



ESTUDOS COMPARATIVOS COM AZACITIDINA

VIGENTE A PARTIR DE 28/06/2018

2018



ESTUDOS COMPARATIVOS COM AZACITIDINA

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo. Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.



SUMÁRIO

1.	ESCOPO	4
2.	INTRODUÇÃO	4
3.	BASE LEGAL	4
4.	ESTUDO COMPARATIVO.....	5
4.1	Ensaios in vitro recomendados para os medicamentos teste e comparador	5
4.2	Outras informações.....	6
4.3	Local de condução dos ensaios	6
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	6
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	7



MEDICAMENTOS – GUIA nº 11, versão 2, de 26 de junho de 2018

1. ESCOPO

A azacitidina está registrada no Brasil na forma farmacêutica de pó liofilizado para injeção subcutânea. Este Guia trata de estudos alternativos à biodisponibilidade relativa/bioequivalência para a comparabilidade entre medicamentos que contenham azacitidina de mesma forma farmacêutica.

2. INTRODUÇÃO

A azacitidina é indicada para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB, para a leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada), conforme a sua indicação em bula (United Medical Ltda., 2017).

Devido à citotoxicidade direta em células hematopoiéticas e aos eventos adversos e riscos associados ao uso do medicamento em voluntários sadios, para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa /bioequivalência para medicamentos que contêm azacitidina recomenda-se o recrutamento de pacientes. Entretanto, entende-se que a população em questão é escassa e pode não estar em condição de saúde adequada para a inclusão nos estudos. Por este motivo, a realização de ensaios alternativos aos estudos *in vivo* deve ser considerada.

Suspensões, como a azacitidina, não são bioisentas pelo fato de que suas partículas podem se aglomerar ou precipitar de forma diferente entre o medicamento teste e o comparador, influenciando a absorção do medicamento. Logo, não há embasamento regulatório para bioisentar o estudo farmacocinético com azacitidina não sendo aplicável o item II, do artigo 4º, da RDC 37/2011.

Contudo, observou-se que o produto Vidaza® (azacitidina), fabricado pela Celgene Corporation, é eleito como medicamento de referência no Brasil¹, possui autorização para uso intravenoso em outros países. De acordo com a bula deste produto², é possível que o pó liofilizado seja reconstituído em 4 mL para uso subcutâneo, ou em 10 mL para uso intravenoso. Segundo este mesmo documento, quando for utilizado o volume de 4 mL, o pó liofilizado gera uma suspensão, visualmente uniforme, mas densa; entretanto, em 10 mL o pó se torna uma solução transparente a olho nu.

Diante do exposto, considerando a dificuldade de recrutamento desta população específica de pacientes para fins de pesquisa clínica, a possibilidade de formação de solução a partir do pó de azacitidina em volumes maiores de 10 mL e a ampla e rápida absorção a partir da via subcutânea (Marcucci et al., 2005), sugerindo boa solubilidade

¹ Atualmente, o medicamento de referência nacional é fabricado por Celgene Corporation, e importado por United Medical Ltda.

² Bula disponível em: <https://www.celgene.com/therapies/>, acesso em 02/10/2017.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 11, versão 2, de 26 de junho de 2018

do fármaco, propõe-se um Guia para Estudos Comparativos com Azacitidina cujos ensaios sejam conduzidos somente *in vitro*.

3. BASE LEGAL

Resolução – RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006, que determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos.

Resolução – RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Resolução – RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011, que dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.

Resolução – RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, que dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

Resolução – RDC nº 67, de 23 de março de 2016, que dispõe sobre as petições de solicitação de habilitação, renovação de habilitação, modificações pós-habilitação, terceirização de ensaio, suspensões e cancelamentos de Centros de Equivalência Farmacêutica e dá outras providências.

4. ESTUDO COMPARATIVO

4.1 Ensaios *in vitro* recomendados para os medicamentos teste e comparador

- Viscosidade, comparando-se os resultados entre medicamento teste e comparador, baseado em critérios de aceite previamente definidos.
- Osmolaridade ou osmolalidade, comparando-se os resultados entre medicamento teste e comparador, baseado em critérios de aceite previamente definidos.
- pH, comparando-se os resultados entre medicamento teste e comparador, baseado em critérios de aceite previamente definidos.
- Distribuição de tamanho de partículas, com determinação de D10, D50, D90 e SPAN (D90-D10/D50). A comparabilidade ideal é realizada utilizando estatística de bioequivalência populacional. O requerente deverá apresentar a fonte da estatística apresentada e justificar brevemente a escolha.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 11, versão 2, de 26 de junho de 2018

- Perfil de dissolução comparativo com 12 unidades de cada medicamento, utilizando o cálculo de F2, conforme descrito na RDC nº 31/2010.
- Porcentagem de fármaco solubilizado após a reconstituição para as formulações teste e comparador.

4.2 Outras informações

- Para registro de medicamento genérico ou similar, o medicamento comparador deve ser o medicamento de referência nacional eleito pela Anvisa, conforme requerido pela RDC nº 200/2017.
- Espera-se que o pó seja reconstituído conforme descrito em bula para a condução dos ensaios que requeiram prévia reconstituição.
- Ensaios adicionais podem complementar a comparabilidade, como, por exemplo, difração de raio-X sobre o pó e/ou sobre a suspensão ou observação da morfologia das partículas formadas.
- Idealmente, o medicamento teste a ser submetido para avaliação da Anvisa não pode conter excipientes que influenciem na farmacocinética do produto. Recomenda-se que o uso de cada componente da formulação seja justificado no momento de envio dos ensaios *in vitro*, além de serem informados normalmente em outras etapas de registro ou pós-registro conforme as regulamentações vigentes.

4.3 Local de condução dos ensaios

Os ensaios apontados no item 4.1 deverão ser conduzidos em locais que respeitem as boas práticas de laboratório. A ANVISA recomenda a escolha de um Centro de Equivalência Farmacêutica habilitado para este fim, seguindo os critérios da RDC nº 67/2016, quanto à responsabilidade dos Centros. A opção por Centro não habilitado pela ANVISA poderá ser consultada previamente. A ANVISA poderá requerer comprovação de atendimento às boas práticas, solicitando a submissão de procedimentos padrões, certificados de calibração, notas fiscais de aquisição de medicamentos, padrões e reagentes, e documentos que comprovem a rastreabilidade dos ensaios, por exemplo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este Guia não substitui as regulamentações vigentes.

A condução de estudos comparativos para formulações de uso subcutâneo contendo azacitidina segundo o disposto neste documento não implica na aceitação do relatório posteriormente, o qual será avaliado por meio dos dados gerados.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 11, versão 2, de 26 de junho de 2018

Opcionalmente, pode ser submetido um protocolo de estudo, com breve justificativa, apresentado a proposta dos ensaios *in vitro* e o local de condução dos mesmos, solicitando consulta da ANVISA sobre o tema. Preferencialmente, o protocolo elaborado deve estar disponível em formato digital e ser submetido em mídia eletrônica utilizando o código de assunto 10608 para a Coordenação de Equivalência Terapêutica - CETER.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AusPAR, 2013. Vidaza Celgene Pty Ltd PM-2012-00341-3-4.

[Vidaza: Highlights of Prescribing Information.](#)

Marcucci G, Silverman L, Eller M, Lintz L, Beach CL. Bioavailability of azacitidine subcutaneous versus intravenous in patients with the myelodysplastic syndromes. J Clin Pharmacol. 2005 May;45(5):597-602.

United Medical Ltda., 2017. Vidaza: Bula Profissional.