



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

RESOLUÇÃO – RE Nº 397, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2004

(Publicada no DOU nº 219, de 16 de novembro de 2004)

(Revogada pela Resolução – RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006)

~~O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004,~~

~~considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria n.º 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,~~

~~considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 8 de novembro de 2004, resolve:~~

~~Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência" anexo.~~

~~Art. 2º Fica revogada a Resolução RE nº 896, de 29 de maio de 2003.~~

~~Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.~~

DAVI RUMEL

ANEXO

**~~GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE
RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS~~**

~~Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverão contemplar três etapas: clínica, analítica e estatística, e devem ser planejados e apresentados conforme o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA e o GUIA PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO TÉCNICO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA, respectivamente.~~

~~1. Etapa clínica~~

~~a) os medicamentos teste e referência a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência deverão, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopéia Brasileira e, na falta desta, em outros~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~eódigos autorizados pela legislação vigente, seguindo GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO. A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5% (cinco por cento).~~

~~b) o estudo é realizado por meio da quantificação do fármaco e/ou do metabólito ativo na circulação (sangue, plasma ou soro) ou através de sua quantificação na urina, quando justificado. Alternativamente, o estudo poderá ser realizado comparando medidas farmacodinâmicas.~~

~~e) estudos que envolvem medida de efeito farmacodinâmico são indicados nos casos em que não é possível quantificar o fármaco na circulação de forma precisa e exata, pois a concentração do mesmo é muito baixa (por exemplo: suspensões oftálmicas, inalatórios de ação local, etc).~~

~~d) em geral, a bioequivalência deve ser baseada no fármaco inalterado. A não quantificação do fármaco inalterado só será aceita nos casos em que sua concentração não puder ser adequadamente determinada por limitações analíticas ou devido à rápida biotransformação. Nesses casos, uma justificativa científica apropriada para ausência dos dados do fármaco inalterado deve ser enviada. Quando houver metabólito ativo (equipotente ou mais ativo que o inalterado), formado por metabolismo pré-sistêmico, que contribua para a eficácia e segurança do 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.~~

~~e) o estudo convencional é do tipo aberto, aleatório, cruzado. Os voluntários recebem os medicamentos teste e referência em ocasiões separadas (períodos), em esquema de dose simples ou múltipla. Pode ser utilizado desenho paralelo, quando se fizer necessário.~~

~~f) os medicamentos devem ser administrados aos voluntários com volume de líquido padronizado (geralmente 200 mL de água).~~

~~g) o número de períodos e de seqüências do estudo será determinado em função do número de medicamentos em análise, de forma a assegurar a validade estatística, conforme GUIA PARA PLANEJAMENTO E REALIZAÇÃO DA ETAPA ESTATÍSTICA DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA. O intervalo entre os períodos deverá ser de, no mínimo, sete meias-vidas de eliminação do fármaco e/ou metabólito.~~

~~h) o cronograma de coleta das amostras deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3-5 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito.~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~i) o número de voluntários sadios deverá sempre assegurar poder estatístico suficiente para garantir a confiabilidade dos resultados do estudo de bioequivalência. O número de voluntários pode ser calculado por meio do coeficiente de variação e poder do teste (ver GUIA PARA PLANEJAMENTO E REALIZAÇÃO DA ETAPA ESTATÍSTICA DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA), não sendo permitida utilização de número inferior a 12. Na falta de dados relativos ao coeficiente de variação do fármaco, o pesquisador responsável pelo estudo pode optar por utilizar um número mínimo de 24 voluntários. O protocolo do estudo deve estabelecer número suficiente de voluntários prevendo possíveis "dropouts".~~

~~j) de acordo com o medicamento, os estudos poderão ser conduzidos em voluntários com idade entre 18 e 50 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido, do sexo masculino, feminino ou ambos, sendo que neste último caso, o número de homens e de mulheres deverá ser igual e distribuído igualmente entre as seqüências.~~

~~k) o peso dos voluntários deverá estar em um limite de $\pm 15\%$ do peso considerado normal para homens e mulheres, levando-se em consideração altura e estrutura física.~~

~~l) deve-se evitar indivíduos fumantes e com histórico de abuso de álcool ou drogas. Caso sejam incluídos fumantes, os mesmos devem estar identificados.~~

~~m) no caso de estudos que necessitem de voluntários com características diferentes das citadas anteriormente, a inclusão dos mesmos deverá ser justificada cientificamente.~~

~~n) medicamentos citotóxicos devem ser testados em pacientes voluntários, portadores da patologia para a qual o medicamento é indicado, com seu consentimento livre e esclarecido ou de seu representante legal, em caso de impossibilidade do mesmo.~~

~~o) 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.~~

~~p) 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.~~

~~q) devem ser realizados estudos com alimentação nos seguintes casos:~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~q.1. formas de liberação prolongada ou controlada (adicionalmente ao estudo em jejum);~~

~~q.2. formas 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;~~

~~q.3. formas 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.~~

~~r) o investigador deve preencher um formulário de registro de eventos adversos e relacionar os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos.~~

~~s) 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.~~

~~t) 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.~~

~~u) 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.~~

~~v) devem ser relatados e justificados todos os desvios de protocolo.~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~2. Etapa analítica~~

~~Todas as etapas do estudo deverão ser realizadas de acordo com as normas internacionais de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e conforme o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS.~~

~~a) o método bioanalítico, cromatográfico ou outro, empregado para quantificação do fármaco em líquido biológico, deve ser descrito detalhadamente na forma de protocolo ou procedimento operacional padrão (POP) e deve ser validado para sua aplicação. É recomendável o uso de métodos cromatográficos;~~

