

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Implementação do
documento de Perguntas e
Respostas do Guia ICH M9

1ª edição

Brasília, 04 de abril de 2024

Coordenador de Equivalência Terapêutica

Eduardo Agostinho Freitas Fernandes

Gerente de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos

Ronaldo Lúcio Ponciano Gomes

Gerência Geral de Medicamentos

Nélio Cezar de Aquino

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| <u>1. INTRODUÇÃO</u> | 3 |
| <u>2. ESCOPO</u> | 3 |
| <u>3. PERGUNTAS E RESPOSTAS</u> | 3 |
| <u>3.1. Introdução - escopo</u> | 3 |
| <u>3.2. Classificação biofarmacêutica do fármaco</u> | 5 |
| <u>3.2.1. Classificação biofarmacêutica do fármaco</u> | 5 |
| <u>3.2.2. Solubilidade</u> | 5 |
| <u>3.2.3. Permeabilidade</u> | 6 |
| <u>3.3. Elegibilidade de medicamentos para bioisenção pelo SCB</u> | 8 |
| <u>3.3.1. Elegibilidade de medicamentos para bioisenção pelo SCB</u> | 8 |
| <u>3.3.2. Excipientes</u> | 8 |
| <u>3.3.3. Dissolução <i>in vitro</i></u> | 10 |
| <u>3.4. Anexo I – Considerações sobre o método de ensaio de permeabilidade com células Caco-2</u> | 12 |
| <u>3.5. Anexo – Perguntas e Respostas vinculadas às respectivas seções da diretriz ICH M9</u> | 14 |
| <u>4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS</u> | 15 |
| <u>5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES</u> | 15 |

1. INTRODUÇÃO

Em 20 de novembro de 2019, foram publicados o Guia ICH M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers e o documento de Perguntas e Respostas do Guia ICH M9. Este último foi publicado para facilitar a implementação da Diretriz M9 que trata de bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).

2. ESCOPO

Este documento de perguntas e respostas refere-se à implementação do documento de Perguntas e Respostas do Guia M9 que trata das diretrizes baseadas no Sistema de Classificação Biofarmacêutica desenvolvidas pelo Grupo de Trabalho de Especialistas do ICH em 20 de novembro de 2019.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. Introdução - escopo

3.1.1. Os fármacos que apresentam farmacocinética não linear são elegíveis para uma bioisenção baseada no SCB?

Os fármacos que apresentam farmacocinética não linear são elegíveis para uma bioisenção baseada no SCB se atenderem aos critérios de solubilidade e permeabilidade para a classificação SCB classes I ou III.

3.1.2. Por que a diretriz permite diferenças regionais nas solicitações de bioisenção baseadas no SCB para produtos genéricos?

A diretriz se concentra nos princípios de bioisenção baseados no SCB a serem aplicados para fins de bioequivalência, desde que sejam apoiados por uma fundamentação científica sólida. A disposição da diretriz que acomoda exceções às regulamentações existentes que não permitem bioisenções baseadas no SCB para submissão de produtos genéricos, neste momento, não desqualifica a implementação destes requisitos técnicos harmonizados para demonstrar bioisenções baseadas no SCB para submissão de outros produtos, a menos que explicitamente declarado.

3.1.3. Para medicamentos contendo associações em dose fixa (ADF), um dos fármacos pode se qualificar para uma bioisenção baseada no SCB, enquanto o outro não?

Todos os fármacos em uma ADF devem atender aos critérios de SCB Classe I ou III para se qualificarem para uma bioisenção. Se um dos fármacos não for um fármaco SCB Classe I ou III, a possibilidade de que a formulação ADF possa influenciar o desempenho *in vivo* não pode ser excluída.

3.1.4. Por que os medicamentos de índice terapêutico estreito são excluídos da elegibilidade para uma bioisenção baseada no SCB, especialmente se a taxa e a extensão da absorção de fármacos das Classes I e III d SCB são uma função diretamente atribuída à solubilidade e à permeabilidade?

