

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

Paulo Paixão, PhD

Professor Auxiliar, FFUL

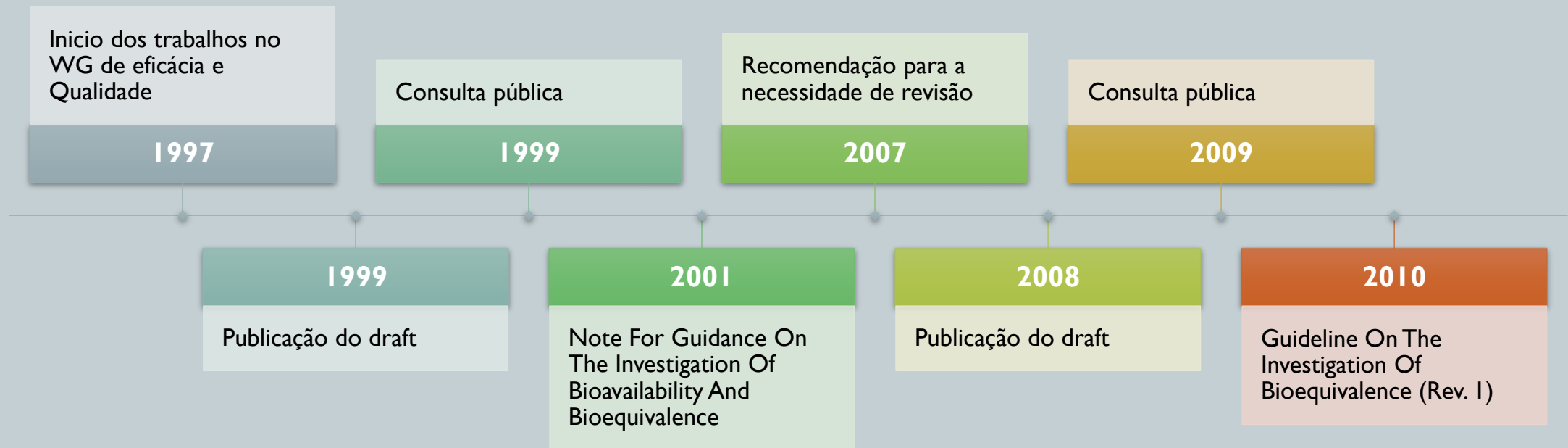
Membro da CAM

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 econômicos, **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

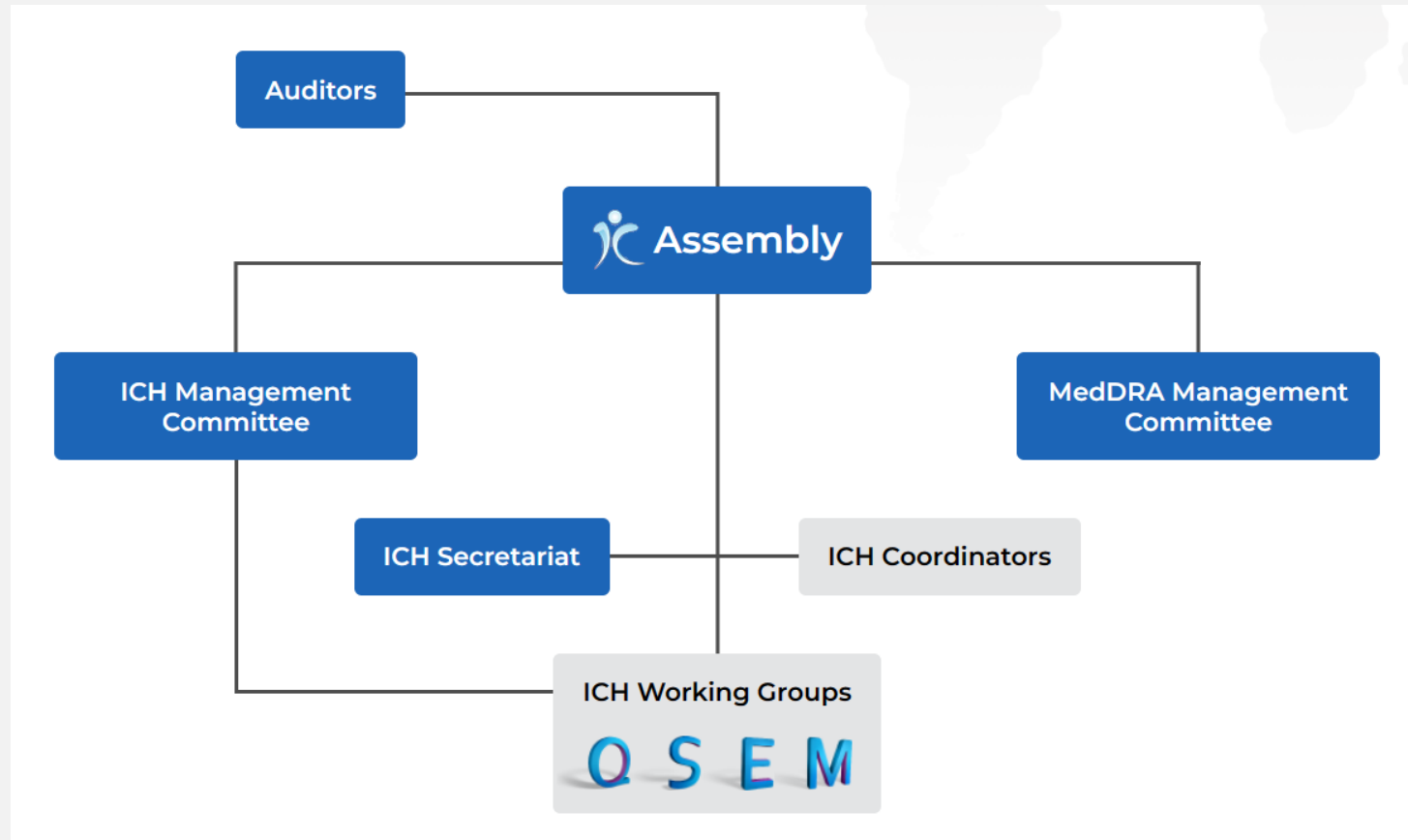
International Pharmaceutical Industry Organisation

