

Estudos de bioequivalência de
medicamentos que contêm
hormônios: planejamento e realização

Camila Kaori Aihara
Lucas Yuiiti Ogawa



Histórico

Política de medicamentos genéricos(1999)



RDC 135/2003
Não podia ter medicamentos hormonais como genéricos



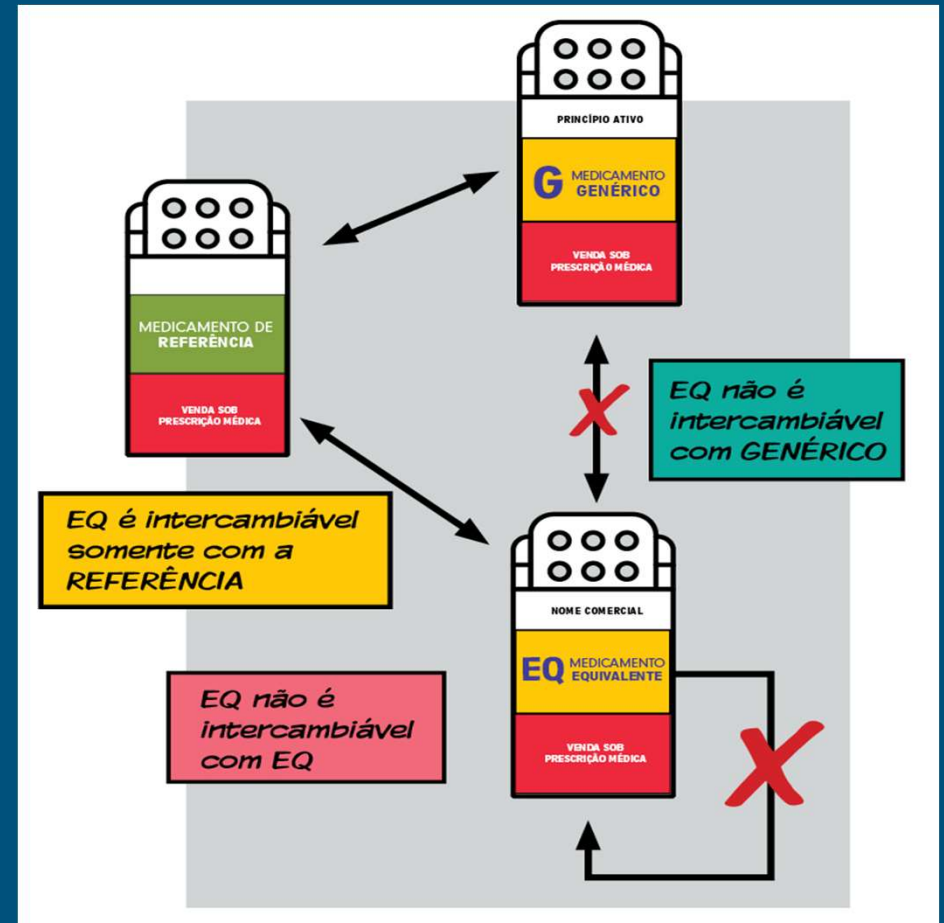
RDC 16/2007
Registro de medicamentos genéricos hormonais