Os medicamentos de índice terapêutico estreito podem ser definidos como aqueles em que pequenas diferenças na dose ou na concentração sanguínea podem levar a falhas terapêuticas graves ou reações adversas a medicamentos, dependentes da dose e da concentração sanguínea. Eles são caracterizados por uma relação dose-resposta acentuada do medicamento dentro da faixa de dose usual ou por um intervalo estreito entre as concentrações efetivas do medicamento e as concentrações associadas à toxicidade grave. Portanto, as doses devem ser tituladas e monitoradas cuidadosamente. Embora não exista uma lista internacional de medicamentos de índice terapêutico estreito, a demonstração de bioequivalência *in vivo* para esses medicamentos geralmente está sujeita a requisitos específicos, como critérios de aceitação mais rigorosos (por exemplo, C_{max} e/ou ASC: 90-111%) e características específicas de desenho de estudo em algumas regiões. Os princípios de bioisenção baseados no SCB não foram desenhados para levar em conta critérios mais rigorosos para uma bioisenção. Portanto, a abordagem de bioisenção baseada no SCB não é considerada um substituto adequado para o estabelecimento da bioequivalência de medicamentos de índice terapêutico estreito.

3.2. Classificação biofarmacêutica do fármaco

3.2.1. Classificação biofarmacêutica do fármaco

3.2.1.1. A bioisenção baseada no SCB é aplicável se os medicamentos de teste e de referência contiverem diferentes sais do mesmo fármaco?

No Brasil, produtos registrados nas categorias de medicamentos similares e genéricos, devem ser considerados equivalentes farmacêuticos em relação ao seu medicamento de referência. Como o conceito de equivalência farmacêutica passa pela necessidade de possuir a mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, a bioisenção baseada no SCB não é aplicável quando se tratar de medicamentos teste e de referência com sais diferentes do mesmo fármaco.

Em outras jurisdições (que não o Brasil) onde o guia ICH M9 também é aplicável, a bioisenção SCB para medicamentos teste e de referência poderia ser considerada.

Além dos aspectos científicos, a base legal para a submissão e os requisitos regulatórios devem ser considerados.

3.2.1.2. Como a mudança de peso associada a diferentes sais é levada em conta na avaliação da solubilidade?

Como já informado no item 3.2.1.1, a bioisenção SCB não é aplicável a diferentes sais no Brasil.

No entanto, em regiões onde tal abordagem é possível, a fração ativa específica do ingrediente farmacêutico ativo precisaria ser idêntico, independente da forma salina. Assim, não haveria relevância em relação à mudança de peso.

3.2.1.3. Por que uma bioisenção baseada no SCB é aplicável apenas quando um pró-fármaco é absorvido como pró-fármaco?

O SCB é baseado em critérios de solubilidade e permeabilidade para uma substância medicamentosa específica. A classificação não pode ser conferida a diferentes compostos, por exemplo, um fármaco inalterado e um metabólito. Além disso, o critério de solubilidade considera a ingestão oral com uma quantidade definida de líquido aquoso, o que não é relevante para um metabólito, a menos que ele seja formado imediatamente após a ingestão e antes da absorção. A classificação pelo SCB deve se referir à substância do medicamento no produto farmacêutico, uma vez que a dissolução *in vitro* da mesma fração é utilizada para demonstrar a similaridade do produto.

3.2.2. Solubilidade

3.2.2.1. Como o pH deve ser ajustado durante o experimento de solubilidade?

O desvio de $\pm 0,1$ entre o pH ao início e final do experimento é considerado aceitável. Se o pH do meio apresentar desvio maior do que $\pm 0,1$ após a adição do IFA, o ajuste do pH com uma solução ácida ou básica apropriada pode ser suficiente para resolver o problema, ou um tampão com uma capacidade tamponante mais forte pode ser empregado. Após o ajuste do pH, a solução deve ser reequilibrada por pelo menos uma hora antes de uma amostra ser coletada.

3.2.2.2. Como é determinada a duração da medição de solubilidade?

Para uma avaliação de solubilidade em equilíbrio, a duração na qual a solubilidade é estabelecida deve ser respaldada por justificativa científica suficiente com base no tempo necessário para atingir o equilíbrio. Nos casos em que a solubilidade de equilíbrio não pode ser determinada, a duração do experimento de solubilidade deve ser respaldada por justificativa científica suficientemente baseada no tempo esperado para a absorção *in vivo*.

3.2.2.3. Como os efeitos de íons comuns associados a determinados tampões são levados em conta ao testar a solubilidade?

Não se espera que os efeitos de íons comuns afetem a solubilidade.

3.2.2.4. Se houver uma variabilidade significativa entre os resultados individuais, a solubilidade mais baixa deve ser baseada na média das replicatas em um determinado pH ou no resultado mais baixo obtido para uma única replicata?

Normalmente, não deve ser observada variabilidade significativa em replicatas individuais para fármacos altamente solúveis. A determinação da solubilidade mais baixa deve ser baseada na média das replicatas.

3.2.2.5. Os dados da literatura ou a justificativa científica alternativa para a solubilidade podem ser usados como dados essenciais para qualificar um fármaco para uma bioisenção baseada no SCB?

