



BIOEQUIVALÊNCIA / BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS ASSOCIADOS

Mai-Jun/2013

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Introdução

1999

- ❑ Criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – Lei no. 9782, de 26 de janeiro de 1999.
- ❑ Estudos de Bioequivalência (BE) para registro de Medicamentos Genéricos – Resolução no. 391, de 9 de agosto de 1999.

2003

- ❑ Estudo de Biodisponibilidade Relativa (BDR) para registro de Medicamentos Similares – Resolução-RDC no. 133, de 29 de maio de 2003.

Introdução

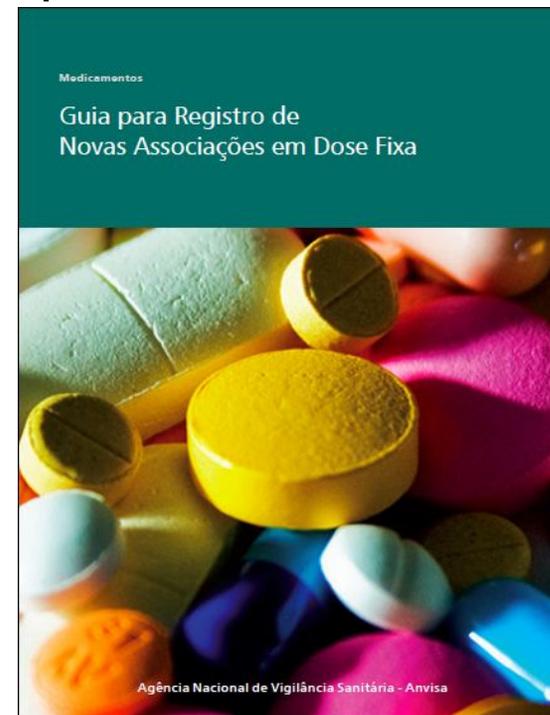
2003

- Estudos de BDR para adequação de medicamentos já registrados - Resolução-RDC no. 134, de 29 maio de 2003.
- Estudos de BDR para registro de algumas situações de Medicamentos Novos (nova forma farmacêutica, nova concentração e nova via de administração) - Resolução-RDC no. 136, de 29 de maio de 2003.
- Estudos de BDR para Associações medicamentos – Resolução-RDC no. 136, de 29 de maio de 2003.

Introdução

2010

- Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa.
- Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o tratamento de Hipertensão.



Associações em Dose Fixa (ADF)

Motivos

- Domínio público das patentes
- Escassez de nova moléculas
- Prática clínica com medicamentos administrados concomitantemente



Resolução-RDC no. 136, de 29 de maio de 2003

II. Do Registro, 2., e)

Combinações de princípios ativos diferentes em uma mesma forma farmacêutica, doravante denominados combinações em dose fixa

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa - ANVISA/2010

Definições:

Associação em dose fixa

Uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma razão fixa de doses em uma mesma forma farmacêutica. O termo foi utilizado para designar o produto em sua formulação final, exatamente como será registrado.



Resolução-RDC no. 136, de 29 de maio de 2003

II. Do Registro, 2., e)

Duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem, para uso concomitante ou sequencial

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa - ANVISA/2010

Definições:

Associação

Uma combinação de princípios ativos em uma determinada associação de doses. O termo foi utilizado de maneira genérica, para designar uma associação específica de princípios ativos independentemente da formulação, ou seja, os princípios ativos isolados administrados concomitantemente ou os princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica.