RDC 11/2013
Comprovação de Bioequivalência para registros de novos medicamentos

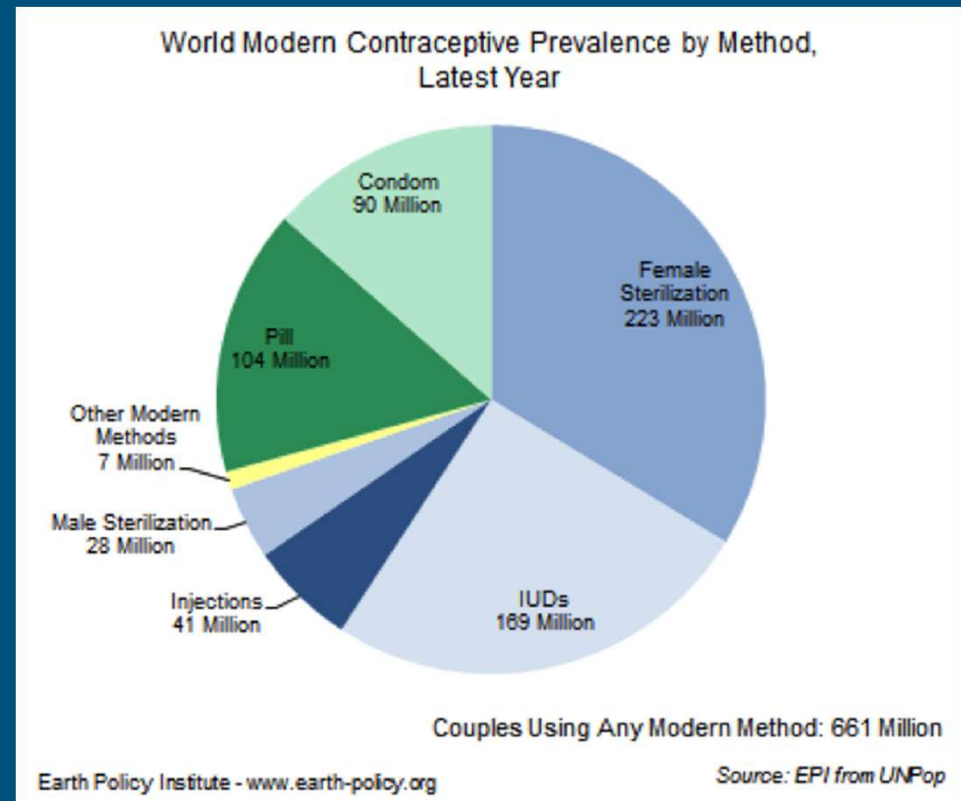
Intercambialidade

- ❑ Apresenta o mesmo princípio ativo, dose e forma farmacêutica em relação ao medicamento referência
- ❑ Eficácia e segurança
- ❑ Assegurada através de testes de bioequivalência
- ❑ Equivalência terapêutica não é necessária ser comprovada em alguns casos
- ❑ Faixa terapêutica estreita: produtos hormonais



Brasil

- ❑ Contraceptivo injetável:
Eurofarma em 2005
- ❑ Contraceptivo oral genérico:
2007



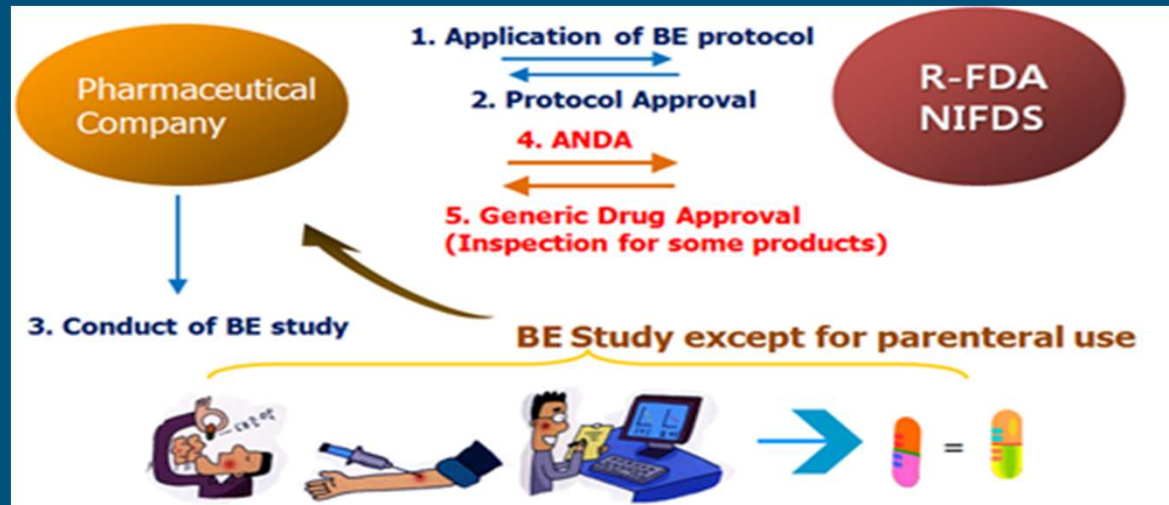
Objetivo

- ❑ Etapas para o estudo de bioequivalência
- ❑ Diferença nos processos de acordo com a forma farmacêutica