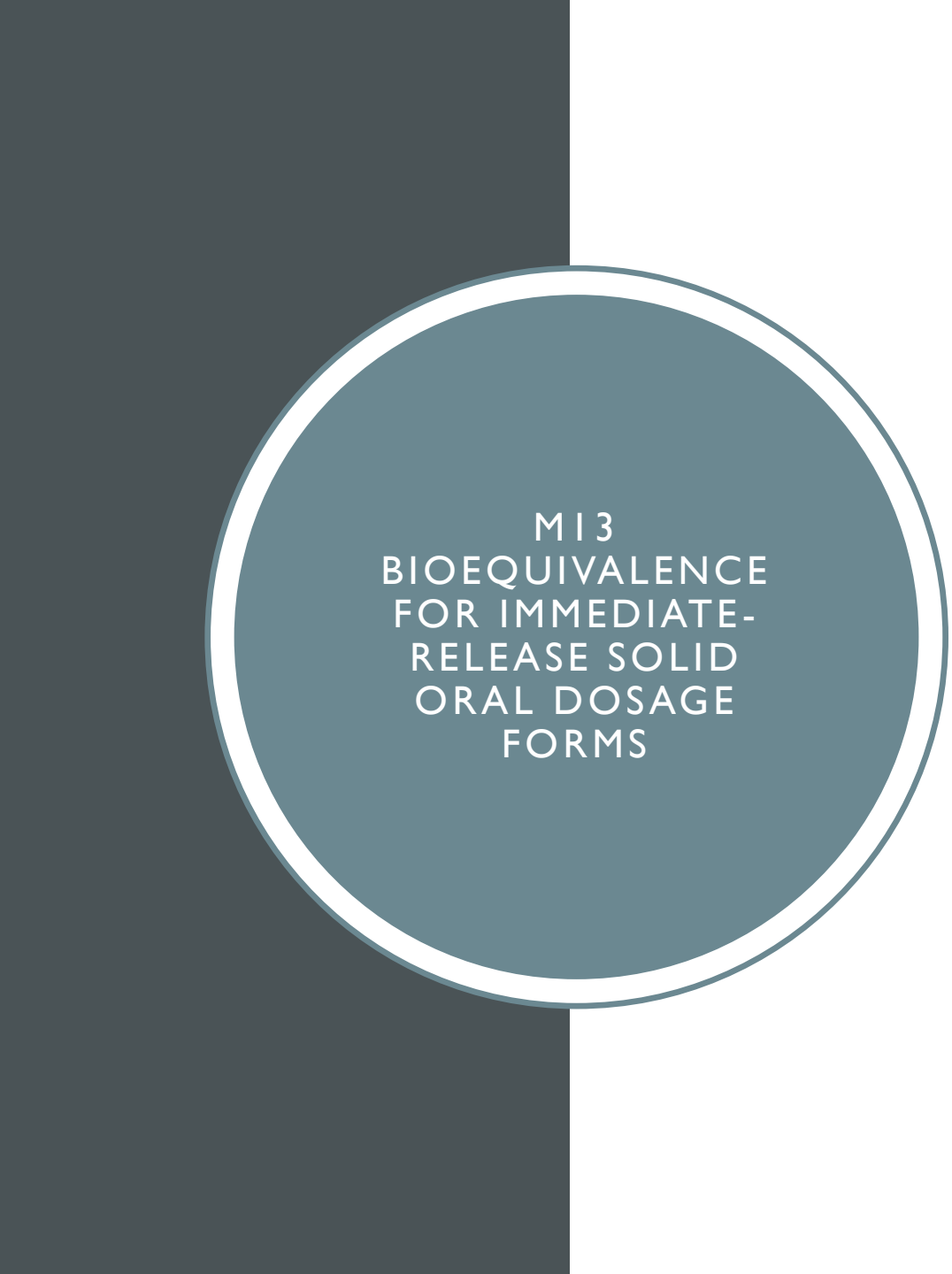
- APIC

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

○ 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 pretendidas 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