Guia para Registro de Associação em Dose Fixa - ANVISA/2010 – Definições

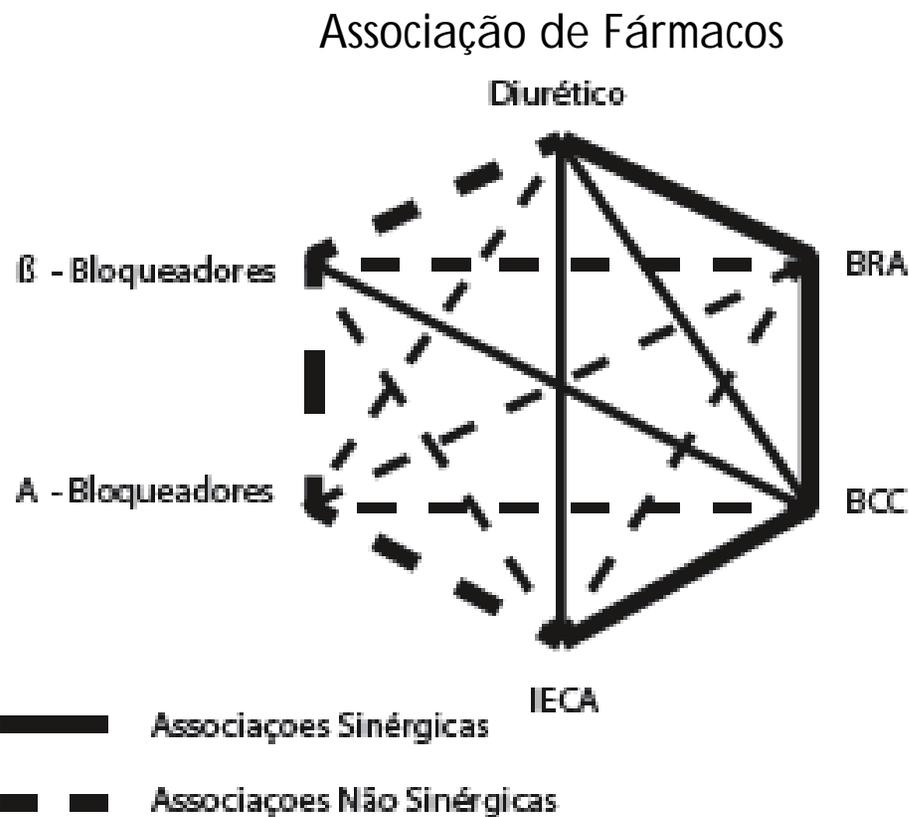
Aditismo

É o efeito combinado de fármacos A e B é igual à soma aritmética dos efeitos dos fármacos individuais, $A + B$, nas doses escolhidas.

Sinergismo

É a ação simultânea de dois fármacos resulta em um efeito superior ao que podia ser esperado com a simples adição dos efeitos individuais dos fármacos.

Sinergismo nas associações



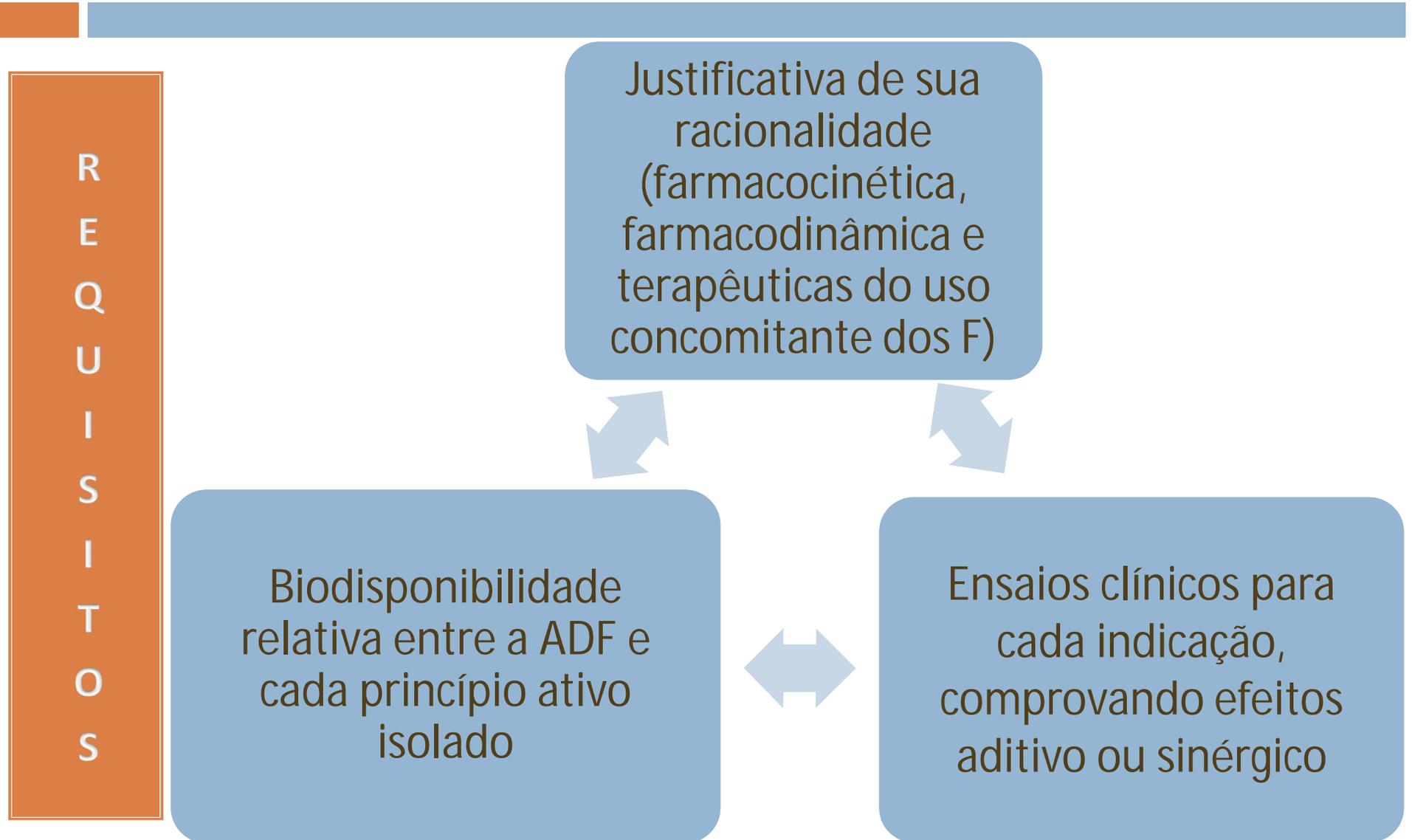
Lista positiva - Associações com maior potencial de enquadramento na situação 1