Planejamento e realização

- ❑ Seguir as diretrizes da Portaria no 249, de 14 de julho de 2005
- ❑ Escolha da forma farmacêutica a ser utilizada



Fonte: <http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=100>

Instrução normativa N°. 6, DE 18 DE ABRIL DE 2007

- ❑ Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) atualizado emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o medicamento será fabricado.
- ❑ Protocolo detalhado de estudo de estabilidade, conforme Guia para Realização de Estudos de Estabilidade.
- ❑ Protocolo de estudo de equivalência farmacêutica elaborado por Centro autorizado pela ANVISA, indicando o medicamento de referência, com a descrição dos ensaios a serem realizados e dos respectivos métodos analíticos.

Etapa clínica

- ❑ Quantificação do fármaco e/ou do metabólito ativo na circulação (sangue, plasma ou soro) ou através de sua quantificação na urina
- ❑ Medida de efeito farmacodinâmico quando não é possível quantificar o fármaco na circulação de forma precisa e exata (suspensões oftálmicas, inalatórios de ação local, etc).
- ❑ O produto e não haja informações na literatura científica, ou esta indique a necessidade da quantificação do fármaco inalterado e do metabólito, o protocolo de estudo poderá ser submetido para avaliação prévia da Anvisa. No protocolo deverá ser definido em qual analito a bioequivalência será estabelecida. A substância escolhida para esse fim deverá cumprir os critérios estabelecidos para determinação da bioequivalência.
- ❑ Estudo convencional: aberto, aleatório, cruzado.
- ❑ Os medicamentos devem ser administrados aos voluntários com volume de líquido padronizado (geralmente 200 mL de água).

- ❑ O número de voluntários deverá sempre assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência. O protocolo do estudo deve estabelecer número suficiente de voluntários prevendo possíveis "dropouts".
- ❑ Voluntários com idade superior a 18 anos. **No caso de estudos para contraceptivos, o estudo deve ser realizado com a população-alvo.**
- ❑ No caso de contraceptivos, o limite de peso deverá ser de $\pm 10\%$.
- ❑ Deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados.
- ❑ No caso de estudos que necessitem de voluntários com características diferentes das citadas anteriormente, a inclusão dos mesmos deverá ser justificada cientificamente.
- ❑ **No caso de adesivos transdérmicos ("patches"), o estudo deve ser realizado considerando as instruções relativas ao local e forma de aplicação definidos pelo medicamento de referência.**

-
- ❑ No caso de fármacos que apresentam meia-vida de eliminação longa (superior a 24 horas), poderá ser utilizado um cronograma de coletas alternativo, até 72 horas, que possibilite a determinação da área sob a curva truncada (ASC0-72), ou um estudo paralelo.
 - ❑ Estudos de doses múltiplas não são, geralmente, recomendados, uma vez que estudos de dose única são mais sensíveis a diferenças nas formulações. Entretanto, os estudos de dose múltipla podem ser utilizados nos casos em que, reconhecidamente, os mesmos reduzam a variabilidade inter-individual no processo de absorção do fármaco.

❑ Devem ser realizados estudos com alimentação nos seguintes casos:

s.1. formas farmacêuticas orais de liberação prolongada ou controlada (adicionalmente ao estudo em jejum);

s.2. formas farmacêuticas orais de liberação retardada, que apresentam revestimento gastro-resistente, quando houver indicação na Lista 1- Forma de Administração (acessível no portal da Anvisa). Caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada uma consulta prévia à Anvisa para verificação da necessidade do estudo com alimentos;

s.3. formas farmacêuticas orais de liberação imediata cujos fármacos tenham a absorção influenciada pela presença de alimentos, resultando em alterações clinicamente significativas e na indicação de administração do medicamento com alimentos. Deve ser verificada a Lista 1- Forma de Administração (acessível no portal da Anvisa) e, caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada uma consulta prévia à Anvisa para verificação da necessidade do estudo com alimentos. Nos casos de dúvida, o protocolo de estudo poderá ser submetido à avaliação prévia da Anvisa.