Dados experimentais de solubilidade devem ser fornecidos para estabelecer a solubilidade do fármaco. Os dados da literatura podem ser enviados para dar suporte adicional aos dados de solubilidade.

3.2.2.6. Por que a diretriz estabelece um limite para a degradação de um fármaco não superior a 10% ao avaliar a solubilidade?

O limite de 10% é definido para garantir que a determinação da solubilidade não seja superestimada devido à degradação do fármaco. Esse limite é considerado bem alcançável experimentalmente.

3.2.3. Permeabilidade

3.2.3.1. Por que as avaliações de permeabilidade são restritas às linhagens de células Caco-2? Outras linhagens celulares totalmente validadas, por exemplo, MDCKII, LLC-PK1, podem ser usadas para fornecer uma estimativa da permeabilidade para a classificação pelo SCB?

Reconhece-se que a permeabilidade pode ser estimada por outras ferramentas *in vitro* (outras linhagens celulares, como a MDCKII) ou *in situ* (Loc-I-Gut)/*ex-vivo* (modelo de saco intestinal de rato evertido); no entanto, como a avaliação da permeabilidade por abordagens *in vitro* não foi estabelecida até o momento em nenhum outro órgão regulador além da FDA dos EUA, concordou-se em confiar inicialmente no método com maior experiência. No futuro, quando os órgãos reguladores tiverem adquirido mais experiência com dados *in vitro*, outras linhagens celulares ou métodos animais *ex vivo* e *in situ* poderão ser considerados, mas somente com validação e padronização rigorosas de acordo com os princípios descritos no Anexo I da atual versão do Guia ICH M9.

3.2.3.2. Para determinados fármacos que demonstram permeabilidade moderada (50-84%) em estudos validados com a linhagem celular Caco-2, mas que, na prática, são considerados instáveis no trato gastrointestinal e que, de outra forma, seriam altamente permeáveis, por que esses fármacos são designados como de baixa permeabilidade?

Como somente os fármacos altamente permeáveis se beneficiarão de uma classificação SCB Classe I (que oferece flexibilidade adicional para alterações de excipiente e critérios de dissolução mais amplos (ou seja, $\geq 85\%$ em 30 minutos)), a diferenciação adicional de classificações de permeabilidade que não sejam altamente permeáveis (ou seja, permeabilidade moderada ou baixa) não é relevante no contexto

das bioisenções baseadas no SCB. Para fármacos com instabilidade no trato gastrointestinal, não é possível demonstrar alta permeabilidade *in vivo*. Nos casos em que a alta permeabilidade não pode ser demonstrada de forma conclusiva por um dos métodos descritos na diretriz, uma bioisenção ainda pode ser obtida seguindo os princípios de uma classificação SCB Classe III (ou seja, restrições a mudanças de excipientes e dissolução muito rápida (ou seja, $\geq 85\%$ em 15 minutos)).

3.2.3.3. Comente sobre o tamanho da amostra necessário para fornecer uma estimativa confiável da permeabilidade do fármaco.

É difícil definir um número estimado de replicatas necessárias para delinear corretamente a classificação de permeabilidade, pois isso depende da variabilidade individual do ensaio. A variabilidade entre laboratórios é considerada alta e as possíveis fontes de variabilidade foram descritas (Volpe, J Pharm Sci (97), 2008; Lee et al, Eur J Pharm&Biopharm (114), 2017). No entanto, a variabilidade entre laboratórios é substancialmente menor para fármacos da Classe I do SCB em comparação com a Classe III (Lee et al., 2017). Para fármacos com uma Papp $> 10 \times 10^{-6}$ cm/s, a variabilidade é relatada como moderada (5-20%; Peng et al., Eur J Pharm Sci (56), 2014; Jin et al. J Pharmacol & Toxicol Methods (70), 2014). Portanto, é improvável que a alta variabilidade resulte na classificação incorreta de alta permeabilidade. Portanto, o número mínimo de 3 replicatas definido para ensaios baseados em monocamadas de células epiteliais Caco-2 é considerado justificado.

3.2.3.4. Se os valores de Papp obtidos para fármacos de baixa, moderada e alta permeabilidade se sobrepõem, como eles são diferenciados estatisticamente ao comparar os valores individuais dos fármacos de cada grupo?