~~e) a relação entre a concentração do analito e a resposta proveniente do método bioanalítico deve apresentar reprodutibilidade e ser definida adequadamente, empregando-se número suficiente de padrões para a construção da curva de calibração;~~

~~d) devem ser realizados estudos de estabilidade do analito (fármaco ou metabólito) nos líquidos biológicos;~~

~~e) o protocolo analítico deverá conter os critérios para reanálise das amostras; não mais do que 20% das amostras poderão ser reanalisadas;~~

~~f) deve-se justificar qualquer perda de amostra;~~

~~g) a análise das amostras poderá ser efetuada nas seguintes condições: sem réplica, em duplicata ou triplicata. Para análise de amostras em duplicata ou triplicata, os critérios de aceitação dos resultados devem ser descritos no POP;~~

~~h) todas as determinações com valores menores do que o Limite Inferior de Quantificação (LIQ), deverão ser consideradas iguais a zero, para os cálculos estatísticos;~~

~~i) o protocolo analítico deverá conter os critérios de reintegração de dados da amostra;~~

~~j) devem ser relatados e justificados todos os desvios de protocolo.~~

~~3. Etapa estatística~~

~~3.1. Metodologia geral~~

~~3.1.1. os parâmetros farmacocinéticos serão obtidos das curvas de concentração sanguínea do fármaco versus tempo, e analisados estatisticamente para determinação da bioequivalência.~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~3.1.2. os seguintes parâmetros farmacocinéticos devem ser determinados:~~

~~3.1.2.1. a área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada pelo método dos trapézóides, do tempo zero ao tempo t (ASC0 t), onde t é o tempo relativo à última concentração do fármaco determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação);~~

~~3.1.2.2. a área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito (ASC0 inf), onde $ASC0\ inf = ASC0\ t + C_t/k$, onde C_t é a última concentração do fármaco determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação) e k é a constante de eliminação da fase terminal. A ASC0 t deve ser igual ou superior a 80% da ASC0 inf, exceto nos casos em que se utiliza ASC truncada;~~

~~3.1.2.3. o pico de concentração máxima (Cmax) do fármaco e/ou metabólito e o tempo para atingir este pico (Tmax) devem ser obtidos diretamente, sem interpolação dos dados;~~

~~3.1.2.4. a meia vida de eliminação (t1/2) do fármaco e/ou metabólito também deve ser determinada, embora não haja necessidade de tratamento estatístico;~~

~~3.1.2.5. para estudos que empregam doses múltiplas devem ser determinados os seguintes parâmetros:~~

~~a) ASC0 t calculado no intervalo de dose (tau) no estado de equilíbrio;~~

~~b) Cmax e Tmax, obtidos sem interpolação de dados; concentração mínima do fármaco (Cmin), determinada no final de cada intervalo de dose do estado de equilíbrio;~~

~~c) concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C^* = ASC0\ t / \tau$);~~

~~d) grau de flutuação no estado de equilíbrio;~~

~~3.1.2.6. para avaliação da bioequivalência devem ser empregados os parâmetros ASC0 t, Cmax e Tmax;~~

~~3.1.2.7. no caso de estudos com doses múltiplas deve se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e referência;~~

~~3.1.3. não será permitida a exclusão de mais de 5% dos voluntários que participaram do estudo até a sua conclusão ou a falta de mais de 10% dos valores das concentrações sanguíneas do fármaco provenientes da administração de cada medicamento por voluntário.~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~3.2. Análise estatística (ver GUIA PARA PLANEJAMENTO E EXECUÇÃO DA ETAPA ESTATÍSTICA DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA)~~

~~a) 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;~~

~~b) recomenda-se que os parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} sejam transformados em logaritmo natural, uma vez que, em geral, a distribuição dos dados transformados se aproxima mais a uma distribuição normal em relação aos dados originais. Deve-se apresentar justificativas nos casos em que se optar por realizar a análise estatística nos dados em escala original;~~

~~c) deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos ASC_{0-t} e C_{max} transformados para avaliar os efeitos de seqüência, de voluntário dentro da seqüência, 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 inter individuais;~~

~~d) 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:~~

$$\text{---} \left(\frac{ASC_{0-t \text{ teste}}}{ASC_{0-t \text{ referência}}} \text{ e } \frac{C_{max \text{ teste}}}{C_{max \text{ referência}}} \right) \text{---}$$

~~A construção desse IC deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA obtida conforme item c;~~

~~e) T_{max} será analisado como diferença individual (= teste - referência), construindo-se IC de 90%, utilizando-se teste não paramétrico;~~

~~f) dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ($ASC_{0-t \text{ teste}}/ASC_{0-t \text{ referência}}$ e $C_{max \text{ teste}}/C_{max \text{ referência}}$) forem maiores que 0,8 e menores que 1,25. Outros limites de IC de 90% para C_{max} , previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas. Quando clinicamente relevante, T_{max} deverá também ser considerado;~~

~~g) esse método baseado em IC é equivalente ao procedimento de dois testes unicaudais correspondentes com a hipótese nula de bioinequivalência, com nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$);~~



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

~~h) programas estatísticos validados devem ser utilizados;~~

~~i) quando necessário, modelos estatísticos apropriados, dependendo do tipo de estudo (por exemplo, de doses múltiplas) devem ser empregados;~~

~~j) no caso de voluntários que apresentem comportamento discrepante nos parâmetros farmacocinéticos, em relação aos demais voluntários, sua exclusão do estudo deverá ser justificada. Deverão ser apresentados os resultados do estudo com e sem a inclusão de seus dados.~~

~~k) informar os programas (softwares) usados para a análise estatística dos dados.~~