência e usar uma abordagem de escalonamento para a determinação de BE. Os limites do IC mudariam em função da variabilidade intra-individual do produto de referência. O FDA propôs aos MITE que os limites de BE padrão sejam 90-111% e que eles sejam escalonados usando uma constante regulatória de  $\sigma_0 = 0,1$  (que corresponde a um CV de 10,03%). Se a variabilidade do medicamento de referência for  $\leq 10\%$ , os limites BE são estreitados para 90,00-111,11%. Se a variabilidade de referência for  $> 10\%$ , os limites de BE serão maiores que 90,00-111,11%, mas restrito aos limites de 80 a 125%.

O FDA disponibilizou em dezembro de 2012 guia específico para o medicamento varfarina sódica comprimido, em que concluiu que este é um MITE, informa como deve ser conduzido o estudo e apresenta os métodos para análise estatística usando a BE escalonada.

Outros medicamentos como ácido valpróico, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, everolimo, fenitoína, levotiroxina, sirolimo, tacrolimo foram designados pelo FDA como MITE e descrevem em seu guia que seja adotada a análise estatística de BE escalonada descrita no guia da varfarina. Foram usados os seguintes critérios para classificá-los:

- (i) Razão entre intervalo terapêutico estimado / concentração tóxica: existe pouca separação entre doses terapêuticas e tóxicas (ou as concentrações sanguíneas / plasma associadas);
- (ii) As concentrações sub-terapêuticas podem levar a falha terapêutica grave;
- (iii) O uso está sujeito a monitorização terapêutica baseada em PK ou medidas PD;
- (iv) Possui uma variabilidade intraindividual baixa a moderada (isto é, não mais do que 30%) para ASC;
- (v) Na prática clínica, as doses são frequentemente ajustadas em incrementos muito pequenos (menos de 20%) (YU, L.X., et al, 2015).

### 2.3 Organização Mundial de Saúde

A Organização Mundial de Saúde (OMS) em seu guia *Annex 7 - Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, publicado em 2006 e atualizado em 2015, descreve que se for determinado que o princípio ativo possui um índice terapêutico estreito, a faixa de aceitação da bioequivalência deve ser restrita 90,00-111,11% para o parâmetro  $ASC_{0-t}$  e a faixa de aceitação da bioequivalência pode precisar ser restrita a 90,00-111,11% para  $C_{max}$ , se apropriado.

## 2.4 Relevâncias e justificativa

Considerando todo o arcabouço legal disposto nos guias de agências reguladoras internacionais, é de extrema importância que o Brasil revise os guias sobre as definições de BE, haja vista que é essencial definir um intervalo apropriado de BE para os MITE devido ao potencial de ineficácia ou eventos adversos.

A definição de um critério duradouro, seguro e amplamente aplicável para a BE é essencial para o desenvolvimento de medicamentos globalmente seguros. Isso é essencial à medida que os pacientes e os fabricantes crescem e se expandem para mercados emergentes, vendem e produzem MITE. Harmonizar o critério de BE globalmente facilitará a produção segura e oportuna desses medicamentos genéricos, ao mesmo tempo em que garante altos padrões de intercambiabilidade entre fronteiras (HOTTINGER, M., LIANG, B. A., 2012).

Este trabalho visa realizar uma revisão da Resolução de bioequivalência no que se refere aos critérios exigidos para os MITE, o que é de extrema importância para que a Anvisa esteja harmonizada com procedimentos já realizados por outros órgãos internacionais, considerando que são recebidos na Agência muitos processos de registro de empresas internacionais e que apresentam o mesmo dossiê para diversos países.

Ademais, constitui um tema relevante para saúde pública, haja vista que os medicamentos de índice terapêutico estreito devem ter critérios mais rigorosos durante a avaliação do seu registro, para que seja assegurado que não tenham falhas terapêuticas e / ou reações adversas graves durante seu uso pela população.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo geral é propor a alteração dos limites do IC para estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência de medicamentos de índice terapêutico estreito.

Os objetivos específicos são:

- a) Realizar uma análise comparativa dos guias internacionais que tratam sobre o estreitamento do IC para MITE;
- b) Realizar um levantamento sobre quais os fármacos que são classificados como de índice terapêutico estreito;
- c) Determinar se será utilizada a técnica de escalonamento dos limites do IC, como definido pelo FDA no guia da varfarina, com base nos dados de variabilidade intraindividual obtidos no estudo de bioequivalência;
- d) Determinar em quais casos deve-se estreitar os limites para o parâmetro  $C_{max}$ , conforme descrito no guia do EMA e da OMS;
- e) Elaborar texto para inclusão na minuta de revisão da Resolução que trata sobre provas de biodisponibilidade relativa / bioequivalência e elaborar uma lista com os fármacos para os quais serão exigidos os novos limites de IC.

## 4 METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido por meio das seguintes etapas:

### 4.1 Análise comparativa dos guias internacionais

Para realizar uma análise comparativa dos limites de IC de MITE, um levantamento dos guias e regulamentações existentes, relacionados aos estudos de bioequivalência, foi realizado por meio de pesquisa em sítios eletrônicos das principais agências regulatórias internacionais. Foram selecionados guias de alguns países/regiões signatários do Conselho Internacional para Harmonização - ICH.

Os guias dos seguintes países/regiões foram consultados:

- União Europeia (EMA)
- Estados Unidos (FDA)
- Canadá (Health Canada)
- Japão (NIHS)

Como observador permanente do ICH, documentos da OMS relacionados ao tema em questão também foram avaliados e utilizados comparativamente.

### 4.2 Levantamento dos fármacos classificados como MITE

Para identificar os fármacos classificados como de índice terapêutico estreito, os guias dos países/regiões discriminados acima foram verificados para identificar possíveis listas de MITE.

Com relação ao FDA foi verificado seu sítio eletrônico <<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>> e identificado quais dos produtos com guias disponíveis foram identificados como MITE e solicitado que seguisse a tratativa utilizada para o método estatístico de bioequivalência escalonada da varfarina.

Com relação ao EMA foi verificado seu sítio eletrônico <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific->

[guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance](#)> e identificado quais dos produtos com guias disponíveis foram identificados como MITE e solicitado que utilizasse o estreitamento dos limites.

