

ANÁLISE CRÍTICA DO USO DO PARÂMETRO $C_{\text{MÁX}}$ COMO CRITÉRIO PARA DETERMINAÇÃO DE BIOEQUIVALÊNCIA

François Noël¹

Fábio Monteiro dos Santos²

Gabriel Parreiras E. da Silveira²

1. Prof. adjunto, Chefe do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica da U.F.R.J.; responsável pela etapa farmacocinética e estatística do Programa de Biofarmácia e Farmacométrie (PBF) da U.F.R.J. e-mail: fnol@pharma.ufrj.br
2. Alunos do curso de graduação da Faculdade de Farmácia da U.F.R.J., estagiários de I.C. do Programa de Biofarmácia e Farmacométrie.

Conforme determinado na legislação brasileira em vigor (RDC nº 84 de 19 de março de 2002), um medicamento genérico é um “medicamento similar a um produto de referência ou inovador, com que pretende ser *intercambiável*, uma vez comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade”. Portanto, ao avaliar a qualidade de um medicamento teste, sujeito ao credenciamento como medicamento genérico, o objetivo é demonstrar que o efeito terapêutico e os efeitos adversos desta formulação são equivalentes aos efeitos da formulação de referência.

Por razão ética e de custo, tal estudo de equivalência terapêutica, que seria o padrão de ouro para assegurar a intercambiabilidade entre as duas formulações, é normalmente substituído por um estudo farmacocinético (estudo de bioequivalência) o qual assegura que as duas formulações apresentam “semelhante” biodisponibilidade, ou seja, semelhante extensão e velocidade de absorção (Holford, 1994).

O principal desafio para uma agência regulatória é estabelecer critérios para determinar o que constitui um perfil de absorção significativamente diferente entre produtos (Ormsby, 1994). Na prática, isto se resume em escolher os parâmetros farmacocinéticos a serem considerados, o parâmetro estatístico e a função deste, o intervalo de bioequivalência e o nível de probabilidade.

Entretanto, embora haja consenso no que diz respeito à forma de se avaliar a *extensão* da absorção, o mesmo não ocorre, quando se pretende avaliar a *velocidade* de absorção:

- De fato, no que concerne à *extensão* da absorção, praticamente todas as legislações (inclusive a brasileira, vide RE nº 478) consideram que os intervalos de confiança (IC) de 90% para as razões entre as médias geométricas das ASC_{0-t} e $ASC_{0-\infty}$ (áreas sob as curvas concentração plasmática x tempo) dos medicamentos teste e referência devem estar compreendidos entre 80% a 125%.

- No que diz respeito à avaliação da *velocidade* de absorção, contudo, existem polêmicas e diferenças entre agências regulatórias, o que merece ser discutido detalhadamente. O valor máximo da concentração plasmática, medida experimentalmente ($C_{\text{máx}}$), é geralmente utilizado como parâmetro, apesar de ser influenciado, tanto pela extensão, quanto pela velocidade de absorção, e de ser um parâmetro com maior variação intrínseca do que a ASC por exemplo (Endrenyi & Yan, 1993).

Em função desta característica, certos autores defendem o uso de um parâmetro secundário (razão entre $C_{\text{máx}}$ e ASC) para medir a velocidade da absorção, por não sofrer influência da extensão da absorção e possuir menor variação do que $C_{\text{máx}}$, além da utilização de um intervalo de confiança maior (75-133%) para este novo parâmetro (Endrenyi & Yan, 1993). Nota-se que este critério não foi adotado pelas agências regulatórias e é questionado por outros autores (Tozer & Hauck, 1997).

Um segundo nível de discussão diz respeito ao intervalo de confiança a ser adotado no caso de $C_{\text{máx}}$. Enquanto o FDA mantém o mesmo intervalo de confiança usado para ASC (80-125%), as agências regulatórias da Comunidade Europeia, do Canadá (McGilveray, 1994) e do México adotam uma posição mais flexível (Tabela 1):

Tabela 1: Critérios adotados pelas agências regulatórias quanto ao intervalo de bioequivalência para $C_{\text{máx}}$

País ou Organização	Critério adotado
Brasil	Outros limites de IC de 90% (do que 80-125%) poderão ser aceitos, para a razão entre as médias de $C_{\text{máx}}$, mediante justificativas científicas.
FDA	Não há nenhuma medida especial para este caso. O IC de 90% para as médias de $C_{\text{máx}}$ deverá situar-se entre os limites clássicos de 80-125%.
Comunidade Européia (CEE)	Em alguns casos, poderão ser aceitos intervalos maiores do que o de 80-125%. Para tanto, dever-se-á justificar a adoção deste critério considerando aspectos de segurança e eficácia.
Canadá	Somente a razão das médias logarítmicas de $C_{\text{máx}}$ esteja situada dentro dos limites de 80-125%, e não todo o IC de 90%.
México	Pode ser aceito um intervalo mais amplo do que o de 80-125%. Para tanto, dever-se-á justificar a adoção deste critério considerando aspectos de segurança e eficácia.

