

NOVA GUIDELINE ICH M13A E O QUE PODE VIR A MUDAR NA DEMONSTRAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA

Paulo Paixão, PhD

Professor Auxiliar, FFUL

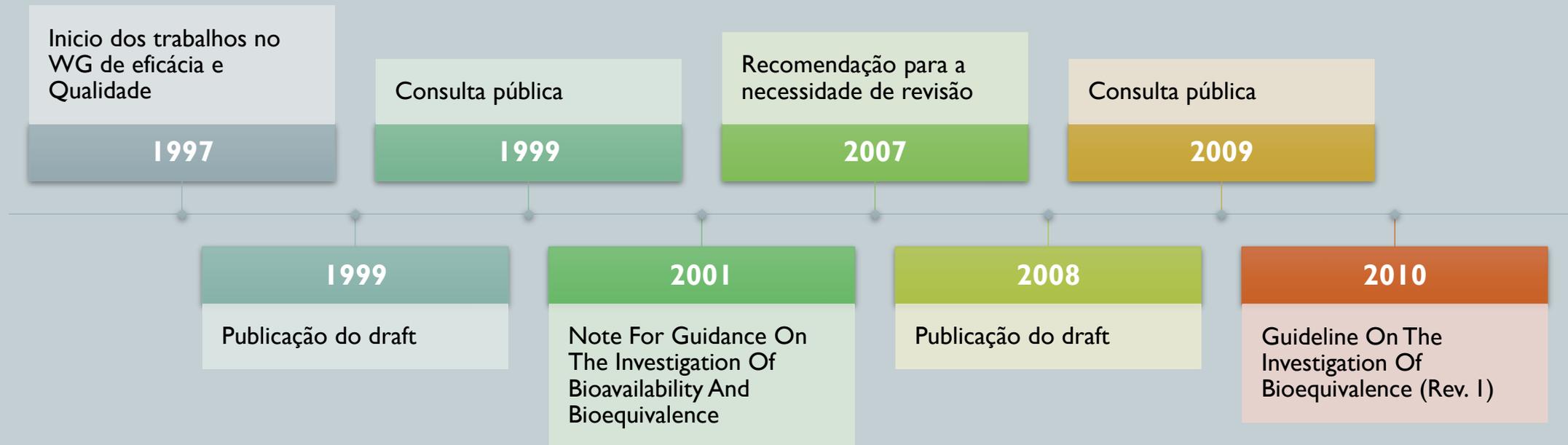
Membro da CAM

Membro do MWP na EMA

DECLARAÇÃO

As ideias desenvolvidas nesta apresentação são da responsabilidade do palestrante e não podem ser tidas necessariamente como posições oficiais do INFARMED, EMA ou ICH

GUIDELINES DE BE PARA LIBERTAÇÃO IMEDIATA NA EMA



BIOEQUIVALÊNCIA NO MUNDO

- O **conceito BE** é fundamental para o desenvolvimento e aprovação de **medicamentos genéricos e inovadores** ao longo de seu ciclo de vida.
- Embora a maioria das agências reguladoras tenham **guidelines para a avaliação da BE** com abordagens geralmente semelhantes, ainda **existem algumas diferenças significativas** que dificultam a harmonização global do desenvolvimento de medicamentos.
- A existência de desenhos e padrões de estudos de BE não harmonizados resultam na **necessidade das empresas farmacêuticas em gerar múltiplos conjuntos** de dados e informações para apoiar a autorização de comercialização do seu medicamento **em mais do que uma jurisdição**. Isso pode fazer com que a aprovação não seja solicitada em alguns mercados, resultando numa **disponibilidade limitada de certos medicamentos** nesses mercados.
- A harmonização pode **facilitar o uso dos mesmos dados e informações** para atender aos requisitos regulatórios de **várias jurisdições** e garantir a aplicação de padrões consistentes para demonstração da BE.
- A harmonização pode agilizar o desenvolvimento de medicamentos e torná-los mais económicos, **reduzindo potencialmente o número de estudos de BE necessários**. Além disso, isso pode levar à **redução do número de voluntários** necessários para a realização desses estudos.