Para validar os fármacos eleitos como de índice terapêutico estreito, dados de artigos científicos, livros e outras bibliografias foram consultados.

#### 4.3 Bioequivalência escalonada

Para identificar quais os critérios utilizados pelo FDA para condução de estudo de BE com MITE, foi avaliado detalhadamente o procedimento descrito no guia da varfarina, assim como artigos publicados referente ao procedimento de bioequivalência escalonada usado pela agência americana para os cálculos estatísticos da BE.

#### 4.4 Avaliação da importância do $C_{max}$

As bulas dos medicamentos de referência do Brasil foram coletadas através do sistema bulário, que disponibiliza as bulas aprovadas dos medicamentos registrados pela Anvisa. Foi feita a avaliação das bulas para identificar os cuidados de monitoramento terapêutico e definir se o parâmetro  $C_{max}$  é importante para a segurança, eficácia ou monitorização do nível da droga e assim ter seu limite estreitado para 90,00 a 111,11%. Outros documentos, como artigos, foram utilizados para pesquisar sobre a segurança e eficácia dos fármacos escolhidos.

#### 4.5 Elaboração de texto para proposta de revisão de Resolução

A proposta de texto para minuta de revisão foi elaborada com base nos levantamentos dos guias de bioequivalência das agências reguladoras dos Estados Unidos (FDA), da União Europeia (EMA), do Canadá (Health Canada), do Japão (NIHS) e da OMS.

O texto foi elaborado seguindo os padrões da Anvisa para elaboração de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC).

Foi dada continuidade ao texto disposto na RE n. 1170 de 2006, após o item f da Etapa Estatística disposto no Anexo da referida Resolução, que descreve que dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ( $ASC_{0-t}$  teste/ $ASC_{0-t}$  referência e  $C_{max}$  teste/  $C_{max}$  referência) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25.

Para inclusão dos fármacos identificados como de índice terapêutico estreito em ato normativo, foi utilizada a opção de Instrução Normativa (IN) haja vista que esta permite uma alteração mais fácil e rápida da lista, já que este documento legal não precisa constar da agenda regulatória da Anvisa para ser revisado.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Análise comparativa dos guias internacionais

Após avaliação das referências bibliográficas, verificou-se que para os países EUA, Canadá e para a União Europeia, os limites estabelecidos para a aceitação da bioequivalência de MITE foram estreitados.

Algumas diferenças foram identificadas para o desenho do estudo. Canadá e União Europeia obrigam o estreitamento do IC para o parâmetro ASC. O FDA propõe uma bioequivalência escalonada para ambos os parâmetros ASC e  $C_{max}$ .

Ainda, o EMA sugere que se o  $C_{max}$  for importante para a segurança e eficácia do medicamento, este também deve ter seus limites estreitados para 90,00 a 111,11%.

Já o FDA propõe um desenho de estudo cruzado, completamente replicado, com 4 períodos, para que se possa avaliar a variabilidade intraindividual e proceder com a bioequivalência escalonada.

A agência do Japão e a Anvisa não alteram os limites da bioequivalência quando se trata da avaliação de MITE, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Comparativo entre os limites estabelecidos pelas agências reguladoras e OMS.

<b>Agência reguladora</b>	<b>Critério BE para medicamentos gerais</b>	<b>Critério BE para medicamentos de índice terapêutico estreito</b>
Anvisa	80,00 – 125,00%	80,00 – 125,00%
FDA	80,00 – 125,00%	90,00 – 111,11%
EMA	80,00 – 125,00%	90,00 – 111,11%
Health Canada	80,00 – 125,00%	90,00 – 112,00%
NIHS (Japão)	80,00 – 125,00%	80,00 – 125,00%
OMS	80,00 – 125,00%	90,00 – 111,11%

Considerando que outros órgãos propõem o estreitamento dos limites, sendo o critério de 90,00 – 111,11% o mais comum entre eles, é importante que a Anvisa adeque a sua legislação atual para estreitar os limites da bioequivalência de MITE para 90,00 – 111,11% para ASC e para  $C_{max}$ , quando necessário.

## 5.2 Escolha dos fármacos

Para a escolha dos fármacos foi levado em consideração a posição das agências reguladoras internacionais, as quais descrevem em guias de bioequivalência ou guias de produtos específicos, quais são os medicamentos considerados de índice terapêutico estreito.

Após análise dos documentos regulatórios foi possível elencar os fármacos descritos na Tabela 2.

Como resultado dessa pesquisa, foi utilizado como critério de escolha para definir quais os fármacos que seriam elencados como MITE, aqueles fármacos denominados como de índice terapêutico estreito por 3 (três) ou mais agências reguladoras, haja vista que as agências escolhidas são internacionalmente conhecidas e possuem respeito na área regulatória e já possuem experiência na condução de estudos de BE de MITE, além de utilizar a Resolução vigente RDC nº 67/2007 da Anvisa. Foram então escolhidos os fármacos ácido valpróico, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, fenitoína, lítio, sirolimo, tacrolimo, teofilina e varfarina.

Os medicamentos escolhidos se enquadram em várias indicações terapêuticas: insuficiência cardíaca (digoxina), tromboembolismo (varfarina), convulsões (ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína), asma (teofilina), depressão (lítio), imunossupressão (ciclosporina, sirolimo e tacrolimo).

Tabela 2: Eleição de medicamentos de índice terapêutico estreito por agência reguladora.

<b>Fármacos</b>	<b>FDA</b>	<b>EMA</b>	<b>Health Canada</b>	<b>NIHS (Japão)</b>	<b>Anvisa*</b>
Ácido valpróico	X			X	X
Aminofilina					X
Aprindina				X	
Carbamazepina	X			X	X
Ciclosporina	X	X	X	X	X
Clindamicina				X	X
Clonazepam				X	
Clonidina				X	X
Clozapina					X
Colchicina		X			X
Digitoxina				X	X
Digoxina	X		X	X	X
Disopiramida				X	X
Etinilestradiol				X	
Etosuximida				X	
Everolimo	X	X			
Fenobarbital				X	
Fenitoína	X		X	X	X
Flecainida			X		
Glibuzol				X	
Guanetidina				X	
Isoprenalina				X	
Levotiroxina	X				
Lítio			X	X	X
Metotrexato				X	
Minoxidil					X
Oxcarbazepina					X
Prazosina				X	X
Primidona				X	X
Procainamida				X	X
Quinidina				X	X
Sirolimo	X	X	X		
Sulfonilureia (compostos)				X	
Tacrolimo	X	X	X	X	
Teofilina (compostos)			X	X	X
Varfarina	X		X	X	X
Verapamil					X
Zonisamida				X	

\*conforme descrito na RDC nº 67/2007.