Justificativa da racionalidade de ADF

- ❑ **Maior eficácia (efeito aditivo ou sinérgico)**
- ❑ **Redução de eventos adversos**
- ❑ **Simplificação do regime terapêutico**
- ❑ **Redução de custo de tratamento**
- ❑ **Melhor adesão do paciente ao tratamento**

Resolução-RDC no. 136, de 29 de maio de 2003

II. Do Registro, 2., e)



Resolução-RDC no. 136, de 29 de maio de 2003

II. Do Registro, 2., e)

Justificativa de sua racionalidade



Biodisponibilidade relativa entre a ADF e cada princípio ativo isolado



Ensaio clínico para cada indicação, comprovando efeitos aditivo ou sinérgico

R
E
Q
U
I
S
I
T
O
S

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Biodisponibilidade Relativa

- Estudar as interações farmacocinéticas entre os princípios ativos da ADF – precedem os estudos clínicos
- Estabelecer a bioequivalência entre o produto a ser registrado e os que foram utilizados nos estudos clínicos

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa



A

B

C

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 1

mesmos princípios ativos



mesmas concentrações



mesma posologia



Uso concomitante com perfil de segurança e eficácia estabelecido (evidência científica)

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 1

Medicamento Novo

- dados de literatura publicadas em revistas indexadas (estudo de biodisponibilidade relativa e clínico Fase III)

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 1 - BDR ADF x uso concomitante



P1



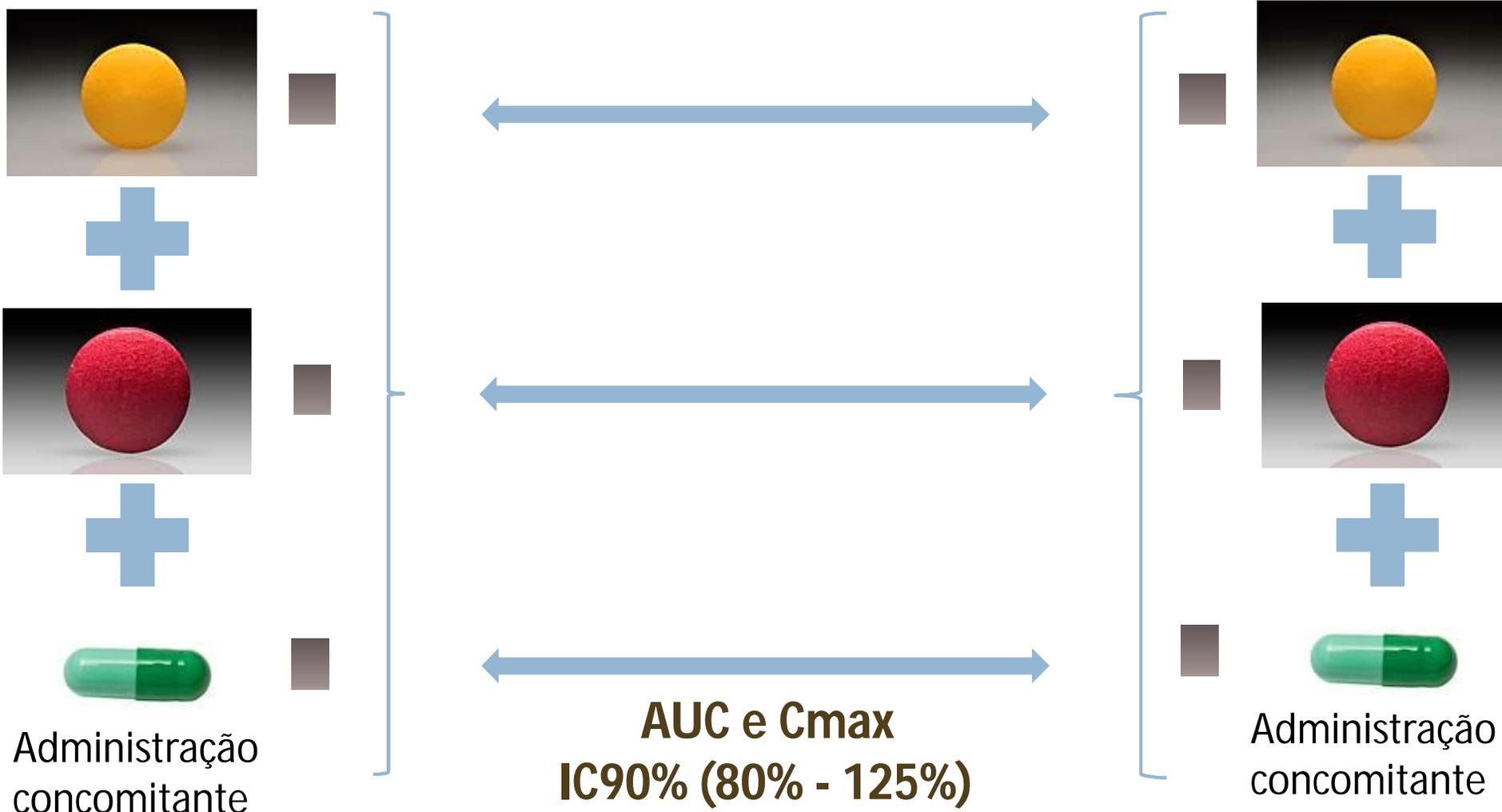
**AUC e Cmax
IC90% (80% -
125%)**



Administração
concomitante

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 1 – kit



Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 2

Monodrogas

- Perfil de segurança e eficácia bem estabelecido

ADF

- Não foi estudada nas doses e para as indicações terapêuticas pretendidas
- Perfil de eficácia e segurança e não estabelecido