ICH

O **Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano** (ICH) reúne as principais autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do registro de medicamentos.

Desde a sua **criação em 1990**, o ICH evoluiu gradualmente para responder cada vez mais à abordagem global do desenvolvimento de medicamentos.

A missão do ICH é alcançar **maior harmonização em todo o mundo** para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados da maneira mais eficiente em termos de recursos.

A harmonização é alcançada por meio do desenvolvimento de Guidelines ICH num processo de consenso científico entre **especialistas reguladores** e da **indústria farmacêutica** trabalhando lado a lado.

A chave para o sucesso desse processo é o **compromisso dos reguladores do ICH em implementar as Diretrizes finais**.

MEMBROS E OBSERVADORES DO ICH

Membros

Founding Regulatory Members

- EC, Europe
- FDA, United States
- MHLW/PMDA, Japan

Founding Industry Members

- EFPIA
- JPMA
- PhRMA

Standing Regulatory Members

- Health Canada, Canada
- Swissmedic, Switzerland

Regulatory Members

- ANVISA, Brazil
- COFEPRIS, Mexico
- HSA, Singapore
- MFDS, Republic of Korea
- MHRA, UK
- NMPA, China
- SFDA, Saudi Arabia
- TFDA, Chinese Taipei
- TITCK, Turkey

Industry Members

- BIO
- Global Self-Care Federation
- IGBA

Observadores

Standing Observers

- IFPMA
- WHO

Legislative or Administrative Authorities

- AEC, Azerbaijan
- ANMAT, Argentina
- ANPP, Algeria
- CDSCO, India
- CECMED, Cuba
- CPED, Israel
- DPM, Tunisia
- EDA, Egypt
- Indonesian FDA, Indonesia
- INVIMA, Colombia
- JFDA, Jordan
- MMDA, Moldova
- MOPH, Lebanon
- National Center, Kazakhstan
- NPRA, Malaysia
- NRA, Iran
- Roszdravnadzor, Russia
- SAHPRA, South Africa
- SCDMTE, Armenia
- SECMOH, Ukraine
- TGA, Australia

Regional Harmonisation Initiatives (RHIs)

