

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 327, DE 9 DE OUTUBRO DE 2024

Dispõe sobre o estudo farmacodinâmico para comprovação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022.

[Ficha Técnica](#)

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VII, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em 9 de outubro de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Esta Instrução Normativa dispõe sobre o estudo farmacodinâmico para comprovação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos de que trata o artigo 75 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022.

CAPÍTULO II

ESTUDO FARMACODINÂMICO PARA CORTICOIDES TÓPICOS DERMATOLÓGICOS

Art. 2º O estudo farmacodinâmico que deve ser empregado na avaliação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos é o ensaio de vasoconstrição, também conhecido como ensaio de branqueamento da pele.

Parágrafo único. O ensaio envolve a aplicação da formulação na pele de participantes de pesquisa sadios e avaliação do grau de branqueamento da pele, após um período de remoção do produto.

Art. 3º A avaliação clínica dos participantes de pesquisa do estudo de branqueamento deve abranger histórico médico, exame físico e demais avaliações que se fizerem necessárias para garantir não só a segurança do participante, durante a condução do estudo, como também a ausência de influência da sua condição clínica na resposta de branqueamento.

Art. 4º A avaliação do grau de branqueamento da pele deve ser feita instrumentalmente utilizando um colorímetro ou espectrofotômetro que apresente a possibilidade de leituras do sistema CIELab.

Art. 5º Apenas os participantes de pesquisa considerados respondedores devem ser incluídos nos estudos piloto e comparativo.

§ 1º A avaliação do participante respondedor deve ser realizada sob as mesmas condições experimentais do estudo piloto e principal.

§ 2º A avaliação do participante respondedor pode ser baseada em leituras visuais com atribuição de pontuação de zero a três, sendo zero referente a nenhuma alteração na cor da pele e três a um branqueamento intenso.

§ 3º Sugere-se um tempo de exposição de 4 a 6 horas, com avaliação do branqueamento da pele (de forma presencial ou por meio de fotos) de 2 a 3 horas após a remoção do medicamento.

§ 4º Para ser considerado respondedor o participante de pesquisa deve apresentar ao menos uma leitura visual de pelo menos uma unidade.

§ 5º Para conservar os locais da pele no antebraço ventral a serem utilizados no estudo piloto e principal, a avaliação dos participantes respondedores pode ser realizada em área diferente, como por exemplo na parte superior do braço.

Art. 6º A validação da precisão da metodologia deve ser realizada previamente com a qualificação tanto do instrumento quanto do seu operador.



§ 1º A qualificação do instrumento deve ser realizada com todos os instrumentos a serem utilizados durante o estudo piloto e principal, sendo manuseado por apenas um operador.

§ 2º A qualificação do operador deve considerar todos os operadores do instrumento durante o estudo piloto e principal, sendo utilizado apenas um instrumento.

§ 3º A validação da precisão da metodologia deve ser realizada sem aplicação de nenhuma formulação sendo considerados os seguintes pontos:

I- Devem ser recrutados pelo menos quatro participantes, sendo selecionados quatro sítios por participante, sendo realizadas no mínimo quatro leituras em cada sítio dentro do menor tempo possível;

II- A variabilidade intra-instrumento/operador é considerada como sendo a variabilidade entre as leituras realizadas em apenas um sítio por um único operador/instrumento;

III- A variabilidade inter-instrumento é considerada a variabilidade entre os diferentes instrumentos considerando a média dos valores das múltiplas leituras de cada instrumento em cada sítio por um único operador;

IV- A variabilidade inter-operador é considerada a variabilidade entre os diferentes operadores considerando a média dos valores das múltiplas leituras de cada operador em cada sítio; e

V- O coeficiente de variação intra e inter-instrumento/operador deve ser menor que 15% (quinze por cento).

Art. 7º Considerando que o tempo para se obter uma resposta após a aplicação do produto pode variar conforme o fármaco e as condições do estudo, é necessária a condução de um estudo piloto para determinar o tempo de exposição apropriado da formulação na pele, seguido pelo estudo de bioequivalência replicado, comparando os produtos teste e comparador.

Seção I

Condução do Estudo Piloto

Art. 8º Diferentes tempos de exposição devem ser testados de forma a assegurar que o estudo comparativo seja realizado na porção linear da curva dose- resposta.

Art. 9º O estudo deve ser do tipo monocêntrico, randomizado, aberto, prospectivo, um tratamento, um período, utilizando apenas o medicamento comparador

Art. 10. Devem ser selecionados no mínimo 24 participantes de pesquisa saudáveis, que apresentem uma adequada vasoconstrição com a aplicação de corticoides.