No contexto do ICH M9, o objetivo é um resultado dicotômico, ou seja, o fármaco demonstra alta permeabilidade ou não. A permeabilidade *in vivo* dos fármacos de referência listados no Anexo 1 do Guia ICH M9 foi confirmada em estudos em humanos, que demonstram que os valores médios são claramente diferenciados em permeabilidade baixa, moderada e alta. Além disso, vários laboratórios validaram com sucesso os sistemas de linhagem celular Caco-2 para a classificação pelo SCB usando esses fármacos de referência, o que exige a diferenciação entre os fármacos de permeabilidade alta, moderada e baixa *in vitro*. Se os valores médios dos fármacos de baixa, moderada e alta permeabilidade se sobrepuserem quando forem determinados experimentalmente, isso provavelmente é uma indicação de um problema com a configuração ou o desempenho do ensaio da linhagem celular Caco-2 utilizado.

Para demonstrar a classificação de permeabilidade do fármaco teste, o ensaio é padronizado para esses fármacos de referência, e o fármaco teste precisa demonstrar uma permeabilidade aparente (Papp) igual ou maior do que o(s) fármaco(s) de referência de alta permeabilidade para ser classificada como altamente permeável.

Nenhuma outra estatística precisa ser aplicada.

3.3. Eligibilidade de medicamentos para bioisenção pelo SCB

3.3.1. Eligibilidade de medicamentos para bioisenção pelo SCB

3.3.1.1. Por que formas farmacêuticas diferentes de medicamentos teste e de referência não são elegíveis para bioisenção baseada no SCB?

No Brasil, produtos registrados nas categorias de medicamentos similares e genéricos, devem ser considerados equivalentes farmacêuticos em relação ao seu medicamento de referência. Como o conceito de equivalência farmacêutica passa pela necessidade do medicamento teste e o medicamento de referência possuírem a mesma forma farmacêutica, não é possível a bioisenção baseada no SCB para medicamentos contendo formas farmacêuticas distintas.

Além disso, as diferenças nas formulações do mesmo fármaco podem influenciar o desempenho *in vivo*. Recomendações específicas relativas às formas de dosagem e aos excipientes foram consideradas no contexto desta diretriz de bioisenção baseada no SCB para acomodar o impacto das diferenças de formulação no desempenho *in vivo*, a fim de mitigar o risco associado a conclusões incorretas de bioequivalência.

3.3.1.2. Por que os comprimidos orodispersíveis não são elegíveis para uma bioisenção baseada no SCB se forem administrados sem água?

Como o volume gástrico residual é bem inferior a 250 mL, a estimativa de solubilidade do fármaco em 250 mL de meio líquido não é aplicável a produtos que são tomados sem água. Definir o volume de meio necessário para estabelecer a classificação de solubilidade seria um desafio para os medicamentos orodispersíveis que são tomados sem água. Além disso, a metodologia de dissolução atual tem valor limitado para um produto que deve ser disperso na boca sem a ingestão de um copo de água. Para esses produtos, deve ser realizado um estudo de bioequivalência com a administração do medicamento orodispersível sem água.

3.3.2. Excipientes

3.3.2.1. A modelagem de absorção *in silico* PBPK é amplamente usada na indústria para avaliar o risco de alterações no desempenho da formulação. Uma avaliação de risco robusta pode ser usada para avaliar o impacto potencial (inclusão/exclusão) de uma mudança de excipiente além das faixas recomendadas?

Embora se reconheça que a modelagem de absorção *in silico* PBPK é usada para avaliar o risco no desempenho do produto devido a alterações na formulação, atualmente esses modelos não podem prever de forma abrangente todas as possíveis diferenças na absorção devido a excipientes críticos. A validação de modelos *in silico* para esses fins é ainda mais limitada pela falta de compreensão mecanística de alguns efeitos observados dos excipientes, incluindo a falta de dados *in vivo* de alta qualidade para algumas classes de excipientes. Portanto, uma avaliação de risco baseada nos efeitos previstos pelo modelo não sustentaria uma mudança de excipiente além da faixa recomendada. Entretanto, em algumas circunstâncias, a modelagem PBPK *in silico* pode fornecer evidências úteis como parte de uma avaliação de risco do excipiente mais ampla, por exemplo, análise de sensibilidade usando um modelo de absorção PBPK

adequadamente validado para excipientes em que o mecanismo de efeito é bem compreendido.

3.3.2.2. Esclareça se é esperado que os excipientes listados sob o título "Todos os excipientes" na Tabela 1 afetem a absorção.

A Tabela 1 do Guia ICH M9 fornece critérios para demonstrar a similaridade quantitativa de produtos que contêm fármacos SCB Classe III. As classes de excipientes listadas na tabela são classes funcionais; entretanto, dentro dessa classe, um determinado excipiente pode afetar a absorção. Nesse caso, a diferença na porcentagem da quantidade desse excipiente em comparação com o medicamento de referência deve estar dentro de 10%. Se houver mais de um excipiente com potencial para afetar a absorção, a diferença cumulativa também deve estar dentro de 10%.