- APEC
- ASEAN
- EAC
- GHC
- PANDRH
- SADC

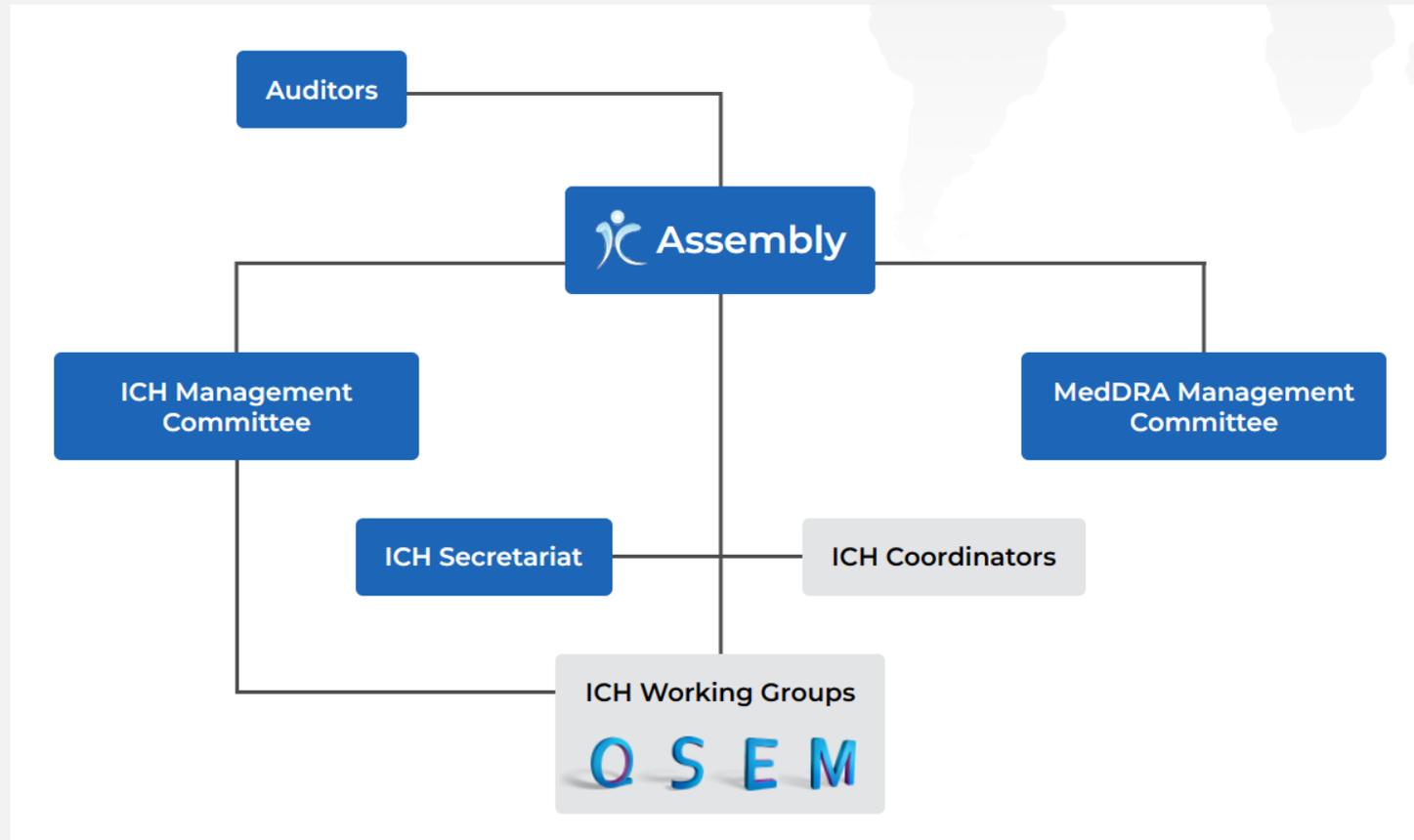
International Pharmaceutical Industry Organisation

- APIC

International Organisation regulated or affected by ICH Guideline(s)

- Bill & Melinda Gates Foundation
- CIOMS
- EDQM
- IPEC
- PIC/S
- USP

ORGANIZAÇÃO DO ICH





M13
BIOEQUIVALENCE
FOR IMMEDIATE-
RELEASE SOLID
ORAL DOSAGE
FORMS

As questões a serem resolvidas na série de diretrizes M13 incluem:

- Considerações e princípios gerais sobre o desenho do estudo BE
- Análise dos dados
- Biowaivers para dosagens adicionais
- Considerações sobre design avançados de estudos de BE
- Análise de dados e avaliação BE para medicamentos altamente variáveis e fármacos com um índice terapêutico estreito

Série 1

- A primeira série das guidelines M13 (M13A) focar-se-á nas considerações sobre estudos BE e análise de dados em ensaios clínicos sem replicados.

Série 2

- A segunda série da Guideline M13 (M13B) focar-se-á nas considerações sobre “biowaivers” de dosagens adicionais. Deve ser iniciado assim que os tópicos incluídos na 1ª série estiverem concluídos.

Série 3

- A terceira série da Guideline M13 (M13C) irá incluir a análise de dados e avaliação da BE para
 - 1) medicamentos altamente variáveis,
 - 2) Fármacos com índice terapêutico estreito e no
 - 3) desenho avançado de estudo de BE e sua análise de dados.
- Os tópicos da 3ª série da guideline M13 (M13C) serão provavelmente desenvolvidos depois da conclusão da série 2 ou em paralelo à série 2, se os recursos permitirem.