- ❑ O investigador deve preencher um formulário de registro de eventos adversos e relacionar os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos.
- ❑ O projeto de pesquisa, o protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido devem ser submetidos e aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde/MS. Deverá constar no título do projeto o nome do fármaco, a dose por unidade, a forma farmacêutica e nome do fabricante dos medicamentos teste e de referência. Esse título também deverá constar no protocolo experimental, no termo de consentimento livre e esclarecido, bem como no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.
- ❑ Os voluntários participantes dos estudos clínicos, que necessitem de confinamento, deverão permanecer em local apropriado que atenda às Boas Práticas de Clínica (BPC), sob a responsabilidade de profissional médico.
- ❑ Nos casos em que seja necessário transportar as amostras biológicas (plasma, soro ou urina) deve-se seguir o procedimento de Boas Práticas de Laboratório (BPL) para preservar as características do material a ser analisado. Utilizar embalagem apropriada (certificada) de acondicionamento e transporte. A temperatura da amostra biológica deverá ser registrada com aparelho calibrado para garantir a manutenção da estabilidade durante o período de transporte.
- ❑ Devem ser relatados e justificados todos os desvios de protocolo.

Etapa analítica

- ❑ Todas as etapas do estudo deverão ser realizadas de acordo com as normas internacionais de Boas Práticas de Laboratório (BPL);
- ❑ Os métodos analíticos devem ser validados conforme ANEXO V deste regulamento;
- ❑ Estudos de estabilidade do fármaco nos líquidos biológicos devem ser realizados, conforme item 3 do ANEXO V deste regulamento;
- ❑ O protocolo analítico deverá conter os critérios para reanálise das amostras. Não mais do que 20% das amostras poderão ser reanalisadas;
- ❑ A perda de amostras em qualquer etapa do processo analítico deverá ser justificada;
- ❑ A análise das amostras poderá ser efetuada nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em duplicata, deve-se utilizar o valor médio, e para triplicata, a média dos dois valores mais próximos;

Etapa estatística

- ❑ Os parâmetros farmacocinéticos serão obtidos das curvas de concentração sanguínea do fármaco versus tempo e analisados, estatisticamente, para determinação da biodisponibilidade;
- ❑ Os seguintes parâmetros farmacocinéticos devem ser determinados:

Área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada pelo método dos trapezóides, do tempo zero ao tempo t ($ASC0-t$), onde t é o tempo relativo à última concentração determinada experimentalmente;

Área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito ($ASC0-inf$), onde $ASC0-inf = ASC0-t + Ct/lz$, onde Ct é a última concentração do fármaco determinada experimentalmente e lz é a constante de eliminação da fase terminal. A $ASC0-t$ deve ser igual ou superior a 80% da $ASC0-inf$;

O pico de concentração máxima (C_{max}) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (T_{max}) devem ser obtidos diretamente sem interpolação dos dados;

- ❑ A depuração (D), o volume aparente de distribuição (V_d) e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$)^b do fármaco e/ou metabólito também devem ser determinados, embora não haja necessidade de tratamento estatístico;

□ Nos estudos que empregam doses múltiplas devem ser determinados os seguintes parâmetros:

a) ASC_{0-t} calculado no intervalo de dose (t) no estado de equilíbrio;

b) C_{max} e T_{max} , obtidos sem interpolação de dados;

c) concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio;

d) concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC_{0-t} / t$);

e) grau de flutuação no estado de equilíbrio [$GF = (C_{max} - C_{min}) / C^* \times 100$];