3.3.2.3. O que pode ser uma "justificativa apropriada" para um desvio de uma diferença aceitável nos excipientes, conforme listado na Tabela 1?

Normalmente, muitos dados sobre o desempenho *in vivo* de uma formulação são obtidos durante um programa de desenvolvimento de produto. Esses dados, por exemplo, formulações com diferentes faixas de excipientes que não demonstram efeito sobre a absorção do fármaco, incluindo uma avaliação mecanística minuciosa, podem sustentar mudanças nos excipientes além daquelas mencionadas na Tabela 1.

3.3.2.4. Para fármacos SCB Classe III, os excipientes devem ser qualitativamente iguais e quantitativamente semelhantes. Qual é a consideração sobre um excipiente com o mesmo tipo, mas com grau diferente? Esse excipiente é considerado "qualitativamente igual"?

Se apropriado, uma diferença no grau do excipiente deve ser avaliada em relação às propriedades funcionais do excipiente na formulação. Para alguns tipos de excipientes, não se espera que uma alteração no grau do excipiente afete o desempenho do produto. Para outros, uma modificação no grau pode apresentar impacto potencial na dissolução do medicamento (por exemplo, alterações na distribuição do tamanho da partícula, viscosidade e substituição na hipromelose (HPMC); alterações na área de superfície específica de lubrificantes de estearato). A avaliação de comparabilidade do excipiente exige uma decisão caso a caso para demonstrar conclusivamente a "similaridade qualitativa".

3.3.2.5. Por que os limites não estão definidos para as diferenças permitidas para os excipientes de açúcares alcóolicos?

Atualmente, não há dados suficientes disponíveis para qualificar os limites de efeito para esses excipientes. Além disso, o impacto das alterações causadas por esses excipientes varia de acordo com as propriedades do fármaco (ou seja, sensibilidade do perfil farmacocinético a alterações no trânsito intestinal). As alterações no nível desses excipientes estão, portanto, sujeitas à mesma restrição que outros excipientes que podem afetar a absorção, ou seja, dentro de $\pm 10\%$ da quantidade de excipiente no produto de referência.

3.3.2.6. Para medicamentos SCB Classe III, todos os excipientes devem ser qualitativamente iguais e quantitativamente semelhantes (exceto para excipientes de revestimento de filme ou cápsula, corante, agente aromatizante ou conservantes). É possível fornecer exemplos representativos que atendam e não atendam a esses critérios?

Exemplos que demonstram a similaridade quantitativa do excipiente podem ser encontrados no Anexo II do Guia ICH M9. Além disso, muitas das recomendações para diferenças permitidas de excipientes na Tabela 1, Seção 3.1, do Guia são expressas como diferença percentual relativa ao peso do núcleo (p/p). Se um medicamento teste atender a essas recomendações, mas houver grandes diferenças nas quantidades absolutas de excipientes (por exemplo, se o peso do núcleo não for semelhante entre os medicamentos teste e de referência), poderá ser solicitada uma justificativa adicional.

3.3.3. Dissolução *in vitro*

3.3.3.1. O uso de âncoras (*sinkers*) pode ser justificado para situações que não sejam de *coning*, ou seja, aderência, flutuação etc.?

Sim, se justificado adequadamente, as âncoras podem ser usadas para superar problemas observados durante os experimentos de dissolução. As mesmas condições experimentais devem ser aplicadas para as formulações de referência e de teste.

3.3.3.2. Qual é a abordagem para comparar perfis de dissolução para produtos SCB Classe I, em que um atende aos critérios para características *in vitro* muito rápidas ($\geq 85\%$ para a porcentagem média dissolvida em ≤ 15 minutos) e o outro apresenta características *in vitro* rápidas ($\geq 85\%$ para a porcentagem média dissolvida em ≤ 30 minutos)?

Se um produto apresentar dissolução superior a 85% em 15 minutos, mas o outro não, deverão ser coletados pontos de amostragem suficientes para calcular f_2 e demonstrar a similaridade.

3.3.3.3. Para comparações de perfis de dissolução, pode não haver pontos de amostragem válidos o suficiente para o cálculo de f_2 devido a uma alta variabilidade nos primeiros pontos. Como isso pode ser resolvido?