PLANO DE
TRABALHO

EXPERT
WORKING
GROUP

Rapporteur Dr. Lei Zhang (FDA, United States)		Regulatory Chair Dr. Jan Welink (EC, Europe)	
Experts			
ANVISA, Brazil Mr. Eduardo Fernandes		EC, Europe Dr. Paulo Paixão Dr. Jan Welink	
EFPIA Dr. Talia Rae Flanagan Dr. Sebastian Haertter		FDA, United States Dr. Kimberly Raines Dr. Nilufer Tampal	
Global Self-Care Federation Dr. Imran Lodhi		HSA, Singapore Dr. Clare Rodrigues	
Health Canada, Canada Dr. John Gordon		IFPMA Dr. Zhiyun (Jean) Wang	
IGBA Dr. Susana Almeida Dr. Russell Rackley		JFDA, Jordan Ms. Rema Al-otoum	
JPMA Mr. Tsuyoshi Kobayashi Mr. Kazuhisa Sekine		MFDS, Republic of Korea Ms. So Ra Park	
MHLW/PMDA, Japan Mr. Toru Yamaguchi Dr. Hiroyuki Yoshida		MHRA, UK Mr. David Brown	
NMPA, China Ms. Hongcan HAN		PhRMA Dr. Nagesh Bandi Dr. Jack Cook	
Swissmedic, Switzerland Dr. Arno Nolting		TFDA, Chinese Taipei Ms. Shiang-Ing (Shirley) Pan	
TGA, Australia Dr. Christopher Crane		Rapporteur Supporter Ms. Debbie Cordaro (FDA, United States)	

LINHA TEMPORAL MI3A

Nov. 2019

- Aprovação do “concept paper”

Jul. 2020

- Criação formal do grupo de especialistas (EWG)

Nov. 2022

- Encontro “Face-to-Face” para finalizar o document draft da MI3A e aprovação pelos mandatários de cada membro

Dec. 2022

- Aprovação pelo ICH do primeiro draft da MI3A e início da consulta pública

Jul. 2023

- Fim da consulta pública do draft da MI3A

May. 2024

- Aprovação da guideline MI3A

DRAFT M13A

TABLE OF CONTENTS

1 - INTRODUCTION

1.1 - Objective

1.2 - Background

1.3 - Scope

2 - GENERAL PRINCIPLES IN ESTABLISHING BIOEQUIVALENCE

2.1 - Study Design for Pharmacokinetic Endpoint
Bioequivalence Studies

2.2 - Data Analysis for Non-Replicate Study
Design

3 - SPECIFIC TOPICS

3.1 - Endogenous Compounds

3.2 - Other Immediate-Release Dosage Forms

3.3 - Fixed Dose Combination

3.4 - pH-Dependency

4 - DOCUMENTATION

5 - GLOSSARY

DRAFT M13A

2.1 - Study Design for Pharmacokinetic Endpoint Bioequivalence Studies

2.1.1 - Study Population

2.1.2 - Study Design

2.1.3 - Sample Size for Bioequivalence Studies

2.1.4 - Comparator and Test Products

2.1.5 - Fasting and Fed Study Conditions

2.1.6 - Dose or Strength to be Studied

2.1.7 - Moieties to be Measured

2.1.7.1 - Parent versus Metabolite

2.1.7.2 - Enantiomers versus Racemates

2.1.8 - Sampling

2.1.8.1 - First Point C_{max}

2.1.8.2 - Long Half-life Drugs and Truncated
AUC Considerations

2.1.8.3 - Early Exposure

2.1.1 - STUDY POPULATION

Guideline EMA

- de forma a reduzir a variabilidade não relacionada com as diferenças entre as formulações, os estudos de BE deve normalmente ser realizados em **voluntários saudáveis**, a não ser que existam questões de segurança.