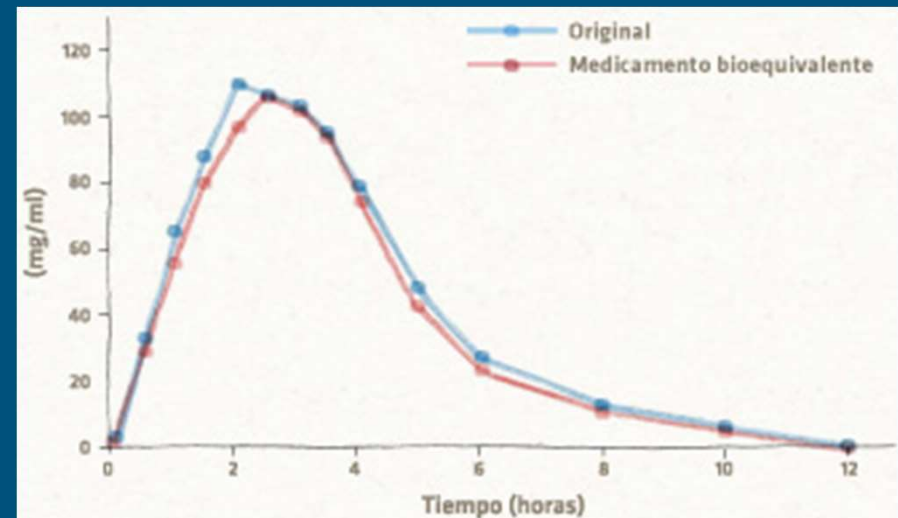


Gráfico de la biodisponibilidad de un medicamento bioequivalente comparada con el original.

- ❑ A biodisponibilidade absoluta (F) do medicamento deverá ser determinada e corresponde à fração da dose administrada do fármaco efetivamente absorvida. É calculada através da relação entre a área sob a curva (ASC_{0-inf}) obtida após administração do medicamento teste (Te) por via extravascular e a ASC_{0-inf} obtida após administração do medicamento referência (R) por via intravenosa. Caso a administração intravenosa não seja possível, pode-se empregar uma solução contendo o fármaco, administrada por via oral. O cálculo de F é efetuado através da fórmula:

$$F(\%) = \frac{ASC_{0-inf}(Te) \times Dose(R)}{ASC_{0-inf}(R) \times Dose(Te)} \times 100$$

- ❑ Informar os programas (softwares) usados para a análise estatística dos dados.

Exemplos

3 Exemplos distintos:

1. Injeção Intramuscular: Sandostatin®, Novartis - Acetato de Octreotida

1. Comprimido: Allurene® - Dienogeste

1. Adesivo transdérmico: Estalis® - Estradiol + Acetato de Noretisterona

Injeção: Sandostatin®-Acetato de Octreotida

Referência produzido pela Novartis

Tratamento de acromegalia, tumores neuroendócrinos

E alivia os sintomas associados a superprodução de

Alguns hormônios e outras substâncias relacionadas

Ao estômago, pâncreas e intestino.

Genérico produzido pela Sun Pharma.



<http://www.webmd.com/drugs/2/drug-8527-233/sandostatin-vial/details>

Absorção completa e rápida (30 min).

Volume de distribuição = 0,27L/kg

Clearance = 160 mL/min.

Meia vida de 100 min com eliminação bifásica de 10 e 90 min.

Alterações da função renal não afeta a exposição total (AUC), sendo seu único caso de redução em pacientes com cirrose hepática.

Hospitalar 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml ou 0,5 mg/ml.

Sandostatin LAR® contém pó para suspensão injetável com 10 mg, 20 mg ou 30 mg e 2,5mL de uma solução diluente.

Genérico solução injetável 0,1 mg/mL e 0,05 mg/mL.

Estudo no México em 2013, com 23 voluntários saudáveis.

Estudo duplo cruzado, internação 24h antes, coleta em horas: -1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24. Exames de tolerância, sinais vitais e segurança realizados 24h antes e depois das dosagens. AUC 0-24, AUC 0-infinito, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}.

Determinação do hormônio em ensaio quimioluminescente imunométrico (Siemens immulite/immulite 1000 GH, USA) e concentração plasmática analisada por método não compartimental individual utilizando WinNonLin Professional 4.1 (Pharsight, USA).