Para fármacos da Classe I do SCB, não se espera alta variabilidade na dissolução e, portanto, não se consideram aplicáveis metodologias estatísticas alternativas, por exemplo, "*boot strapping*", para demonstrar a similaridade. Nos casos em que a alta variabilidade ocorre devido ao *coning*, métodos alternativos (por exemplo, o uso de âncoras ou outras abordagens adequadamente justificadas) podem ser considerados para superar problemas como o *coning*, se houver justificativa científica.

3.3.3.4. Para comparações de perfil de dissolução, em alguns casos, diferentes pontos de coleta podem resultar em diferentes valores de f_2 ,

embora os pontos de coleta possam atender aos critérios e condições listados na diretriz. Por exemplo, os pontos de coleta de 10, 20, 30 minutos resultam em um $f_2 < 50$, enquanto os pontos de coleta de 8, 20, 30 minutos produzem um $f_2 > 50$. Como essa situação pode ser conciliada?

Essa situação só deve ocorrer em casos excepcionais. Os pontos de coleta para o cálculo do valor f_2 devem ser pré-especificados. Em geral, todos os pontos de amostragem pré-especificados devem ser usados e justificados.

3.3.3.5. Quando os perfis de dissolução são diferentes (rápido e muito rápido) entre os medicamentos teste e de referência, os mesmos pontos de tempo de dissolução precisam ser usados para um cálculo de f_2 para demonstrar comparabilidade?

Os mesmos pontos de coleta devem ser usados para o cálculo de f_2 . Consulte também a resposta ao item 3.3.3.4.

3.3.3.6. Uma bioisenção baseada no SCB para uma concentração de medicamento pode ser estendida a outras concentrações deste medicamento?

Não. Uma bioisenção baseada no SCB requer dados de apoio para cada concentração em uma série de produtos. A comparação *in vitro* das concentrações do medicamento teste com as respectivas concentrações do medicamento de referência exclui possíveis desvios que possam ocorrer quando uma isenção adicional é feita sem comparação com a respectiva concentração de referência.

3.3.3.7. As comparações entre as seguintes formas de dosagem são elegíveis para uma bioisenção baseada no SCB? Comprimidos não revestidos versus comprimidos revestidos por película? Comprimidos versus cápsulas?

Os comprimidos não revestidos e os comprimidos revestidos por película não funcionais são considerados a mesma forma farmacêutica, assim, uma comparação entre essas formas farmacêuticas seria elegível para uma bioisenção baseada no SCB.

Os comprimidos e as cápsulas não são considerados a mesma forma farmacêutica e, em princípio, uma bioisenção baseada no SCB não pode ser aceita (consulte também a resposta ao item 3.3.1.1).

3.3.3.8. Qual é o requisito de agitação recomendado para avaliações comparativas de dissolução para formas farmacêuticas em suspensão?

Para suspensões, recomenda-se uma velocidade de rotação de 50 rpm com o aparato pá. Uma velocidade de rotação menor pode ser usada, mas não é necessária.

3.4. Anexo I – Considerações sobre o método de ensaio de permeabilidade com células Caco-2

3.4.1. A diretriz afirma que a classificação pelo SCB por meio da demonstração de permeabilidade *in vitro* é limitada a fármacos de transporte passivo. Entretanto, 12 dos 40 fármacos modelo da Tabela 2 do Guia para validação do método das células Caco-2 são transportados ativamente: Quatro desses 12 são marcadores de efluxo (digoxina, paclitaxel, quinidina e vinblastina), e os outros 8 são transportados ativamente (Furosemida = OAT3; Metformina OCT1 e OCT2; Amilorida = OCT2; Famotidina = OCT2; Aciclovir = OAT1 e OCT1, Teofilina = OAT2; e Enalapril = PepT1 e 2). A aparente contradição pode ser explicada?

Em uma comparação entre 24 permeabilidades em jejuno humano e permeabilidades em Caco-2, as medições de permeabilidade a fármacos *in vivo* e *in vitro* se correlacionaram bem para medicamentos absorvidos passivamente, mas não tão bem para fármacos transportados ativamente (Sun et al. Pharm Res (19) 2002). As monocamadas de Caco-2 podem, portanto, ser usadas para prever o transporte passivo de fármacos em humanos, enquanto a previsão do transporte por sistemas mediados por transportadores pode ser imprecisa, devido a uma expressão alterada de transportadores nessa linhagem celular (Di et al., Drug Discover Today (17) 2012). Assim, os fármacos de referência que definem a alta permeabilidade são fármacos de permeação rápida (passiva), como naproxeno, antipirina e metoprolol, com coeficientes de permeabilidade comparáveis nas células Caco-2 e no jejuno humano.