Draft M13A

- Se o medicamento é susceptível de ser administrado a ambos os sexos, é recomendado que os estudos BE incluam **voluntários de ambos os sexos**

2.1.5 FASTING AND FED

Guideline EMA

- Em geral, os estudos devem ser feitos em **jejum**.
- Para medicamentos a ser administrados apenas com alimentos, os estudos devem ser feitos **com alimentos**
- Medicamentos com características especiais e com administração com ou sem alimentos devem ser **estudados com e sem alimentos**

Draft M13A

- A condição relativa à administração com alimentos nos estudos de BE dependem quer das **instruções de administração no RCM**, quer das **características do fármaco e do medicamento de referência** (definição de alto ou baixo risco)
- Se existirem **razões de segurança** que tornam pouco ética a administração do medicamento em jejum ou com alimentos, a administração no estudo deve ser feita na condição onde existirem **menores problemas de segurança**.

MEDICAMENTOS DE BAIXO RISCO

Jejum

- O RCM recomenda a administração em jejum ou independentemente dos alimentos

Alimentos

- O RCM recomenda a administração com alimentos devido a questões farmacocinéticas

Jejum ou alimentos

- O RCM recomenda a administração com alimentos apenas por questões de tolerância

MEDICAMENTOS DE ALTO RISCO

O que são

Medicamentos onde a **complexidade da formulação ou do processo de produção** antevêja uma maior probabilidade da performance in vivo ser modificada pelas diferentes condições fisiológicas no TGI observadas com e sem alimentos.

exemplos

Dispersões sólidas, microemulsões, formulações de base lipídica, nanotecnologias ou outras tecnologias específicas.

Devem ser realizados estudos de BE **com e sem alimentos**, independentemente da indicação no RCM

2.1.5 FASTING AND FED

Padronização da administração

Jejum

Jejum mantido por 10 h.

Administração com 150 – 250 ml de água.

Alimentos

Refeição iniciada 30 min antes da administração e terminada em 30 minutos

Baixo Risco

high-fat, high-calorie meal
low-fat, low-calorie meal

Alto Risco

high-fat, high-calorie meal

2.1.6 STRENGTH TO BE STUDIED

Se o medicamento considerar várias dosagens, a dosagem a estudar depende da **proporcionalidade farmacocinética de dose** e da **solubilidade do fármaco**.

A) Se for **proporcional** ou **mais que proporcional** – dosagem maior.

B) Se for **menos que proporcional**

B1) devido à **saturação na absorção** – dosagem menor

B2) devido à **solubilidade** ou **causas desconhecidas**: dosagem menor e dosagem maior

EMA

Linearidade concluída se as AUC/D variarem $\pm 25\%$

MISA

Proporcionalidade da dose em AUC e C_{max} baseada apenas em estudos de dose única

2.1.7.1 - PARENT VERSUS METABOLITE

- A demonstração da BE deve ser baseada na análise da **molécula mãe**.
- Isto também é aplicado a **pró-fármacos**, se existir um **método analítico suficientemente sensível**. Alternativamente, pode ser utilizado um **metabolito primário**.
- Em **casos raros**, p.exp. fármacos que têm metabolitos formados na parede ou lúmen intestinal com contributo relevante para a eficácia ou segurança, **quer a molécula mãe quer o metabolito primário activo** devem ser considerados.

Requisito novo na MI3A

2.1.7.2 - ENANTIOMERS VERSUS RACEMATES

A BE deve ser avaliada recorrendo a métodos quirais e aos enantiómeros individuais quando **todas as seguintes condições** forem observadas:

Os enantiómeros apresentam propriedades **farmacocinéticas diferentes**,

Os enantiómeros apresentam propriedades **farmacodinâmicas diferentes**

A **razão da exposição (AUC) dos enantiómeros** é alterada por diferentes velocidades de absorção

Na EMA bastava uma destas condições ser desconhecida para requerer a avaliação dos enantiómeros

2.1.8.3 - EARLY EXPOSURE

EMA

Se uma liberação rápida é clinicamente relevante, não devem existir diferenças aparentes entre as medianas e as variabilidades nos t_{\max} do medicamento Teste e Referência.