Table 1. Primary and secondary pharmacokinetics efficacy endpoints in healthy volunteers

PK	Reference			Biosimilar		
	Mean	SD	Standard Error	Mean	SD	Standard Error
T _{máx}	4.913	1.411	0.294	4.174	1.337	0.279
C _{máx}	15.054	7.127	1.486	12.996	6.632	1.383
ABC _{0-t}	111.225	37.038	7.723	100.025	31.478	6.564
ABC _{0-inf}	116.629	40.139	8.370	104.482	32.107	6.695
t _{1/2}	4.764	3.292	0.686	4.901	2.007	0.418

José palma, PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC BIOCOMPARABILITY OF TWO r-hGH (INNOVATOR AND BIOSIMILAR) FORMULATIONS AFTER SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY VOLUNTEERS, 2013, International Journal of Pharmacy Practice & Drug Research

Figure 1. Mean r-hGH serum concentration vs time profiles following subcutaneous administration of 1.3 mg r-hGH/subject using reference or biosimilar

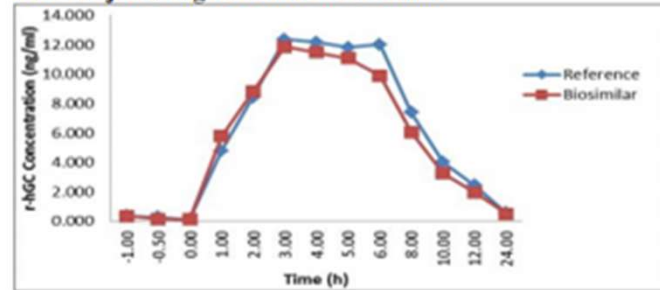


Figure 2. The median t_{max} following dosing with the biosimilar or reference r-hHG

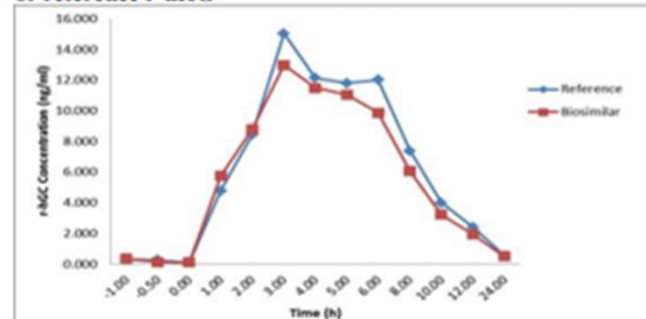


Figure 3. Pharmacodynamic efficacy end points for IGF-1

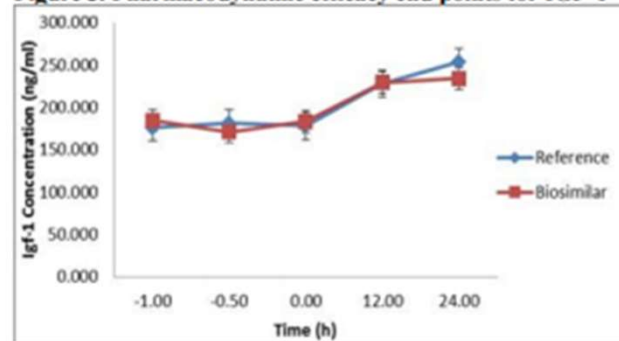
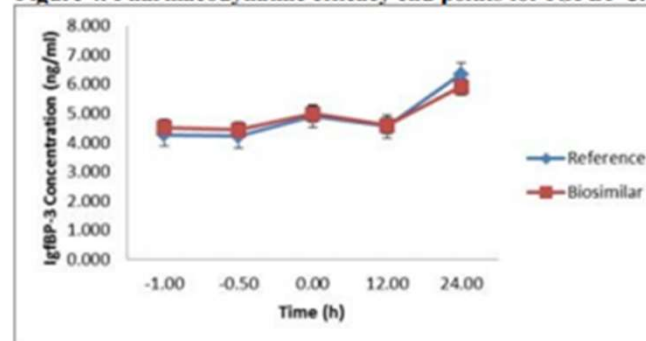


Figure 4. Pharmacodynamic efficacy end points for IGFBP-3.



Gráficos de concentração sérica vs tempo, dose t_{max} , eficácia para IGF-1 e IGFBP-3 entre referência e similar.

Comprimido: Allurene® - Dienogeste

Produzido pela Bayer

Age diminuindo a produção e a ação do estradiol no endométrio, levando a redução da produção de células do tecido afetado. Cada comprimido contém 2mg de dienogeste.