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 2

**Medicamento
Novo**

- estudo de biodisponibilidade relativa e clínico Fase III (eventual Fase II)

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

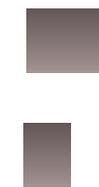
Situação 2 - BDR ADF x isolados



P1

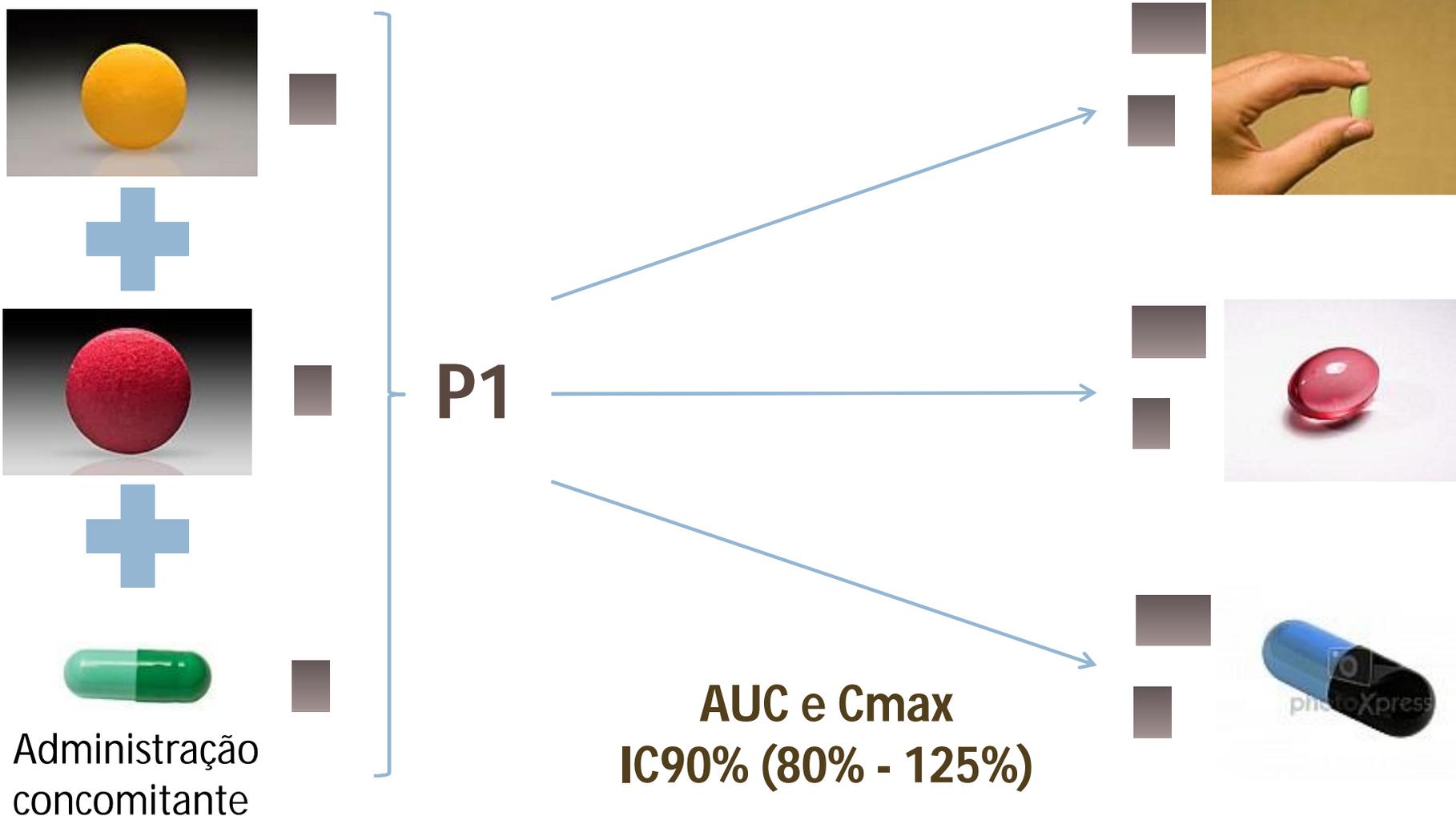


**AUC e C_{max}
IC90% (80% -
125%)**



Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 2 – kit - interação desconhecida



Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 3

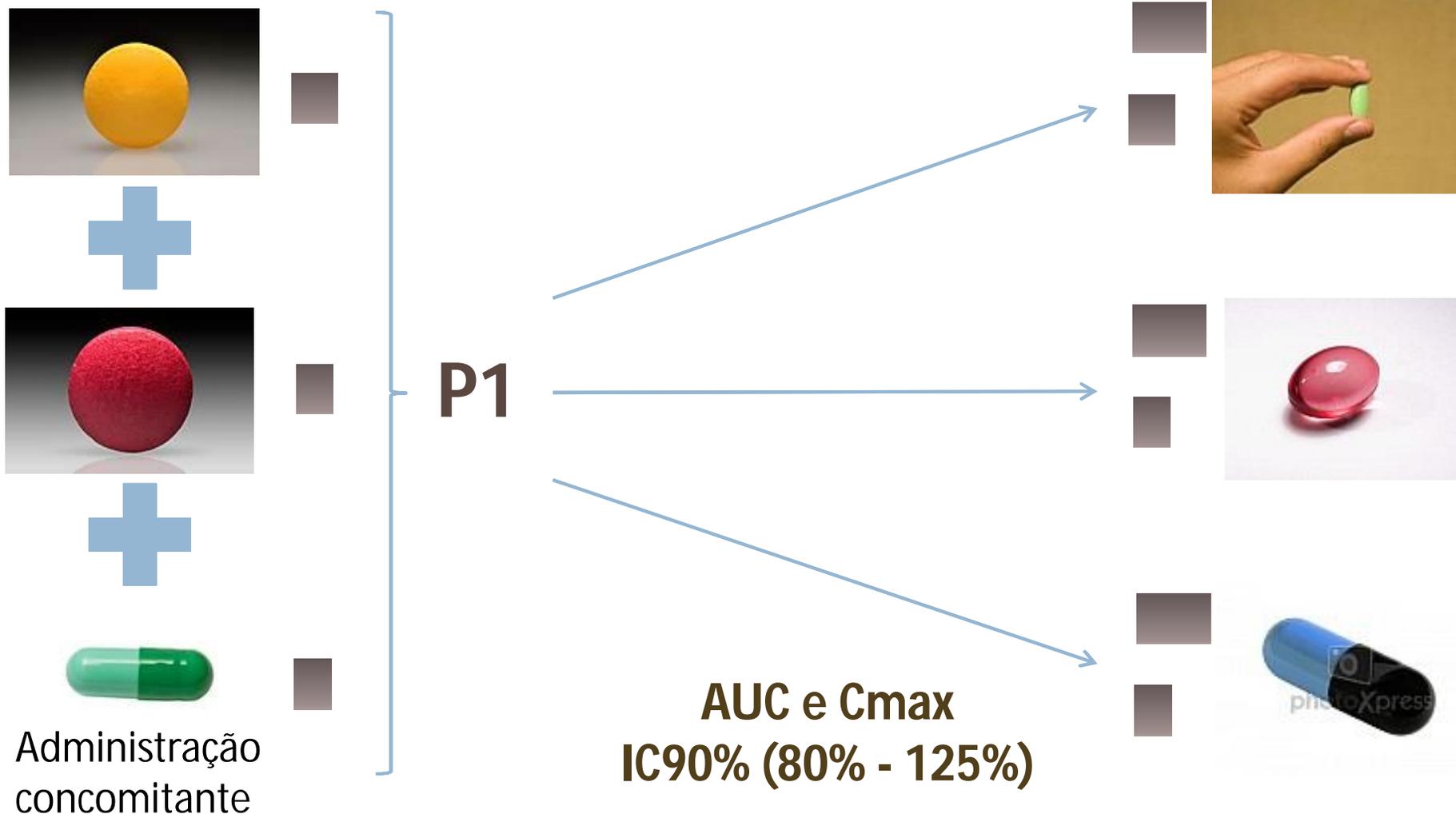
ADF possui um ou mais princípios ativos novos no país.

Estudos não-clínicos

Estudos clínicos Fase I, II e III

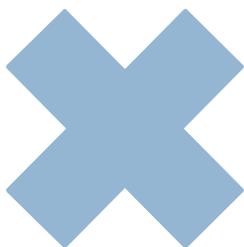
Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Situação 3 - interação desconhecida



Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

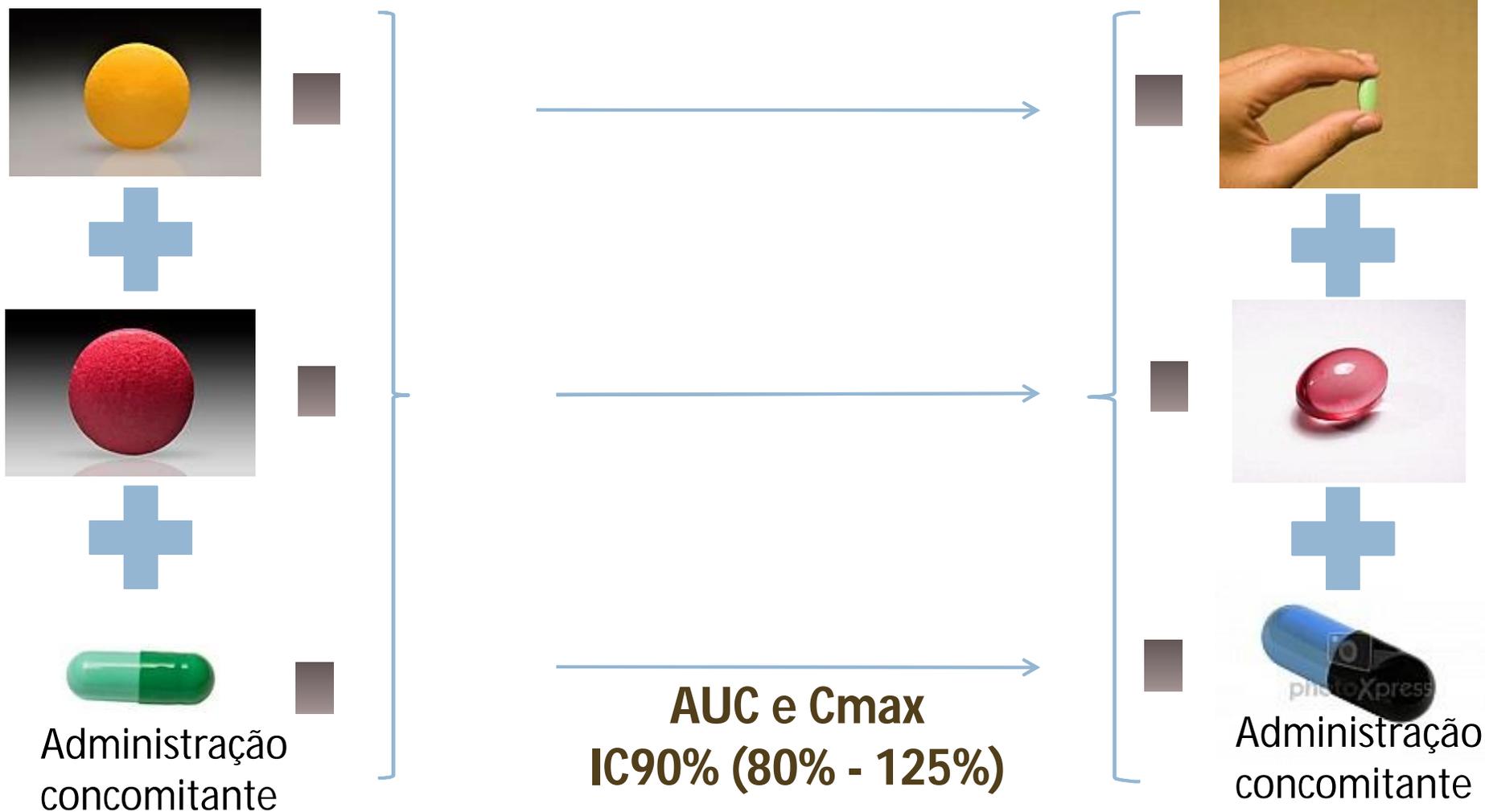
ADF similar ou genérica



AUC e Cmax
IC90% (80% - 125%)

Guia para Registro de Associação em Dose Fixa

Kit similar ou genérico



Normatizações internacionais



- ❑ Organização Mundial de Saúde - OMS
- ❑ European Medicines Agency – EMA
- ❑ Food and Drug Administration - FDA

Normatizações internacionais - OMS

Organização Mundial de Saúde (OMS)

- Guideline for registration of fixed-dose combination medicinal products - WHO Technical Report Series, N°. 929, Annex 5, 2005.

Definições

Combinação em dose-fixa (CDF) – Uma combinação de dois ou mais ativos em uma razão de doses fixas. Esse termo é usado genericamente para designar uma combinação particular de ativos independente da formulação ou marca.

Normatizações internacionais - OMS



Definições

□ co-packaged product – um produto que consiste de dois ou mais produtos farmacêuticos separados em suas formas farmacêuticas que são embalados juntos para serem distribuídos para pacientes em uma co-embalagem.

Normatizações internacionais - OMS

Situações

Cenário 1: A nova CDF contém os mesmos ativos, nas mesmas doses de uma combinação já existente com comprovada qualidade, segurança e eficácia - Medicamento genérico (interação conhecida).



AB



AB

Normatizações internacionais - OMS

Cenário 2: A nova CDF contém os mesmos ativos nas mesmas doses de um regime já estabelecido com monodrogas. Pode ocorrer também a combinação de monodroga com CDF de dois ativos. Os perfis de segurança e eficácia estão bem caracterizados. Assim, as interações farmacocinéticas também são conhecidas.