Fonte:

Brasil (http://www.anvisa.gov.br/genericos/legis/resolucoes/10_01rdc.htm);

FDA (<http://www.fda.gov/cder/guidance/3616fml.htm>);

CEE (<http://www.eneea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>);

Canadá (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-daps/therapeut/zfiles/english/guides/bioavail/bio-a.zip>);

México (<http://www.ssa.gov.mx/nom/em03sa98.html>)

A Comunidade Européia reconhece que um intervalo de confiança maior pode ser aceito, tendo sugerido intervalos de 70-143% (Endrenyi & Yan, 1993), ou, mais recentemente, mencionado um intervalo de 75-133% (CPMP/EWP/QWP/1401/98, 3.6.2. - Committee for Proprietary Medicinal Products- julho 2001). Um mesmo intervalo de 70-143% é também defendido por certos autores (Endrenyi & Yan, 1993), mas não faz unanimidade (Hauck et cols., 2001). Quanto à ANVISA, ela reconhece que “outros limites de IC de 90%, para $C_{\text{máx}}$, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas” (RE nº 478).

Neste momento, é importante lembrar que os critérios de equivalência deveriam ser definidos, idealmente, baseado em dados farmacodinâmicos, que podem levar a desvios racionais do padrão tradicional (IC 80-125%), o qual foi estabelecido, de forma arbitrária (Holford, 1994). Por dados farmacodinâmicos (ou melhor dizendo, dados de relação *farmacocinética / farmacodinâmica*), entende-se dados que fornecem informações quanto à consequência de pequenas diferenças nos níveis plasmáticos do fármaco sobre os seus efeitos, terapêuticos e adversos.

Fundamentalmente, esta relação depende da natureza de cada fármaco (ou geralmente, classe de fármacos). Assim, dados farmacodinâmicos podem favorecer intervalos de confiança mais largos ou exigir IC mais estreitos, riscos alpha menores ou mesmo peso maior ou menor a ser dado para determinados parâmetros farmacocinéticos (T_{max} , C_{max}).

Vale ainda salientar que T_{max} , um parâmetro influenciado somente pela velocidade de absorção e portanto *a priori* ideal, sofre demais por ter seu valor limitado arbitrariamente pela escolha dos tempos de coleta, razão pela qual este parâmetro não constitui elemento decisório no parecer conclusivo sobre bioequivalência.

Assim, uma diferença quanto à velocidade de absorção pode ter importância para medicamentos utilizados, como analgésicos-antipiréticos a serem usados, de forma aguda, para alívio de dor e/ou estado febril, enquanto a mesma diferença pode ser irrelevante para medicamentos usados, de forma crônica, cujo efeito terapêutico decorre da manutenção de uma alteração, como, por exemplo, uma diminuição do nível de sódio plasmático (diuréticos), colesterol plasmático (hipocolesterolemiantes) ou ainda da secreção gástrica de ácido clorídrico (inibidores irreversíveis da bomba de prótons utilizados no tratamento da úlcera gástrica), casos que analisamos mais detalhadamente a seguir.

Hipocolesterolemiantes

No tratamento de dislipidemias, os derivados do ácido fibríco, como a genfibrozila, são os fármacos de primeira escolha para tratar pacientes com hiperlipoproteinemia de tipo III, assim como pacientes com hipertrigliceridemia grave (Hardman & Limbird, 2001). A utilização terapêutica deste fármaco baseia-se na sua particular eficácia em reduzir a concentração plasmática de triglicerídeos (Todd & Ward, 1988). Além, é claro, de sua capacidade de reduzir os níveis totais de colesterol no plasma e, aumentar os níveis plasmáticos de HDL. O efeito da genfibrozila, entretanto, é cumulativo, estando, assim, a sua eficiência relacionada ao tempo de utilização do fármaco, geralmente, de uso crônico (600 mg, duas vezes ao dia).

Portanto, pequenas alterações no pico de concentração plasmática (C_{max}), por acaso observadas em uma formulação teste de genfibrozila com relação à formulação de referência, não devem representar nenhum dano à eficiência do medicamento, desde que a alteração se limite à velocidade, e não extensão, da absorção. De fato, o efeito da genfibrozila depende da duração do tratamento e manutenção de um platô de concentração, não sofrendo, portanto, grandes alterações mediante pequenas variações no valor de C_{max} .