Embora alguns dos exemplos de fármacos modelo possam, em parte, sofrer transporte ativo, foi demonstrado que as permeabilidades desses fármacos nas monocamadas de Caco-2 se correlacionam de forma confiável com a permeabilidade *in vivo*. Porque a expressão do transportador nas linhagens celulares pode ser diferente das condições *in vivo*, essa correlação não é universalmente observada para todos os fármacos transportados ativamente. Portanto, sem dados *in vivo* significativos, os dados *in vitro* não podem ser o único meio de determinar a classificação da permeabilidade de fármacos transportados ativamente. A conclusão final de que um fármaco é classificado como altamente permeável por meio do ensaio de monocamada de células Caco-2 seria viável somente para fármacos desprovidos de qualquer transporte ativo.

3.4.2. Em situações em que um fármaco está sujeito a efluxo em Caco-2, mas o valor de Km aparente é muito menor do que as concentrações intestinais relevantes, a atividade de efluxo pode ser saturada em todas as concentrações e a permeabilidade é, então, conduzida apenas por difusão passiva. Os dados *in vitro* podem ser usados nesses casos, especialmente se a farmacocinética observada clinicamente em humanos for linear. Os medicamentos com baixo Km podem se qualificar para uma bioisenção baseada no SCB com base em dados de suporte, por exemplo, dados de farmacocinética humana e dados de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME)?

A falta de efluxo ou a saturação dos transportadores de efluxo não podem ser diferenciadas se as concentrações fisiologicamente relevantes aplicadas (consulte o

Anexo I do Guia ICH M9, por exemplo, 0,01, 0,1 e 1x a concentração mais alta dissolvida em 250 mL de meio) excederem o valor de Km de um medicamento. Nesse caso, um fármaco pode se qualificar para alta permeabilidade se a permeabilidade aparente, Papp, for \geq ao padrão de referência de alta permeabilidade.

Adicionalmente, o ensaio Caco-2 deve ser validado, demonstrando o transporte bidirecional de sondas conhecidas (Tabela 2 do Guia), comprovando a atividade funcional do(s) transportador(es) de efluxo. Se for possível apresentar dados *in vivo* que demonstrem alta permeabilidade de acordo com a diretriz (ou seja, ADME ou biodisponibilidade absoluta), a classificação de alta permeabilidade ainda poderá ser concedida.

Para fármacos que não se qualificam para uma designação de alta permeabilidade, é preciso enfatizar que a opção de isenção pelo SCB Classe III também está disponível se todas as outras condições de acordo com a diretriz forem atendidas.

3.4.3. Uma vez que as células Caco-2 preveem a permeabilidade de fármacos transportados ativamente, por que esses fármacos são excluídos da qualificação para uma bioisenção baseada no SCB?

Veja a resposta 3.4.1. Os fármacos de transporte ativo não são excluídos se os dados humanos *in vivo* sustentarem a classificação como altamente permeáveis. O uso apenas do ensaio com células Caco-2 não seria adequado para essa finalidade (já que a expressão do transportador nos sistemas Caco-2 pode ser diferente da expressão *in vivo*).

3.4.4. Para alguns modelos validados de monocamada de células Caco-2, uma taxa de efluxo maior que 2 pode ser mais apropriada como limite para o efluxo observado. Um limite de razão de efluxo maior que 2 pode ser justificado com base nos compostos do modelo/conjunto de dados dos resultados de validação?

Na ausência de qualquer transporte ativo, seja de captação ou de efluxo, espera-se que a razão entre Papp apical (A) e basolateral (B) - absorptivo - e B para A seja 1 ou próxima de 1. Qualquer desvio de 1 indicaria alguma contribuição de um transporte ativo. Uma razão de efluxo maior que 2 foi adotada como indicativo de que o fármaco é um substrato para o transportador de efluxo (Giacomini, et al. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9:215-236).

3.4.5. Forneça exemplos de referências para os fármacos modelo para validação do método de ensaio de permeabilidade.

Consulte:

- Volpe DA. Application of Method Suitability for Drug Permeability Classification. AAPS J. 2010;12(4):670-8.
- Li C. et al. Development of *In Vitro* Pharmacokinetic Screens Using Caco-2, Human Hepatocyte, and Caco-2/Human Hepatocyte Hybrid Systems for the Prediction of Oral Bioavailability in Humans. Journal of Biomolecular Screening 2007; 12(8):1084-1091.
- Peng Y. et al. Applications of a 7-day Caco-2 cell model in drug discovery and development. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2014; 56: 120-130.