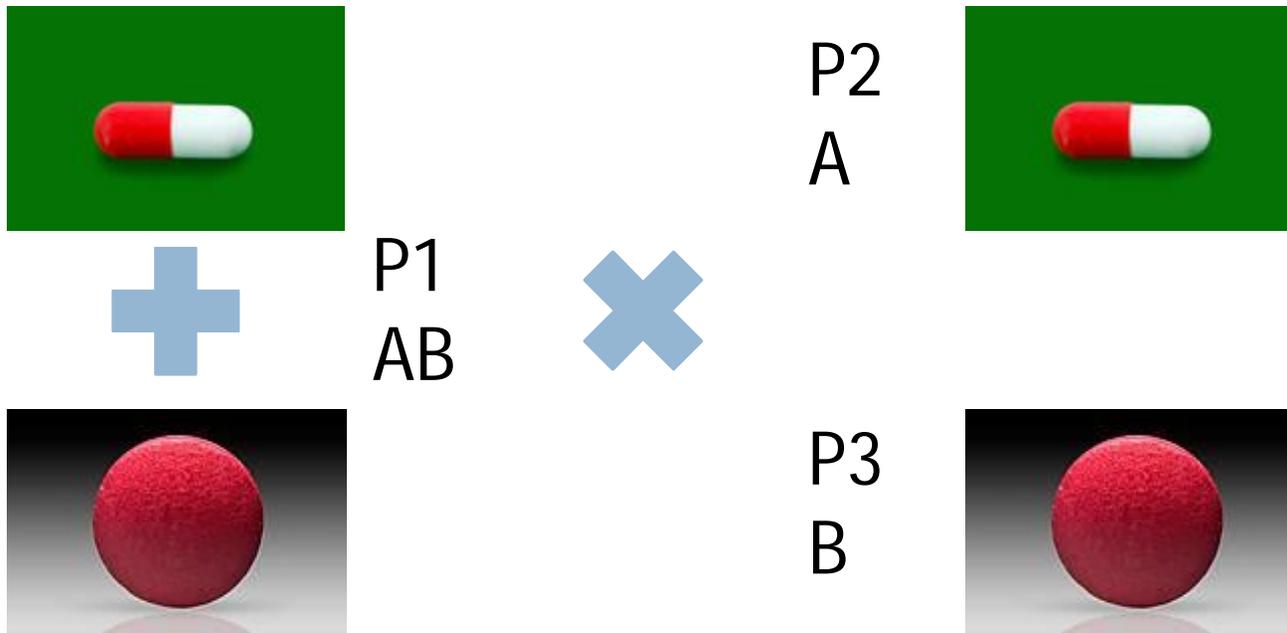
ABC



A+B+C

Normatizações internacionais - OMS

Cenário 3: A nova CDF contém ativos com eficácia e segurança estabelecidas, porém não foram usados em combinação. Neste caso, as interações farmacocinéticas desconhecidas.

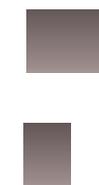
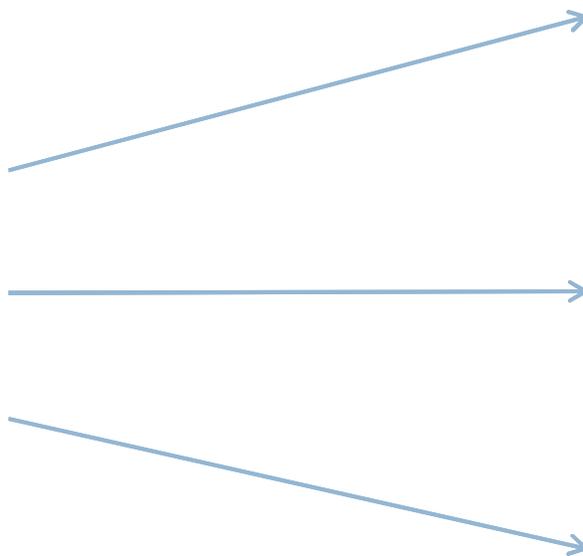


Normatizações internacionais - OMS

Cenário 4: A nova CDF contém uma ou mais moléculas novas.
Interações desconhecidas



P1



Normatizações internacionais - OMS

Requisito	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Estudo de Biodisponibilidade	não	não	às vezes	✓
Estudos de Bioequivalência	✓	✓	às vezes	às vezes
Estudos não-clínicos	não	não	às vezes	✓
Estudos clínicos	não	não	✓	✓

Normatizações internacionais - EMA

European Medicines Agency (EMA)

Guideline on Clinical development of fixed combination medicinal products – CHMP/EMA, Feb/2009

Definições

- “Fixed combination” – a combinação de substâncias ativas em uma forma farmacêutica única.
- “Combination pack” – consiste em mais de um produto ou mais de uma forma farmacêutica em uma mesma embalagem sob único nome (ex. caixa, blister) para administração simultânea ou sequencial.

Normatizações internacionais - EMA

Estudos de farmacocinética

- Combinações já existentes, com interações conhecidas.