No que diz respeito aos efeitos adversos, a genfibrozila é um fármaco extremamente bem tolerado, apresentando o paciente somente sintomas gastrointestinais e rash (não relacionado à concentração plasmática) como únicos efeitos adversos produzidos, não tendo sido observados efeitos adversos sérios em estudos com milhares de pacientes, alguns tratados durante vários anos (Todd & Ward, 1988). Assim, pequenas alterações no

pico de concentração plasmática não deverão acarretar diferenças quanto à incidência de efeitos adversos, já pouco frequentes e sem gravidade.

Logo, podemos concluir que no caso especial deste fármaco, mudanças sutis por ventura observadas na determinação do valor de C_{max} em uma formulação teste não seriam suficientes para determinar a inequivalência farmacêutica deste frente ao de referência, pois não é de esperar que esta mudança se traduza em diferenças no que tange à eficácia e segurança deste medicamento.

Inibidores irreversíveis da bomba H/K

Assim como no caso da genfibrozila, é de se prever que no caso dos inibidores irreversíveis da bomba H^+/K^+ , entre eles o pantoprazol, uma pequena modificação na velocidade de absorção da formulação teste em relação a referência, não leve a uma diferença significativa da magnitude de seus efeitos terapêuticos e adversos. Isto pode ser facilmente explicado analisando o mecanismo de ação dessa classe.

O pantoprazol, assim como os outros inibidores irreversíveis da bomba H^+/K^+ , são benzimidazóis substituídos que agem como inibidores não competitivos da H^+/K^+ ATPase da célula parietal, mediando a secreção ácida. Eles se ligam covalentemente a bomba de próton, bloqueando a ação desta. Como a dissociação do complexo é extremamente lenta, a secreção ácida só é gradualmente restaurada quando novas ATPases são sintetizadas.

Estudos visando a relacionar a concentração plasmática do fármaco e o efeito produzido por este (correlação farmacocinética-farmacodinâmica) mostraram que não há uma associação temporal entre a concentração plasmática máxima (C_{max}) e a supressão ácida máxima causada pelos inibidores irreversíveis da H^+/K^+ ATPase. A duração da ação desses fármacos depende mais da síntese de novas moléculas ATPases do que da concentração plasmática do fármaco.

Por outro lado, verificou-se que existe uma correlação bastante significativa entre a área sob a curva (ASC) e a supressão da secreção ácida. Por isso, no caso dos inibidores irreversíveis da H^+/K^+ ATPase, a velocidade de absorção, parâmetro avaliado por C_{max} e T_{max} , tem pouca relevância para o efeito terapêutico do fármaco, no seu uso crônico.

CONCLUSÃO

Mediante os fatos abordados, neste artigo, entendemos porque várias agências regulatórias, entre elas a brasileira, tem maior flexibilidade quanto aos limites dos intervalos de confiança aceitos para a razão entre as médias de C_{max} , um parâmetro que depende da velocidade de absorção, havendo na realidade base científica para que haja análise, caso a caso, baseada em dados farmacodinâmicos. No caso dos fibratos e dos inibidores irreversíveis da bomba de próton, estes limites poderiam ser ampliados, sem comprometimento para a segurança e eficácia do medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ENDRENYI L., YAN W. Variation of C_{max} and C_{max}/AUC in investigations of bioequivalence. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, v.31, n.4, p.184-89, 1993.
- GERALDINE M., MCKEAND W., MAYER P. R. Pharmacodynamic modeling of pantoprazole's irreversible effect on gastric acid secretion in humans and rats. *J. Clin. Pharmacol.*, v. 41, p.149-56, 2001.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics*. 10ed., New York: McGraw-Hill, 2001.

HATLEBAKK J. G., BERSTAD A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Clin. Pharmacokinet.*, v. 31, n.5, p.386-406, 1996.

HAUCK W. W., PAREKH A., LESKO L. J., CHEN M. L., WILLIAMS R. L. Limits of 80%-125% for AUC and 70%-143% for Cmax. *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap.* v.39, n.8, p.350-55, 2001.

HOLFORD, N.H.G. In: *Generics and Bioequivalence*, Jackson A.J. ed. CRC Press, 1994.

McGILVERAY, L.J. Commentary II, In: *Generics and Bioequivalence*, Jackson A.J. ed. CRC Press, 1994.

ORMSBY, E. In: *Generics and Bioequivalence*, Jackson A.J. ed. CRC Press, 1994.

TODD P. A., WARD A. Gemfibrozil: a review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* v.36, p.314-39, 1988.

TOZER T. N., HAUCK W. W. Cmax/AUC, a commentary. *Pharmaceutical Research* v.14, n.8, p.967-968, 1997.

WILLIAMS D., FEELY J. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Disposition* v.41, n.5, p.343-70, 2002.