Genérico produzido pela Eurofarma, Aché e Biosintética. 2mg.



http://4.bp.blogspot.com/-zNEVKKuaQOI/Um6L_Ky3IvI/AAAAAAAAAGU/fEeOz5CsKJk/s1600/allurene.jpg



Absorção rápida e quase completamente absorvido. Suas concentrações séricas máximas de 47 ng/mL são alcançadas em aproximadamente 1,5 hora após ingestão de dose única.

A biodisponibilidade é de cerca de 91%.

A farmacocinética do dienogeste é proporcional à dose dentro do intervalo de 1 a 8 mg.[17]

O volume aparente de distribuição V_d/F é 40L e sua depuração metabólica sérica Cl/F de 64 mL/min.

$t_{1/2} = 9$ a 10h.

Eliminação bifásica (3:1, urina:fezes)

BIOEQUIVALENCE OF DIENOGEST AS A SINGLE COMPONENT AND DIENOGEST IN COMBINATION WITH ESTRADIOL VALERATE AFTER SINGLE ADMINISTRATION TO HEALTHY POSTMENOPAUSAL WOMEN

H. Zimmermann¹, R. Maibauer², B. Schütt², N. Benda², G. Kaufmann¹ and A. Pidun²

¹Department of Research and Development, Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, Germany and ²Schering AG, SBU FC/HT, Berlin, Germany

Summary

This study was performed to investigate whether coadministration of estradiol valerate affects the pharmacokinetics of dienogest. It was performed as an open-label, intraindividual comparison of the two treatments administered at an interval of 1 week. The aim of the study was to show the bioequivalence of 2 mg dienogest given as a single substance (tablet) in comparison to 2 mg dienogest given in combination with 2 mg estradiol valerate (coated tablet) following a single dose administration. Sixteen healthy postmenopausal women aged 45-75 years participated in the study. Blood was collected over a period of 36 h after each treatment. Dienogest concentrations were determined by a validated radioimmunoassay and pharmacokinetic parameters of dienogest were calculated model independently. The primary target parameters for extent and rate of absorption were the area under the curve extrapolated to infinity (AUC) and C_{max} . Secondary target parameters were $AUC(0-t_{1/2})$, t_{max} and $t_{1/2}$. AUC and C_{max} were $522.8 \text{ h} \times \text{ng} \times \text{ml}^{-1}$ and 45.2 ng/ml after administration of 2 mg dienogest alone and $503.9 \text{ h} \times \text{ng} \times \text{ml}^{-1}$ and 42.2 ng/ml after administration of 2 mg dienogest in combination with 2 mg estradiol valerate. The maximum dienogest concentration occurred at 1 h and $t_{1/2}$ was 10 h after both treatments. The 90% confidence intervals of the ratio between both treatments calculated for the two primary target parameters AUC and C_{max} were within the limits of acceptance for bioequivalence. The relative bioavailability of the 2 mg dienogest test formulation compared to the reference formulation of 2 mg dienogest + 2 mg estradiol valerate was 104%. Therefore, it can be concluded that coadministration of estradiol valerate does not affect the pharmacokinetics of dienogest. The test and reference preparations were well tolerated. No serious or unexpected adverse events were reported. © 2001 Prous Science. All rights reserved.

Um estudo comparou a coadministração do estradiol valerato com a farmacocinética do dienogest puro. O estudo aberto utilizava comprimidos de 2mg com o intervalo de 1 semana. Utilizava 17 mulheres saudáveis em estado pós menopausa. O sangue foi coletado durante 36 horas depois de cada tratamento. Os parâmetros de avaliação incluíram taxa de absorção, AUC, Cmax, AUC extrapolado para infinito, tmax, t1/2. O intervalo de confiança de 90% foi utilizado como parâmetro de aceitação. A coadministração não afetou a farmacocinética pois os 104% de biodisponibilidade estavam dentro da faixa aceitável. [23]

https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=4&p_RefId=631&p_IsPs=Y