MISA

O C_{\max} e a $AUC_{(0-t)}$ podem ser insuficientes para definir a BE entre dois produtos, particularmente quando o início da acção é clinicamente relevante.

Pode ser considerada uma **Área Sob a Curva parcial (pAUC)**,

Deve ser calculada desde a administração até um valor de tempo relacionado com uma medida farmacodinâmica clinicamente relevante

O protocolo de colheitas deve ser otimizado para uma determinação da pAUC com **exactidão**.

DRAFT M13A

2.2 - Data Analysis for Non-Replicate Study Design

2.2.1 - Considerations for the Bioequivalence Analysis Population

2.2.1.1 - Removal of Data Due to Low Exposure

2.2.2 - Presentation of Data

2.2.2.1 - Concentration Time Data

2.2.2.2 - Pharmacokinetic Analysis

2.2.2.3 - Potency Differences in Lots

2.2.3 - Statistical Analysis

2.2.3.1 - General Considerations

2.2.3.2 - Crossover Design Studies

2.2.3.3 - Carry-over

2.2.3.4 - Parallel Design Studies

2.2.3.5 - Multi-Group Design Studies

2.2.4 - Bioequivalence Criteria

2.2.5 - Multiple Comparator and Multiple Test Product Studies

2.2.5.1 - Multiple Comparator Products

2.2.5.2 - Multiple Test Products

2.2.1.1 - REMOVAL OF DATA DUE TO LOW EXPOSURE

A remoção de dados da análise estatística **só é permitida** na existência de **violações do protocolo** que tenham sido documentadas no momento.

Excepto se o perfil PK do voluntário não contém **concentrações mensuráveis** do fármaco ou apresenta **concentrações muito baixas** ($AUC < 5\%$ da media geométrica) quer após a administração do **comparador** quer do teste.

EMA
Só na
Referencia

Esta ausência ou baixas concentrações são consideradas o resultado de uma **não-compliance** do voluntário e devem, na medida do possível, ser evitadas

EMA
Não
existente

A exclusão dos dados por esta razão só será aceite em **casos excepcionais** (em geral, não mais do que 1 voluntário por estudo)

2.2.3.4 - PARALLEL DESIGN STUDIES

A análise estatística de um estudo em paralelo deve refletir a natureza **independente** das amostras.



Características demográficas e outras (que possam afectar a PK) devem, na medida do possível, estar **equilibradas entre os diferentes grupos**.



Estes factores podem ser tidos em consideração na pre-definição da análise estatística (**ANCOVA**).



O uso de **aleatorização estratificada** baseada num número limitado de factores é recomendada.

2.2.3.5 - MULTI-GROUP DESIGN STUDIES

Devido ao tamanho da amostra ou por questões logísticas, alguns estudos são feitos por **grupos de voluntários**

Em geral, a análise estatística deve ser feita **sem** incluir **Grupo*Tratamento**

No entanto, essa interação **deve ser avaliada**



Se **existe** efeito Grupo*tratamento

Deve ser **reportado** e a sua causa **investigada** na medida do possível

Diferenças substanciais nos parâmetros PK nos diferentes grupos devem ser **avaliadas**

2.2.5.2 - MULTIPLE TEST PRODUCTS

Para aumentar a eficiência da demonstração da BE é permitido realizar um estudo de BE com vários medicamentos teste



A necessidade de aplicar uma correcção pela multiplicidade depende dos objectivos do estudo