- Kasim NA et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Molecular Pharmaceutics* 2004; 1(1): 85-96.
- Lennernäs, H. 'Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination', *Xenobiotica* 2007; 37(10): 1015 – 1051.
- Thiel-Demby VE. Biopharmaceutics Classification System: Validation and Learnings of an *In Vitro* Permeability Assay. *Molecular Pharmaceutics* 2009; 6(1): 11-18.
- Giacomini, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9:215-236.
- FDA, United States *In Vitro* Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry (October 2017).

3.5. Anexo – Perguntas e Respostas vinculadas às respectivas seções da diretriz ICH M9

| Seções do Guia ICH M9 | 3.1: Introdução - Escopo | 3.2.1: CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA DO FÁRMACO | 3.2.2: Solubilidade | 3.2.3: Permeabilidade | 3.3.1: ELEGIBILIDADE DE UM MEDICAMENTOS PARA UMA BIOISENÇÃO BASEADA NO SCB | 3.3.2: Excipientes | 3.3.3: Dissolução <i>in vitro</i> | 3.4: Anexo I: CONSIDERAÇÕES SOBRE O MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE PERMEABILIDADE | Outras Diretrizes da ICH |
|---|--------------------------|---|---------------------|-----------------------|--|--------------------|-----------------------------------|---|--------------------------|
| 3.1: Introdução - Escopo | | | | | | | | | |
| 1 | 3.1.1 | | | | | | | | |
| 2 | 3.1.2 | | | | | | | | |
| 3 | 3.1.3 | | | | | | | | |
| 4 | 3.1.4 | | | | | | | | |
| 3.2.1: CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA DO FÁRMACO | | | | | | | | | |
| 1 | | 3.2.1.1 | | | | | | | |
| 2 | | 3.2.1.2 | | | | | | | |
| 3 | | 3.2.1.3 | | | | | | | |
| 3.2.2: Solubilidade | | | | | | | | | |
| 1 | | | 3.2.2.1 | | | | | | |
| 2 | | | 3.2.2.2 | | | | | | |
| 3 | | | 3.2.2.3 | | | | | | |
| 4 | | | 3.2.2.4 | | | | | | |
| 5 | | | 3.2.2.5 | | | | | | |
| 6 | | | 3.2.2.6 | | | | | | |
| 3.2.3: Permeabilidade | | | | | | | | | |
| 1 | | | | 3.2.3.1 | | | | | |
| 2 | | | | 3.2.3.2 | | | | | |
| 3 | | | | 3.2.3.3 | | | | | |
| 4 | | | | 3.2.3.4 | | | | | |
| 3.3.1: ELEGIBILIDADE DE UM MEDICAMENTOS PARA UMA BIOISENÇÃO BASEADA NO SCB | | | | | | | | | |
| 1 | | | | | 3.3.1.1 | | | | |
| 2 | | | | | 3.3.1.2 | | | | |
| 3.3.2: Excipientes | | | | | | | | | |
| 1 | | | | | | 3.3.2.1 | | | |
| 2 | | | | | | 3.3.2.2 | | | |
| 3 | | | | | | 3.3.2.3 | | | |
| 4 | | | | | | 3.3.2.4 | | | |
| 5 | | | | | | 3.3.2.5 | | | |
| 6 | | | | | | 3.3.2.6 | | | |

| 3.3.3: Dissolução <i>in vitro</i> | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|---------|--|
| 1 | | | | | | 3.3.3.1 | |
| 2 | | | | | | 3.3.3.2 | |
| 3 | | | | | | 3.3.3.3 | |
| 4 | | | | | | 3.3.3.4 | |
| 5 | | | | | | 3.3.3.5 | |
| 6 | | | | | | 3.3.3.6 | |
| 7 | | | | | | 3.3.3.7 | |
| 8 | | | | | | 3.3.3.8 | |
| 3.4: Anexo I: CONSIDERAÇÕES SOBRE O MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE PERMEABILIDADE | | | | | | | |
| 1 | | | | | | 3.4.1 | |
| 2 | | | | | | 3.4.2 | |
| 3 | | | | | | 3.4.3 | |
| 4 | | | | | | 3.4.4 | |
| 5 | | | | | | 3.4.5 | |

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaiver (M9)*. ICH Harmonised; Geneva, Switzerland: 2019.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaiver (M9) Questions and Answers*. ICH Harmonised; Geneva, Switzerland: 2019.

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

| Edição | Data | Alteração |
|----------------|------------|-----------------|
| 1 ^a | 04/04/2024 | Emissão inicial |