Algumas classes, como os imunossupressores, trazem suas próprias considerações particulares, já que pequenas variações nas concentrações de drogas no sangue podem resultar em redução da imunossupressão ou aumento da toxicidade, com efeitos potencialmente adversos nos resultados dos pacientes (JOHNSTON A., 2013).

Outros medicamentos, como a varfarina quando atinge níveis supraterapêuticos (medidos através da monitorização da PD do tempo de protrombina e do índice normalizado internacional) podem levar a eventos hemorrágicos maiores ou fatais e os medicamentos indicados para tratar epilepsia podem causar graves falhas terapêuticas em concentrações sub-terapêuticas. Assim, os MITE devem ser cuidadosamente dosados e monitorados (YU L.X., et al, 2015).

Alguns desses medicamentos tem seu uso bem estabelecido, como é o caso da varfarina, que é comercializada desde 1954, e a digoxina que foi descoberta há mais de dois séculos, e são amplamente conhecidos como de índice terapêutico estreito (BLIX, H. S., et al., 2010) (LIANG, MACKAY, LOVETT, 2013).

Com relação aos imunossupressores, várias organizações oferecem guias sobre os cuidados de uso e com a troca de medicamentos de referência por genéricos. *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, *The Efficacy and Safety of PRescribing In Transplantation Group (ESPRIT)* e *The European Society for Organ Transplantation (ESOT)* são algumas dessas organizações internacionais que orientam o uso dos imunossupressores, o que fortalece a escolha desses fármacos como MITE (JOHNSTON A., 2013).

Todos esses critérios embasam a escolha dos fármacos selecionados.

### 5.3 Bioequivalência escalonada

Resultados de testes de simulação conduzidos pelo FDA, indicaram que uma abordagem que estreita os limites de BE com base na variabilidade do medicamento de referência é adequada para avaliar a BE de MITE. Um desenho de estudo cruzado, completamente replicado (4 períodos) permite a comparação de variabilidade além da comparação de médias. Nestes casos, o estudo de BE deve

cumprir os limites de aceitação para ambas as médias e variabilidade, para que dois MITE sejam declarados bioequivalentes (YU L.X., et al, 2015). Os detalhes sobre como implementar a abordagem de bioequivalência escalonada estão descritos no documento *Draft Guidance on Warfarin Sodium*, que se encontra presente no Anexo 1.

Como os produtos de teste e de referência são dados duas vezes para cada voluntário, o desenho de estudo de quatro braços, cruzado, replicado integralmente, possibilita o escalonamento do limite de BE, baseado na variabilidade intraindividual do produto de referência tanto para a ASC como para a  $C_{max}$ .

Ao aplicar os cálculos matemáticos propostos no guia da varfarina, quando a variabilidade do produto de referência é  $<10\%$ , os limites de BE implícitos na relação de médias geométricas serão menores que  $90,00\% - 111,11\%$ . Por outro lado, quando a variabilidade de referência é  $>10\%$ , os limites de BE implícitos serão maiores que  $90,00\% - 111,11\%$ , mas são limitados a  $80,00\% - 125,00\%$ . Para garantir que os limites de BE para MITE nunca sejam maiores do que aqueles para drogas convencionais, é essencial que todos os estudos estejam dentro dos limites de BE média escalonada e BE média não-escalonada de  $80,00\% - 125,00\%$ .

A tabela 3 demonstra de forma mais detalhada quais os limites utilizados quando a variabilidade intraindividual do produto de referência é calculada.

Tabela 3: Limites de Bioequivalência baseado na variabilidade intraindividual do produto de referência.

<b>CV<sub>VR</sub></b>	<b>Limites de BE escalonada</b>
5	94,87 – 105,41%
10	90,02 – 111,08%
15	85,35 – 117,02%
20	81,17 – 123,20%
$>21,42$	80,00 – 125,00%

Além dos critérios de avaliação de BE escalonada e não-escalonada ( $80,00 - 125,00\%$ ), o FDA propõe uma avaliação do desvio padrão da variabilidade intraindividual entre o produto teste e o produto de referência. Segundo o guia, a variabilidade intraindividual é declarada equivalente quando o limite superior do IC

de 90% da razão entre o desvio padrão da variabilidade do teste e desvio padrão da variabilidade do produto de referência é menor ou igual a 2,5 (YU L.X., et al, 2015).

Todo o detalhamento dos cálculos pode ser verificado no documento *Draft Guidance on Warfarin Sodium*. Tal documento foi avaliado e não será incluído na proposta de alteração dos limites de BE para MITE.

A justificativa para a não utilização destes critérios está no fato que os MITE, como já destacado na parte introdutória, são medicamentos de baixa variabilidade intraindividual. Assim, mesmo que sejam realizados todos os cálculos propostos pelo FDA, a maioria dos MITE ficariam dentro dos limites de 90,00 a 111,11% com base na sua variabilidade intraindividual, tornando-se desnecessário todos os procedimentos descritos pelo FDA.

#### 5.4 Avaliação da importância do $C_{max}$

Considerando que não será utilizada a bioequivalência escalonada seguida pelo FDA para estreitar os limites do estudo de BE de MITE, é necessário avaliar em quais casos os limites para o parâmetro  $C_{max}$  deverão ser estreitados. Esta avaliação caso a caso do  $C_{max}$  é seguida pelo EMA e pela OMS. Como regra, o intervalo para o parâmetro ASC deverá estar entre 90,00 a 111,11% para estudos de BE de MITE.

Foram avaliadas as bulas dos medicamentos de referência dos fármacos classificados como MITE e que serão elencados em uma lista no formato de IN. Essas bulas foram coletadas no sistema da Anvisa denominado bulário que apresenta todas as bulas aprovadas dos medicamentos registrados pela agência.