Adesivo transdérmico: Estalis® - Estradiol + Acetato de noretisterona

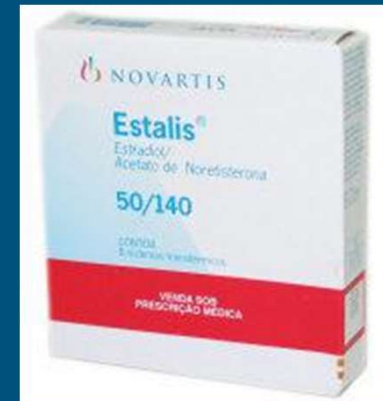
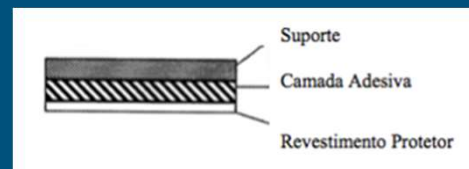
Os patches ou adesivos hormonais são compostos por três camadas: posterior, matriz e terceira camada.

Produzido pela Novartis Biociências SA que contém 50/250 mcg e 50/140 mcg de Estradiol hemi-hidratado e Acetato de Noretisterona.

O adesivo é colocado na pele a cada 3 ou 4 dias por 4 semanas.

Genérico produzido pela Germed Pharma.

50/140mg.



http://www.pesquisemedicamentos.com.br/uploads/_thumb/medicamentos/estalis%2050-140.jpg

A aplicação repetida dos adesivos transdérmicos de Estalis® (50/250 microgramas/dia, 50/140 microgramas/dia) resultou no estado de equilíbrio uma concentração sérica máxima (C_{max}) de estradiol de 71 e 73 picograma/mL, respectivamente.

A concentração média de estradiol sérico foi de 52 e 46 picograma/mL.

Ao final dos períodos de aplicação, as concentrações médias de estradiol sérico foram de 46 e 30 picograma/mL, respectivamente [19], o de noretisterona foi de 1060 e 638, respectivamente. Já as concentrações séricas médias respectivas (50/250 e 50/140) foram de 832 e 492 picogramas/mL no estado de equilíbrio e de 681 e 393 ao final do período de aplicação, demonstrando um aumento linear perante a dose.

O estradiol possui uma meia-vida de eliminação curta de 2 a 3 horas, e o noretisterona de 6 a 8 horas.

O estradiol é predominantemente metabolizado pela CYP3A4; a administração concomitante de inibidores de CYP3A4 tais como cetoconazol, eritromicina ou ritonavir, pode, portanto, resultar em um aumento de aproximadamente 50% na exposição de estradiol [20].

Referências bibliográficas

[1] http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010001200010

[2] http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2003/135_03rdc.htm

[3] http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html

[4] <http://portal.anvisa.gov.br/genericos>

[5] http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010001200010

[6] <http://www.eurofarma.com.br/genericos/>

[7] http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf

[8] ARAUJO, Lorena Ulhôa et al . Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Rev Panam**

Salud Publica, Washington , v. 28, n. 6, p. 480-492, Dec. 2010 . Available from

<http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010001200010&lng=en&nrm=iso>. access on

13 May 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892010001200010>.

- [9][http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[12565-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[12565-1-0].PDF)
- [10]http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/10_01rdc.htm
- [11]<https://www.telediu.com.br/post/14/quais-sao-os-metodos-contraceptivos-mais-usados-no-mundo>
- [12]<http://www.mfds.go.kr/eng/index.do?nMenuCode=100>
- [13]http://www.galenicum.com/uploads/images/contentImages/94/94_173.png
- [14]<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2969.pdf>
- [15]http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10583522015&pIdAnexo=2981487
- [16]https://pharma.bayer.com.br/html/bulas/publico_geral/Allurene.pdf
- [17]<https://consultaremedios.com.br/allurene/bula>
- [18]http://www.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_Dienogeste_Paciente.pdf
- [19]http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24865052016&pIdAnexo=4018764
- [20]<https://consultaremedios.com.br/estalis/bula>
- [21] <https://consultaremedios.com.br/etinilestradiol-acetato-de-noretisterona/bula>
- [22]http://www.ijppdr.com/File_Folder/62-66.pdf
- [23]https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=4&p_RefId=631&p_IsPs=Y
- [24] Ferrari MD. 1998. Migraine. Lancet, 351: 1043- 1051