



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

## **NOTA TÉCNICA 118/2016**

**Esclarecimentos sobre estudos farmacocinéticos  
comparativos de Produtos Biológicos**

---

**Coordenação de Equivalência Terapêutica – CETER**

**Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos  
e Produtos Biológicos - COPEC**

**Gerência Geral de Medicamentos - GGMED**

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**

**Brasília, 15 de abril de 2016**



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**NOTA TÉCNICA N° 118/2016/GGMED /ANVISA-MS**

**Objeto: Estudos Farmacocinéticos comparativos de Produtos Biológicos (Biossimilares)**

1. Com o objetivo de definir, harmonizar e agilizar os procedimentos relacionados à análise de estudos farmacocinéticos de produtos biológicos desenvolvidos pela via da comparabilidade, esclarecemos que, no momento da submissão dos dossiês de desenvolvimento clínico desses medicamentos (DDCM), que contenham ensaios clínicos de farmacocinética concluídos para o embasamento das fases posteriores propostas, deverá ser submetido à Anvisa simultaneamente ao DDCM, uma petição secundária com o código de assunto: 10900 - ENSAIOS CLÍNICOS – Estudos Farmacocinéticos comparativos para medicamentos experimentais – Biossimilares – submetidos como DDCM.
2. Os ensaios clínicos farmacocinéticos/farmacodinâmicos terão a avaliação por parte da Copec dos parâmetros e resultados do ensaio clínicos fase 1, em termos farmacodinâmicos e por parte da Ceter, em termos farmacocinéticos. Dessa forma, poderá haver tanto exigência da Copec quanto da Ceter em relação ao ensaio clínico Fase 1.
3. O ensaio clínico de farmacocinética deverá ser apresentado à COPEC como parte do plano de desenvolvimento clínico do medicamento e para a Ceter por meio da petição secundária a ser vinculada ao processo de DDCM: 10900 - ENSAIOS CLÍNICOS – Estudos Farmacocinéticos comparativos para medicamentos experimentais – Biossimilares – submetidos como DDCM.
4. Em casos de priorização de análise, a Copec e a Ceter darão a primeira manifestação sobre o DDCM em até 45 dias após a publicação do deferimento da solicitação de priorização. Nos casos em que a priorização for concedida, mas o solicitante ainda não tiver submetido a petição secundária à Ceter, esse prazo de 45 dias será contado a partir da submissão da petição: 10900 - ENSAIOS CLÍNICOS – Estudos Farmacocinéticos comparativos para medicamentos experimentais – Biossimilares – submetidos como DDCM.
5. A análise do DDCM não poderá ser concluída sem o parecer final da avaliação dos parâmetros farmacocinéticos pela Ceter. Isso é importante, porque perfis farmacocinéticos semelhantes entre produtos biológicos, quando correlacionados à segurança e eficácia clínicas, constituem uma das evidências fundamentais para demonstração da biossimilaridade, necessária para a conclusão sobre os ensaios clínicos subsequentes para a avaliação do produto desenvolvido pela via da comparabilidade.

6. Quando esses estudos são requeridos, os seguintes parâmetros devem ser observados para a sua condução apropriada:
- a. O protocolo do estudo farmacocinético deve justificar a inclusão de voluntários sadios ou pacientes, considerando o perfil de segurança do produto específico.
  - b. Quando disponíveis, parâmetros de variabilidade intrassujeito e interindividual devem ser observados para determinação do número de voluntários.
  - c. Para seleção da dose utilizada nos estudos, deverão ser considerados os dados de linearidade farmacocinética.
  - d. O cronograma de coleta das amostras deverá garantir a adequada caracterização do perfil plasmático do produto (concentração versus tempo), contemplando um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do mesmo.
  - e. 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).
  - f. A quantificação plasmática dos produtos deve ser realizada por método bioanalítico validado, conforme determinado pela Resolução RDC nº. 27, de 17 de maio de 2012.
  - g. Deve-se apresentar tabela contendo valores individuais, médias (aritmética e geométrica), desvio padrão e coeficiente de variação de todos os parâmetros farmacocinéticos relacionados à administração dos medicamentos teste e referência.
  - h. Recomenda-se que os parâmetros  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$  sejam transformados em logaritmo natural. Deve-se apresentar justificativas nos casos em que se optar por realizar a análise estatística nos dados em escala original.
  - i. Deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$  transformados para avaliar os efeitos de sequência e de voluntário dentro da sequência, período e tratamento. Além disso, deve-se apresentar tabela de ANOVA contendo fonte, grau de liberdade, soma dos quadrados, quadrado médio, estatística F, valor de p e os coeficientes de variação intra e interindividuais.