Para o ácido valpróico, a bula do medicamento Depakene® destaca que experiências empregando regimes de doses de uma a quatro vezes ao dia, assim como estudos em modelos de epilepsias em primatas envolvendo taxas constantes de infusão, indicam que a biodisponibilidade sistêmica diária total (extensão de absorção) é o principal determinante do controle da convulsão e que as diferenças nas taxas de pico-vale plasmático entre as formulações de valproato não tem consequências conhecidas do ponto de vista clínico. Desse contexto pode-se inferir

que somente a ASC é considerada de relevância clínica e que o parâmetro  $C_{max}$  não tem influência na segurança e eficácia (ANVISA, 2019).

Na bula do medicamento Tegretol®, fármaco carbamazepina, é encontrado a seguinte recomendação de monitoramento de níveis plasmáticos: Apesar da correlação entre a posologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina, e entre níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade serem muito tênues, a monitorização dos níveis plasmáticos pode ser útil nas seguintes situações: aumento significativo da frequência de crises/verificação da aderência do paciente durante a gravidez, no tratamento de crianças ou adolescentes, na suspeita de distúrbio de absorção, na suspeita de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (veja "Interações medicamentosas"). O texto não pede a quantificação do  $C_{max}$  como medida de monitoramento, somente em casos específicos, portanto, este parâmetro não terá seus limites de BE estreitado (ANVISA, 2017).

Conforme descrito na bula do medicamento Sandimmun®, quando ciclosporina é utilizado em pacientes transplantados, o monitoramento de rotina dos níveis sanguíneos de ciclosporina é uma importante medida de segurança. Em pacientes transplantados é necessária uma rotina de monitoramento dos níveis de ciclosporina no sangue para evitar efeitos adversos devido a altos níveis e prevenir a rejeição do órgão devido a baixos níveis. Com essa informação é possível inferir que tanto ASC quanto  $C_{max}$  devem ter seus limites estreitados (ANVISA, 2014).

O fármaco digoxina não possui medicamento de referência eleito pela Anvisa, entretanto, existe evidência de ensaios clínicos de que a eficácia é dependente da concentração dentro do intervalo terapêutico, e evidência considerável de toxicidade concentração-dependente. As faixas de concentração terapêutica e tóxica se sobrepõe e a toxicidade pode ocorrer mesmo dentro da faixa terapêutica (CAMPBELL, T. J., WILLIAMS, K. M., 2001). Esses dados caracterizam o  $C_{max}$  como um parâmetro importante para a segurança do medicamento.

Para o fármaco fenitoína, a bula do medicamento Hidantal® informa que as concentrações plasmáticas de fenitoína acima do intervalo considerado ideal podem produzir estado de confusão mental como delírio, psicose ou encefalopatia, ou raramente, disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A

redução da dose do medicamento está indicada se a concentração de fenitoína for excessiva, o que confere ao parâmetro  $C_{max}$  importância clínica (ANVISA, 2018).

A informação descrita na bula do medicamento Carbolitium®, fármaco carbonato de lítio, descreve que  $C_{max}$  é um importante parâmetro de monitoramento terapêutico. É informado que há uma variação interindividual ampla nas concentrações séricas obtidas após uma dada dose, e também naquela necessária para o efeito terapêutico. Concentrações também podem variar consideravelmente de acordo com o regime de dosagem (quer administrada em doses diárias únicas ou divididas), função renal, o regime alimentar do paciente, o estado de saúde do paciente, o tempo em que a amostra de sangue é colhida, e outros medicamentos, tais como sais de sódio ou diuréticos, bem como pela formulação e a biodisponibilidade. Além disso, há apenas uma estreita margem entre o agente terapêutico e a concentração sérica tóxica de lítio. Portanto, não só é a titulação individual de dosagem essencial para assegurar concentrações apropriadas constantes para o paciente de lítio, mas as condições sob as quais as amostras de sangue são tomadas para a monitorização devem ser cuidadosamente controladas (ANVISA, 2019).

Para os fármacos sirolimo e tacrolimo, as respectivas bulas dos medicamentos de referência Rapamune® e Prograf® descrevem o monitoramento das concentrações mínimas no sangue (ANVISA, 2019). As evidências obtidas em um estudo de grande porte randomizado, multicêntrico, controlado e comparativo de sirolimo solução oral com drágeas confirmam que as diferenças nas taxas de absorção não influenciam a eficácia do medicamento. Para o tacrolimo, estudos indicam que a eficácia não parece estar sempre relacionada à concentração. A toxicidade do tacrolimo aumentou gradualmente com o aumento das concentrações sangüíneas em alguns estudos, enquanto em outros, a relação foi menos clara. As concentrações sangüíneas em pacientes sem toxicidade geralmente não diferem significativamente de outras que sofreram efeitos adversos (ERICSON, J. E., et al., 2017). Essas informações esclarecem que o  $C_{max}$  não é importante como medida de monitoramento.

As bulas dos medicamentos Teolong® e Marevan®, dos fármacos teofilina e varfarina, respectivamente, descrevem o monitoramento através da resposta do medicamento (indicador PD), especificamente a atividade

anticoagulante no caso da varfarina (ANVISA, 2014). Para a teofilina também são verificados a ocorrência de eventos adversos (ANVISA, 2018). A ausência de monitoramento do  $C_{max}$  infere que este parâmetro não deve ter seus limites de BE estreitados.

A tabela 4 estabelece de forma objetiva quais fármacos devem ter os limites para o parâmetro  $C_{max}$  estreitados, haja vista que este parâmetro é considerado de importância clínica para segurança e eficácia do medicamento.

Tabela 4: Comparativo dos medicamentos de referência.

<b>Fármaco</b>	<b>Medicamento de referência</b>	<b>Monitoramento do <math>C_{max}</math></b>	<b>Limites de BE para <math>C_{max}</math></b>
Ácido valpróico	Depakene®	Não	80,00 – 125,00%
Carbamazepina	Tegretol®	Não	80,00 – 125,00%
Ciclosporina	Sandimmun®	Sim	90,00 – 111,11%
Digoxina	*	Sim	90,00 – 111,11%
Fenitoína	Hidantal®	Sim	90,00 – 111,11%
Carbonato de lítio	Carbolitium®	Sim	90,00 – 111,11%
Sirolimo	Rapamune®	Não	80,00 – 125,00%
Tacrolimo	Prograf®	Não	80,00 – 125,00%
Teofilina	Teolong®	Não	80,00 – 125,00%
Varfarina	Marevan®	Não	80,00 – 125,00%

\* Não há medicamento de referência eleito pela Anvisa.