AB



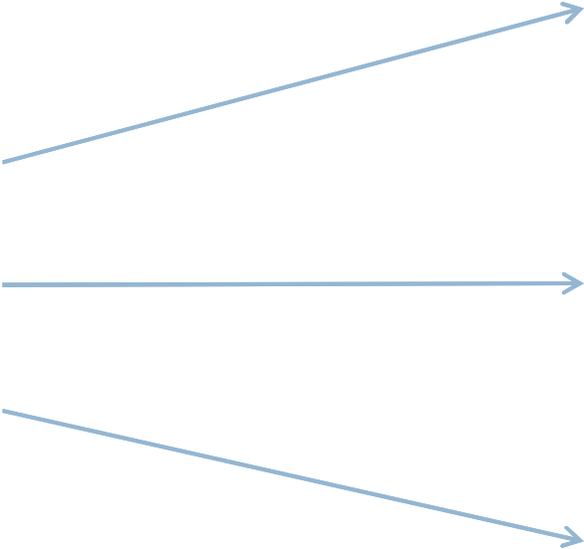
AB

Normatizações internacionais - EMA

Nova combinação com perfil e interação estabelecidos



P1



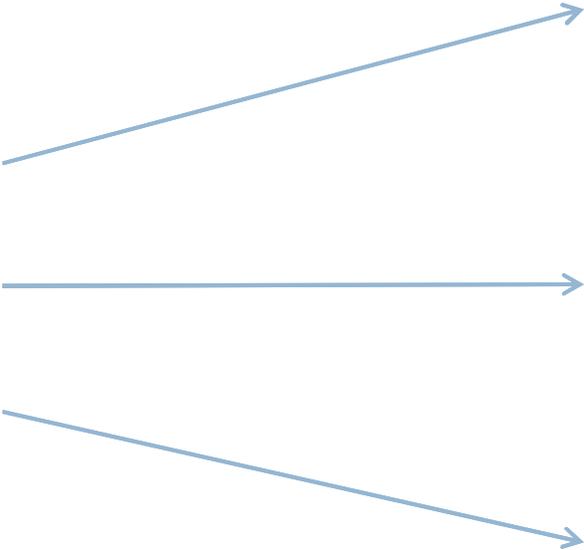
P2

Normatizações internacionais - EMA

- Nova combinação com F novos. Interações desconhecidas



P1



Normatizações internacionais - FDA

Food and Drug Administration (FDA)

- Guidance for Industry – Fixed dose combinations, co-packaged drug products, and single-entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV, CDER/FDA, oct 2006.
- **Definições**
 - Combinação de dose fixa – produto que contém dois ou mais fármacos separados combinados em uma única forma farmacêutica.

Normatizações internacionais - FDA



- co-packaged product – consiste em dois ou mais produtos farmacêuticos separados em suas formas farmacêuticas finais embalados juntos com apropriada bula para suportar o uso combinado.

Normatizações internacionais - FDA

Situações (Attachment A – Scenarios for approval of FDC/Co-packaged combinations for treatment of HIV)

Cenário 1 – Detentor: Uma nova CDF ou co-package com dois ou três ativos em um regime já estabelecido com monodrogas. Os perfis de segurança e eficácia estão bem caracterizados. Assim, as interações farmacocinéticas também são conhecidas.



AB



A

+



B

Normatizações internacionais - FDA

Situações (Attachment A – Scenarios for approval of FDC/Co-packaged combinations for treatment of HIV)

Cenário 2 – não- detentor: Uma nova CDF ou co-package com dois ou três ativos em um regime já estabelecido com monodrogas. Os perfis de segurança e eficácia estão bem caracterizados. Assim, as interações farmacocinéticas também são conhecidas.



AB



A

+



B

Normatizações internacionais - FDA

Situações (Attachment A – Scenarios for approval of FDC/Co-packaged combinations for treatment of HIV)

Cenário 3 não-detentor: A nova CDF ou co-packaged contendo dois ou três ativos já existente com comprovada qualidade, segurança e eficácia - Medicamento genérico.



AB



AB

Normatizações internacionais - FDA



Situações (Attachment A – Scenarios for approval of FDC/Co-packaged combinations for treatment of HIV)

Cenário 4 licenciamento: verificar a necessidade de estudo de acordo com os cenários anteriormente apresentado.

Bioisencões

Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

- Solubilidade e permeabilidade
- Interações conhecidas – SCB aceita.
- Interações desconhecidas – SCB não aceita.

Referências bibliográficas

- ❑ BRASIL. Lei **no. 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, no. 18, Seção 1, p. 1, 27 jan. 1999.
- ❑ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa**. Brasília, Anvisa, 20 p., 2010.
- ❑ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial**. Brasília: Anvisa, 18 p., 2010.
- ❑ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução no. 391, de 09 de agosto de 1999**. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, no. 152, Seção 1, p. 62, 10 ago. 1999.

Referências bibliográficas

- ❑ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC no. 133, de 29 de maio de 2003**. Dispões sobre o Registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, no. 104, Seção 1, p. 25, 2 jun. 2003.
- ❑ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC no. 134, de 29 de maio de 2003**. Dispões sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, no. 104, Seção 1, p. 26, 2 jun. 2003
- ❑ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC no. 136, de 29 de maio de 2003**. Dispões sobre o registro de Medicamento Novo. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, no. 104, Seção 1, p. 30, 2 jun. 2003.

Referências bibliográficas

- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA. **Guideline on Clinical Development of fixed combinations Medical Products** – CHMP/EWP/240/95 Rev. 1. London: 2009. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003686.pdf. Acesso em: 25 mai. 2013.
- Food and Drug Administration. FDA. **Fixed Dose Combinations, Co-Packaged Drug Products, and Single- Entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV**. Maryland: 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079742.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2013.

Referências bibliográficas

- World Health Organization – WHO. Technical Report Series - Annex 5 - **Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products** - No. 929, Geneva: 2005. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesRegistrationFixedDoseCombinationTRS929Annex5.pdf. Acesso em: 25 mai. 2013.