- j. Deve-se construir um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados transformados dos medicamentos teste e referência, para os parâmetros  $ASC_{0-t}$  e  $C_{max}$ . O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para a razão das médias geométricas dos parâmetros:  $ASC_{0-t \text{ teste}}/ASC_{0-t \text{ comparador}}$  e  $C_{máx \text{ teste}}/C_{máx \text{ comparador}}$ . A construção deste IC deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA obtida.
  - k.  $T_{max}$  será analisado como diferença individual (= teste-comparador), construindo-se IC de 90%, utilizando-se teste não paramétrico.
  - l. Para estudos com administração intravenosa  $ASC_{0-\infty}$  será considerado o desfecho primário. Já para estudos subcutâneos  $C_{max}$  e  $ASC$  serão considerados desfechos de suporte.
  - m. Para estudos de dose múltipla a medição da exposição total deve ser a área sob o perfil concentração-tempo desde o tempo zero para a  $\tau$  tempo ao longo de um intervalo de dosagem em estado estacionário ( $ASC_{0-\tau}$ ), onde  $\tau$  é a duração do intervalo entre as dosagens e este é considerado o desfecho primário. A concentração mínima no estado estacionário ( $C_{\text{trough ss}}$ ) deve ser medida no final de um intervalo de dosagem antes de se iniciar a próxima dose e o  $C_{max}$  será a concentração máxima medida após a dose e estes são considerados parâmetros secundários.
  - n. Os perfis farmacocinéticos de dois produtos serão considerados semelhantes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ( $ASC_{0-t \text{ teste}}/ASC_{0-t \text{ comparador}}$  e  $C_{max \text{ teste}}/C_{max \text{ comparador}}$ ) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25.
  - o. Programas estatísticos validados devem ser utilizados.
  - p. Quando necessário, modelos estatísticos apropriados, dependendo do tipo de estudo (por exemplo, de doses múltiplas), devem ser empregados.
7. Para a petição secundária, 10900 - ENSAIOS CLÍNICOS – Estudos Farmacocinéticos comparativos para medicamentos experimentais – Biossimilares – submetidos como DDCM, deverão ser elaborados relatório final, clínico, analítico e estatístico descrevendo os dados do estudo, conforme a Resolução RE nº. 895, de 29 de maio de 2003. O relatório deverá ser enviado em formato digital PDF, gravado em CD.
8. Recomendamos que os ensaios clínicos de farmacocinética sejam realizados em centros certificados pela Anvisa.

9. Foi levada em consideração a Resolução RDC nº. 55/2010, a Resolução-RE nº. 895/2003 e a RDC 09/2015.
10. Nos casos em que haja avaliação da Ceter durante o desenvolvimento clínico do medicamento, conforme essa Nota Técnica, não será necessária a ressubmissão do assunto 10846 - PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento: estudos de farmacocinética conforme a Nota de Esclarecimento nº 002/2015/GPBIO/GGPBS/SUMED/ANVISA. No momento da submissão do registro, o solicitante deverá apenas apresentar o Parecer Técnico da avaliação dos ensaios clínicos de farmacocinética, emitido pela Ceter, à Gerência de Produtos Biológicos.

Brasília, 19/04/2016

*Eduardo Agostinho L. Zennaro*  
**GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS**  
Coordenador de Equivalência Terapêutica  
CETER/GESEF/GGMED/ANVISA

*Flávia Regina Souza Sobral*  
**FLÁVIA REGINA SOUZA SOBRAL**  
Coordenadora de Pesquisa Clínica em Medicamentos e  
Produtos Biológicos – COPEC  
COPEC/GESEF/GGMED/ANVISA

*Claudio Svam Martins Alves Sousa*  
**CLAUDIOSVAM MARTINS ALVES SOUSA**  
Gerente de Avaliação de Eficácia e Segurança – GESEF  
GESEF/GGMED/ANVISA

*Patrícia Ferrari Andreotti*  
**PATRÍCIA FERRARI ANDREOTTI**  
Gerente Geral de Medicamentos  
GGMED/ ANVISA