### 5.5 Elaboração de texto para proposta de revisão de Resolução

Os resultados dos levantamentos sobre o estreitamento dos limites de BE para estudos com MITE comprovam que é de extrema importância que seja aplicado para o parâmetro ASC. Portanto, no texto que trata sobre tal assunto a ser inserido em minuta de revisão de Resolução, deve constar que os limites de BE para o parâmetro ASC deverão ser estreitados para 90,00 a 111,11% quando forem conduzidos estudos com MITE. Esta regra permanecerá no corpo do texto da Resolução, por ser obrigatória a todos os MITE.

Com relação ao parâmetro  $C_{max}$ , seus limites serão estreitados caso a caso. Conforme avaliação das bulas dos medicamentos de referência, para os fármacos ciclosporina, digoxina, fenitoína e carbonato de lítio, os limites de  $C_{max}$  também serão restritos a 90,00 a 111,11%. Este texto será descrito em IN, haja vista que a revisão de quais fármacos poderão ter o  $C_{max}$  com limites de 90,00 a 111,11% será dinâmica, o que necessita um documento legal menos rígido para atualização e publicação. O mesmo acontecerá para a lista de fármacos classificados como MITE, a qual deverá ser publicada como IN.

## 6 CONCLUSÃO

A avaliação comparativa entre os guias do FDA, EMA, NIHS (Japão), Health Canada e OMS demonstrou que os critérios utilizados para condução de estudos com medicamentos de índice terapêutico estreito devem ser revisados, e a alteração dos limites de 90,00 a 111,11% deve ser seguida pela Anvisa.

Concluiu-se que os fármacos ácido valpróico, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, fenitoína, carbonato de lítio, sirolimo, tacrolimo, teofilina e varfarina são de índice terapêutico estreito e para esses, o parâmetro ASC avaliado no estudo de bioequivalência deve ter seus limites estreitados para 90,00 a 111,11%.

Com relação aos procedimentos estatísticos, determinou-se que o cálculo de bioequivalência média deve ser utilizado, haja vista que a bioequivalência escalonada utilizada pelo FDA não é discriminativa já que os MITE possuem baixa variabilidade. Assim, a revisão dos critérios de bioequivalência seguiu os moldes definidos nos guias do EMA e OMS, que estabelecem a obrigatoriedade de estreitamento para o parâmetro ASC e a avaliação caso a caso da importância do  $C_{max}$  e a consequente alteração dos limites para 90,00 a 111,11%.

Para os fármacos ciclosporina, digoxina, fenitoína e carbonato de lítio, os limites para o parâmetro  $C_{max}$  também devem ter seus limites estreitados.

Foi definido o texto para inclusão em RDC de forma a descrever a obrigatoriedade da alteração dos limites de 90,00 a 111,11% para MITE e foi elaborado texto com a lista dos medicamentos descritos acima para publicação no formato de IN.

## REFERÊNCIAS

ANVISA, Bula do medicamento Carbolitium. Aprovada em abril de 2019. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3454212019&pIdAnexo=11125972](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3454212019&pIdAnexo=11125972)

ANVISA, Bula do medicamento Depakene. Aprovada em março de 2019. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2406252019&pIdAnexo=11081337](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2406252019&pIdAnexo=11081337)

ANVISA, Bula do medicamento Hidantal. Aprovada em janeiro de 2018. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1026412018&pIdAnexo=10449899](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1026412018&pIdAnexo=10449899)

ANVISA, Bula do medicamento Marevan. Aprovada em outubro de 2014. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pIdAnexo=2243449](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pIdAnexo=2243449)

ANVISA, Bula do medicamento Prograf. Aprovada em março de 2019. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5053822019&pIdAnexo=11215632](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5053822019&pIdAnexo=11215632)

ANVISA, Bula do medicamento Rapamune. Aprovada em outubro de 2018. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10812572018&pIdAnexo=10849823](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10812572018&pIdAnexo=10849823)

ANVISA, Bula do medicamento Sandimmun. Aprovada em setembro de 2014. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7995512014&pIdAnexo=2217712](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7995512014&pIdAnexo=2217712)

ANVISA, Bula do medicamento Tegretol. Aprovada em dezembro de 2017. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25000062017&pIdAnexo=10379050](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25000062017&pIdAnexo=10379050)

ANVISA, Bula do medicamento Teolong. Aprovada em setembro de 2018. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10538232018&pIdAnexo=10840121](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10538232018&pIdAnexo=10840121)

ANVISA, Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência. Brasília. 2002.

BLIX, H. S., et al. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalized patients. *Pharmacy Practice (Granada)*, v. 8, n. 1, p. 50-55. 2010.

BRASIL, Congresso Nacional. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do “Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos”. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 24 abr. 2006.

CAMPBELL, T. J.; WILLIAMS, K. M. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. v. 52, n. 1, p. 21S–34S, setembro 2001.

CHOW, S-C.; LIU, J-P. Introduction. In: \_\_\_\_\_. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. 3ª edição. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2009. p.3-30.

CHOW, S-C.; LIU, J-P. Review of Regulatory Guidances on Bioequivalence. In: \_\_\_\_\_. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. 3ª edição. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2009. p.581-610.

ENDRENYI L, TOTHFALUSI L. Determination of bioequivalence for drugs with narrow therapeutic index: reduction of the regulatory burden. *J Pharm Pharm Sci*, v. 16, p. 676–682, 2013.

ERICSON, J. E., et al. A systematic literature review approach to estimate the therapeutic index of selected immunosuppressant drugs following renal transplantation. *Ther Drug Monit*. v. 39, n. 1, p. 13–20, fevereiro 2017.

European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Janeiro 2010. Acessado em novembro de 2018. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).

European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). EMA/618604/2008 Rev. 13. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP). 19 de novembro de 2015. Acessado em novembro de 2018. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party_en.pdf).