Demonstrar BE em todas as formulações

- Não necessita de ajuste do alfa

Demonstrar BE em qualquer formulação

- Pode necessitar de ajuste de multiplicidade

DRAFT M13A

3 - SPECIFIC TOPICS

3.1 - Endogenous Compounds

3.2 - Other Immediate-Release Dosage Forms

3.2.1 - Orally Disintegrating Tablets

3.2.2 - Chewable Tablets

3.2.3 - Oral Suspensions

3.3 - Fixed Dose Combination

3.4 - pH-Dependency

4 - DOCUMENTATION

5 - GLOSSARY

3.2.1 - ORALLY DISINTEGRATING TABLETS
3.2.2 - CHEWABLE TABLETS

Genéricos

Se as instruções do comparador indicam que o ODT/Mastigável pode ser administrado **com ou sem água**, então o estudo BE deve ser realizado **sem água**

Híbridos

Se é pretendido um novo uso/instruções de administração, na BE os medicamentos teste (ODT/mastigáveis) devem ser administrados de acordo com as instruções pretendidas e o comparador deve ser administrado de acordo com as suas instruções de uso

Se as instruções de uso referem a administração das ODT/mastigáveis com ou sem água, deve ser feito um estudo a 3 braços com o teste administrado com e sem água e o comparador e acordo com as suas instruções de uso.

Semelhante para filmes orodispersíveis, comprimidos ou filmes bucais e comprimidos sublinguais.

3.2.3 - ORAL SUSPENSIONS

Comprimidos, grânulos e pós para administração apenas na forma de suspensões orais

Genéricos

- Os estudos BE devem ser realizados de acordo com as **instruções do comparador**

Híbridos

- No estudo BE, o medicamento **teste deve ser administrado de acordo com as suas pretensas instruções** de uso e o **comparador administrado de acordo com as suas instruções próprias**

3.4 - PH-DEPENDENCY

A absorção de fármacos com uma **solubilidade dependente do pH** pode ser influenciada pelo **pH gástrico**



Este impacto na absorção pode ser alterado pela presença, p.expl, **excipientes estabilizadores do pH** ou **sais** específicos do fármacos



Um estudo **BE adicional com administração com PPI** pode ser necessário a não ser que, com base na totalidade da evidencia (incluindo PBPK) a sua **ausência possa ser cientificamente justificada**



Quando existem diferenças em **estabilizadores do pH, sais** ou **processos de fabrico**, isto pode alterar a conclusão de BE numa situação de alteração do pH gástrico

4 - DOCUMENTATION

O relatório do estudo de BE deve incluir a documentação completa do seu protocolo, realização e avaliação

Deve ser escrito de acordo com a Guideline ICH E3

O módulo 2.7.1 do CTD deve listar todos os estudos BE relevantes, independentemente do resultado final.

- Relatórios completos para os estudos pivotais
- Resumos para todos os restantes

LINHA TEMPORAL MI3A

Nov. 2019

- Aprovação do “concept paper”

Jul. 2020

- Criação formal do grupo de especialistas (EWG)

Nov. 2022

- Encontro “Face-to-Face” para finalizar o document draft da MI3A e aprovação pelos mandatários de cada membro

Dec. 2022

- Aprovação pelo ICH do primeiro draft da MI3A e início da consulta pública

Jul. 2023

- Fim da consulta pública do draft da MI3A (**26 Maio 2023**)

May. 2024

- Aprovação da guideline MI3A



CONCLUSÃO

- A Guideline M13A é só a primeira de uma série de 3 guidelines que vão lidar com a demonstração de BE em medicamentos de Libertação Imediata por via oral
- Na generalidade, o draft M13A e a Guideline Europeia são comparáveis
- As principais diferenças, na realidade, já são muitas vezes requeridas, quer via “product specific BE guidances”, quer via estado da arte na avaliação.
- O impacto da nova M13A em termos de alterações na demonstração de BE é antecipado como sendo baixo a moderado, dependendo do fármaco.
- AVISO: Ainda estamos só perante uma versão draft.



A EQUIPA MI3

OBRIGADO PELA
ATENÇÃO