European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Colchicine tablet 0.5 mg and 1 mg product-specific bioequivalence guidance. Draft. 28 de fevereiro de 2019. Acessado em abril de 2019. Disponível em

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-colchicine-tablet-05-mg-1-mg-product-specific-bioequivalence-guidance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-colchicine-tablet-05-mg-1-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf).

European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Everolimus tablets 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg and 1 mg; 2.5 mg, 5 mg and 10 mg, dispersible tablets 0.1 mg and 0.25 mg; 2 mg, 3 mg and 5 mg product-specific bioequivalence guidance. 15 de dezembro de 2016. Acessado em abril de 2019. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/everolimus-tablets-025-mg-05-mg-075-mg-1-mg-25-mg-5-mg-10-mg-dispersible-tablets-01-mg-025-mg-2-mg-3\\_mg-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/everolimus-tablets-025-mg-05-mg-075-mg-1-mg-25-mg-5-mg-10-mg-dispersible-tablets-01-mg-025-mg-2-mg-3_mg-3_en.pdf).

European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Sirolimus coated tablets 0.5, 1 and 2 mg, oral solution 1 mg/ml product-specific bioequivalence guidance. 21 de maio de 2015. Acessado em abril de 2019. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/sirolimus-coated-tablets-05-1-2-mg-oral-solution-1-mg/ml-product-specific-bioequivalence-guidance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/sirolimus-coated-tablets-05-1-2-mg-oral-solution-1-mg/ml-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf).

European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Tacrolimus granules for oral suspension 0.2 and 1 mg product-specific bioequivalence guidance. 1 de abril de 2016. Acessado em abril de 2019. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/tacrolimus-granules-oral-suspension-02-1-mg-product-specific-bioequivalence-guidance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/tacrolimus-granules-oral-suspension-02-1-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf).

FDA. Individual product bioequivalence recommendations—warfarin sodium. Acessado em novembro de 2018. Disponível em [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Warfarin\\_Sodium\\_tab\\_09218\\_RC12-12.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Warfarin_Sodium_tab_09218_RC12-12.pdf).

FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Briefing Information. Meeting of the Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology. Topic 1: bioequivalence (BE) and quality standards for narrow therapeutics index (NTI) drug products. Julho 2011.

HASENCLEVER, L. O mercado de medicamentos genéricos no Brasil. Brasília. Instituto de Economia/UFRJ. 2004.

Health Canada. Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects. Effective Date 22/05/2012. Acessado em novembro de 2018. Disponível em [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applicdemande/guide-ld/bio/gd\\_standards\\_ld\\_normes-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applicdemande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.pdf). 2012.

HOTTINGER, M., LIANG, B. A. Deficiencies of the FDA in Evaluating Generic Formulations: Addressing Narrow Therapeutic Index Drugs. American Journal of Law & Medicine, v. 38, p. 667-689, 2012.

JIANG, W. et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion. The AAPS Journal, v. 17, n. 4, julho 2015.

JOHNSTON, Atholl. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm*, v. 20, p. 302–307, agosto 2013.

LEVY, Gerhard. What are narrow therapeutic index drugs? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 63, n. 5, maio 1998.

LIANG, B. A.; MACKEY, T. K.; LOVETT, K. M. Illegal “No Prescription” Internet Access to Narrow Therapeutic Index Drugs. *Clinical Therapeutics*, v. 35, n. 5, p. 694-700, 2013.

LINSBINSKI, L. D.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Rev. Bras. Farm*, v. 89, n. 3, p. 214-219. 2008.

National Institute of Health Sciences. Guideline for bioequivalence studies for different strengths of oral solid dosage forms. 29 de fevereiro de 2012. Acessado em novembro de 2018. Disponível em [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/strength/GL-E\\_120229\\_ganryo.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/strength/GL-E_120229_ganryo.pdf). 2012.

National Institute of Health Sciences. Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. 29 de fevereiro de 2012. Acessado em abril de 2019. Disponível em [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/Generic/GL-E\\_120229\\_BE.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/Generic/GL-E_120229_BE.pdf).

PAVELIU, M. S.; BENGEA, S.; PAVELIU, S. F. Generic Substitution Issues: Brand-generic Substitution, Generic-generic Substitution, and Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index (NTI)/Critical Dose Drugs. *Maedica A Journal of Clinical Medicine*, v. 6, n.1, 2011.

SARPATWARI, A. et al. Generic Versions of Narrow Therapeutic Index Drugs: A National Survey of Pharmacists’ Substitution Beliefs and Practices. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 103, n. 6, p. 1093-1099, junho 2018.

TAMARGO, J. et al. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 71, p. 549–567, 2015.

World Health Organization. Annex 7 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Relatório 45. 2015. Acessado em abril de 2019. Disponível em [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/Annex7-TRS992.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf).

YU L.X. Quality and bioequivalence standards for narrow therapeutic index drugs. 2011. Acessado em novembro de 2018. Disponível em <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM292676.pdf>.

YU L.X., et al. Novel Bioequivalence Approach for Narrow Therapeutic Index Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 97, n. 3, março 2015.

**APÊNDICE A – Proposta de texto para inclusão na norma que trata das provas de biodisponibilidade relativa / bioequivalência de medicamentos.**

Para os casos de medicamentos que contenham fármacos presentes na Instrução Normativa nº \_\_\_ de \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_ que dispõe sobre a lista de fármacos classificados como de índice terapêutico estreito, o intervalo de aceitação para ASC deve ser ajustado para 90,00 - 111,11%. Quando a  $C_{max}$  é de particular importância para a segurança, eficácia ou monitorização do nível de fármaco, o intervalo de aceitação de 90,00 - 111,11% também deve ser aplicado para este parâmetro.

**APÊNDICE B – Proposta de Instrução Normativa com a lista de MITE.**

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº \_\_, DE \_\_ DE \_\_\_\_\_ DE 20\_\_

Determina a publicação da "Lista de fármacos classificados como de índice terapêutico estreito" e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art.15, III e IV aliado ao art. 7º, III e IV, da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, VI §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, em reunião realizada em 20 de setembro de 2016, resolve:

Art. 1º Fica aprovada a lista de fármacos classificados como de índice terapêutico estreito, nos termos do art. \_\_ da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº \_\_ de 20\_\_, que dispõe sobre o Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

Art. 2º Medicamentos genéricos e similares, contendo os seguintes fármacos, deverão seguir o disposto no art. \_\_ da RDC nº \_\_ de 20\_\_, que define que a faixa de aceitação da bioequivalência deve ser restrita a 90,00 - 111,11% para o parâmetro  $ASC_{0-t}$  e para o parâmetro  $C_{max}$ , quando aplicável:

- I ácido valpróico;
- II carbamazepina;
- III ciclosporina;
- IV digoxina;
- V fenitoína;
- VI carbonato de lítio;
- VII sirolimo;
- VIII tacrolimo;
- IX teofilina;
- X varfarina.

§ 1º Para os efeitos deste artigo, a faixa de aceitação da bioequivalência restrita a 90,00 – 111,11% para o parâmetro  $C_{max}$  é aplicável para os fármacos ciclosporina, digoxina, fenitoína e carbonato de lítio.

Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

**ANEXO 1 – Guia da varfarina sódica.***Contains Nonbinding Recommendations***Draft Guidance on Warfarin Sodium**

This draft guidance, once finalized, will represent the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the Office of Generic Drugs.

**Active ingredient:** Warfarin Sodium**Form/Route:** Tablet/Oral**Recommended studies:** 2 studies

1. Type of study: Fasting  
 Design: 4-way, fully replicated crossover design *in-vivo*  
 Strength: 10 mg  
 Subjects: Healthy males and nonpregnant females, general population.  
 Additional Comments: Warfarin has a long terminal elimination half-life. Please ensure adequate washout periods between treatments in the crossover studies. For long half-life drug products, an AUC truncated to 72 hours may be used in place of AUC<sub>0-t</sub> or AUC<sub>0-∞</sub>, as described in the Guidance for Industry: “Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations”.

Applicants may consider using the reference-scaled average bioequivalence approach for warfarin described below.

- 
2. Type of study: Fed  
 Design: 4-way, fully replicated crossover design *in-vivo*  
 Strength: 10 mg  
 Subjects: Healthy males and nonpregnant females, general population.  
 Additional Comments: See additional comments above. See Amantadine Hydrochloride Oral Tablet guidance for recommendation regarding fed studies.
- 

**Analytes to measure (in appropriate biological fluid):** Warfarin in plasma, using an achiral assay.

**Bioequivalence based on (90% CI):** Warfarin

**Waiver request of in-vivo testing:** 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg and

7.5 mg are eligible for a waiver of in-vivo bioequivalence testing based on (i) acceptable bioequivalence studies on the 10 mg strength, (ii) acceptable in vitro dissolution testing of all strengths, and (iii) proportional similarity of the formulations across all strengths.

**Dissolution test method and sampling times:**

Please note that a **Dissolution Method Database** is available to the public at the OGD website at <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/>. Please find the dissolution information for this product at this website. Please conduct comparative dissolution testing on 12 dosage units each of all strengths of the test and reference products. Specifications will be determined upon review of the application.

**Explanation:** FDA has concluded that Warfarin sodium is a narrow therapeutic index (NTI) drug based on the following evidence:

- For warfarin there is a narrow range between therapeutic and toxic doses or the associated blood or plasma concentrations (i.e., exposures);
- Warfarin toxicities are serious and not symptomatic or reversible;
- Subtherapeutic warfarin concentrations may lead to serious and life-threatening complications;
- Warfarin is subject to therapeutic monitoring based on pharmacodynamic markers; and
- Warfarin has low within subject variability.

The study should be a fully replicated crossover design in order to

- Scale bioequivalence limits to the variability of the reference product; and
- Compare test and reference product within-subject variability.

**Method for Statistical Analysis Using the Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for narrow therapeutic index drugs:**

**Step 1.** Determine  $s_{WR}$ , the estimate of within-subject standard deviation (SD) of the reference product, for the pharmacokinetic (PK) parameters AUC and  $C_{max}$ .

Calculation for  $s_{WR}$  can be conducted as follows:

$$s_{WR} = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_j} (C_{Tij} - C_{Rij})^2}{2(n - m)}$$

Where:

$i$  = number of sequences  $m$  used in the study

[ $m=2$  for fully replicated design: TRTR and RTRT]

$j$  = number of subjects within each sequence

$T$  = Test product

R = Reference product

$D_{ij} = R_{ij1} - R_{ij2}$  (where 1 and 2 represent replicate reference treatments)

$$D_{i.} = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} D_{ij}}{n_i}$$

$n = \sum_{i=1}^m n_i$  (i.e. total number of subjects used in the study, while  $n_i$  is number of

subjects used in sequence  $i$ )

**Step 2.** Use the referenced-scaled procedure to determine BE for individual PK parameter(s).

Determine the 95% upper confidence bound for:

$$\left( \bar{Y}_T - \bar{Y}_R - \theta \sigma_{WR}^2 \right)$$

Where:

- $\bar{Y}_T$  and  $\bar{Y}_R$  are the means of the ln-transformed PK endpoint (AUC and/or Cmax) obtained from the BE study for the test and reference products, respectively

$$\theta = \left| \frac{\ln(\Delta)}{\sigma_{w0}} \right| \text{ (scaled average BE limit)}$$

- and  $\sigma_{w0} = 0.10$  (regulatory constant),  $\Delta = 1.1111 (= 1/0.9)$ , the upper BE limit

The method of obtaining the upper confidence bound is based on Howe's Approximation I, which is described in the following paper:

W.G. Howe (1974), Approximate Confidence Limits on the Mean of X+Y Where X and Y are Two Tabled Independent Random Variables, Journal of the American Statistical Association, 69 (347): 789-794.

**Step 3.** Use the unscaled average bioequivalence procedure to determine BE for individual PK parameter(s). Every study should pass the scaled average bioequivalence limits and also regular unscaled bioequivalence limits of 80.00125.00%.

**Step 4.** Calculate the 90% confidence interval of the ratio of the within subject standard deviation of test product to reference product  $\sigma_{WT}/\sigma_{WR}$ . The upper limit of the 90% confidence interval for  $\sigma_{WT}/\sigma_{WR}$  will be evaluated to determine if  $\sigma_{WT}$  and  $\sigma_{WR}$  are comparable. The proposed requirement for the upper limit of the 90% equal-tails confidence interval for  $\sigma_{WT}/\sigma_{WR}$  is less than or equal to 2.5.

$\sigma_{WT}$

The  $(1-\alpha)100\%$  CI for  $\sigma_{WT}$  is given by  $\sigma_{WR}$

$$\left( \frac{s_{WR} \sqrt{F_{\alpha/2, v_1, v_2}}}{s_{WT}}, \frac{s_{WR} \sqrt{F_{1-\alpha/2, v_1, v_2}}}{s_{WT}} \right)$$

where

- $s_{WT}$  is the estimate of  $\sigma_{WT}$  with  $v_1$  as the degree of freedom
- $s_{WR}$  is the estimate of  $\sigma_{WR}$  with  $v_2$  as the degree of freedom
- $F_{\alpha/2, v_1, v_2}$  is the value of the F-distribution with  $v_1$  (numerator) and  $v_2$  (denominator) degrees of freedom that has probability of  $\alpha/2$  to its right.
- $F_{1-\alpha/2, v_1, v_2}$  is the value of the F-distribution with  $v_1$  (numerator) and  $v_2$  (denominator) degrees of freedom that has probability of  $1-\alpha/2$  to its right.
- here  $\alpha = 0.1$ .

©  
If SAS is used for statistical analysis\*  
PROC MIXED should be used for fully replicated (4-period, 2-sequence replicated crossover 4way) BE studies

\*not necessary to use SAS if other software accomplishes same objectives

### **Example SAS Codes: 4-period, 2-sequence replicated crossover study**

For a bioequivalence study with the following sequence assignments in a fully replicated 4-way crossover design:

	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
Sequence 1	T	R	T	R
Sequence 2	R	T	R	T

The following codes are an example of the determination of reference-scaled average bioequivalence for LAUCT. Assume that the datasets TEST and REF, have already been created, with TEST having all of the test observations and REF having all of the reference observations.

**Dataset containing TEST 1 observations:**

```
data
test1;
set
test;
if (seq=1 and per=1) or (seq=2 and
per=2); lat1t=lauct; run;
```

**Dataset containing TEST 2 observations:**

```
data test2;
set test;if (seq=1 and per=3) or (seq=2 and
per=4); lat2t=lauct; run;
```

**Dataset containing REFERENCE 1 observations:**

```
data ref1;
set ref;if (seq=1 and per=2) or (seq=2 and
per=1); lat1r=lauct; run;
```

**Dataset containing REFERENCE 2 observations:**

```
data ref2;
set ref;
if (seq=1 and per=4) or (seq=2 and
per=3); lat2r=lauct; run;
```

The number of subjects in each sequence is  $n_1$  and  $n_2$  for sequences 1 and 2, respectively.

Define the following quantities:

$T_{ijk} = k^{\text{th}}$  observation ( $k = 1$  or  $2$ ) on  $T$  for subject  $j$  within sequence  $i$

$R_{ijk} = k^{\text{th}}$  observation ( $k = 1$  or  $2$ ) on  $R$  for subject  $j$  within sequence  $i$

$I_{ij} = T_{ij1} + T_{ij2} - R_{ij1} - R_{ij2}$

2            2

and

$$D R R_{ij} = i_{j1} - i_{j2}$$

$I_{ij}$  is the difference between the mean of a subject's (specifically subject  $j$  within sequence  $i$ ) two observations on T and the mean of the subject's two observations on R, while  $D_{ij}$  is the difference between a subject's two observations on R.

### Determine $I_{ij}$ and $D_{ij}$

```
data scavbe;
  merge test1 test2 ref1 ref2;
  by seq subj;
  ilat=0.5*(lat1t+lat2t-lat1r-lat2r);
  dlat=lat1r-lat2r;
run;
```

### Intermediate analysis - ilat

```
proc mixed data=scavbe;
  class seq;
  model ilat =seq/ddfm=satterth;
  estimate 'average' intercept 1 seq 0.5 0.5/e cl
  alpha=0.1; ods output CovParms=iout1; ods output
  Estimates=iout2; ods output NObs=iout3; title
  'scaled average BE';
  title2 'intermediate analysis - ilat,
  mixed'; run;
```

From the dataset IOU2, calculate the following:

IOU2:

```
pointest=exp(estimate); x=estimate**2-
  stderr**2;
boundx=(max((abs(lower)),(abs(upper))))**2;
```

### Intermediate analysis - dlat

```
proc mixed data=scavbe;
  class seq;
  model dlat=seq/ddfm=satterth;
  estimate 'average' intercept 1 seq 0.5 0.5/e cl
  alpha=0.1; ods output CovParms=dout1; ods output
  Estimates=dout2; ods output NObs=dout3; title
  'scaled average BE';
  title2 'intermediate analysis - dlat,
  mixed'; run;
```

From the dataset DOU1, calculate the following:

DOU1:  $s2wr=estimate/2$ ;

From the dataset DOUT2, calculate the following:

DOUT2: `dfd=df;`

**From the above parameters, calculate the final 95% upper confidence bound:**

```
theta=( (log(1.11111)) / 0.1) **2; y=-
theta*s2wr; boundy=y*dfd/cinv(0.95,dfd);
sWR=sqrt(s2wr);
critbound=(x+y)+sqrt(((boundx-x)**2)+((boundy-y)**2));
```

Calculate the unscaled average bioequivalence limits:

**Calculation of unscaled 90% bioequivalence confidence intervals:**

```
PROC MIXED
data=pk;
CLASSES SEQ SUBJ PER TRT;
MODEL LAUCT = SEQ PER TRT / DDFM=SATTERTH;
RANDOM TRT / TYPE=FA0(2) SUB=SUBJ G;
REPEATED / GRP=TRT SUB=SUBJ; ESTIMATE 'T vs. R' TRT 1 -1 / CL ALPHA=0.1; ods
output Estimates=unsc1;
title1 'unscaled BE 90% CI - guidance version'; title2
'AUCt'; run; data unsc1; set unsc1;
unscabe_lower=exp(lower);
unscabe_upper=exp(upper);
run;
```

Fonte: FDA, 2012.