Art. 11. Devem ser definidos dez sítios em cada antebraço dos participantes de pesquisa, os quais serão utilizados para avaliação dos diferentes tempos de exposição a serem testados.

§ 1º Os sítios devem obedecer a distância de, no mínimo, 2,5 cm centro a centro.

§ 2º Os sítios devem se encontrar a uma distância mínima de 3 a 4 cm do pulso e do cotovelo do participante de pesquisa.

§ 3º As bordas externas dos sítios devem estar espaçadas a uma distância mínima de 0,5cm.

Art. 12. Devem ser avaliados um total de oito tempos de exposição, que serão escolhidos no estudo piloto conforme o corticoide em estudo.

Parágrafo único. Os oito sítios com diferentes tempos de exposição devem ser distribuídos de forma aleatória nos braços dos participantes de pesquisa, devendo haver mais dois sítios brancos por braço, totalizando dez sítios por braço.

Art. 13. Após decorrido o tempo de exposição adotado em cada sítio, a formulação deve ser retirada antes de se medir a resposta farmacodinâmica.

Parágrafo único. O método de aplicação deve ser escalonado e a remoção sincronizada, sendo o medicamento aplicado em momentos diferentes (em cada um dos sítios) e removido ao mesmo tempo.

Art. 14. A reação de vasoconstrição deve ser avaliada em cada sítio antes da aplicação da formulação (nível basal), no momento da retirada do produto (tempo 0 horas) e em diferentes tempos após a remoção do produto, de forma a assegurar que a resposta farmacodinâmica máxima foi atingida (exemplo: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 20, 24 horas).

§ 1º Os tempos de avaliação são considerados tempos de coleta.



§ 2º Os sítios brancos devem ser avaliados da mesma forma que os demais sítios, considerando o tempo antes da aplicação, o tempo zero e todos os demais tempos de coleta.

§ 3º As leituras a serem realizadas antes da aplicação da formulação (nível basal) devem ser realizadas dentro de 1 hora antes da aplicação do sítio com maior tempo de exposição

Art. 15. A leitura de cada ponto, antes da aplicação da formulação (nível basal), deve ser feita em duplicata (duas vezes), utilizando a média das leituras na análise dos dados.

Art. 16. Os dados obtidos instrumentalmente de cada um dos oito sítios devem ser ajustados considerando:

I- ajuste da linha de base - leituras realizadas para cada tempo de coleta em cada um dos sítios (incluindo sítios brancos), subtraída da média da linha de base (leitura em duplicata realizada antes da aplicação do produto); e

II- correção com sítio branco - os dados ajustados pela linha de base devem ser subtraídos das médias dos dois sítios brancos (também ajustados pela linha de base), considerando os sítios localizados no mesmo braço e os tempos de coleta correspondentes.

Art. 17. A área sob a curva do efeito (ASCEO-t) deve ser calculada utilizando a regra dos trapezoides, para cada sítio de aplicação.

Art. 18. A curva dose resposta deve ser construída considerando todos os pontos, de todos os indivíduos, de forma simultânea.

Art. 19. Os valores de ED50 (tempo necessário para que o grau de branqueamento atinja metade do efeito máximo predito em um modelo farmacodinâmico de Emax) e Emax (Efeito máximo de branqueamento avaliado a partir dos dados de ASCE de cada indivíduo e sítio) podem ser obtidos utilizando um modelo de efeito misto não linear considerando os dados individuais de todos os participantes.

Art.20. Devem ser determinados os valores de ED50, D1 (0,5 vezes ED50) e D2 (2 vezes ED50) que serão utilizados no estudo comparativo.

Art. 21. No relatório estatístico devem ser apresentadas as seguintes informações:

I- tabelas com dados individuais das leituras obtidas em cada tempo de coleta, por tempo de exposição;

II- tabelas com valores corrigidos pela linha base e sítio branco;

III- tabela com o valor de ASCE obtido para cada voluntário em cada tempo de exposição avaliado;

IV- tabela com os parâmetros primários Emax e ED50 resumidos através de estatísticas descritivas (Média, DP, etc...); e

V- gráficos individuais do grau de branqueamento versus os tempos de coleta para cada tempo de exposição.

Seção II

Estudo Comparativo

Art. 22. O estudo comparativo é do tipo replicado e deve ser conduzido com o tempo de exposição determinado pelo ED50 no estudo piloto.

Art. 23. A aplicação dos medicamentos deve ser feita de forma randomizada e incluir os seguintes sítios:

a) Teste (T): Produto teste no tempo de exposição correspondente a ED50 (dois sítios por braço);

b) Comparador (C): Produto comparador no tempo de exposição correspondente a ED50 (dois sítios por braço);

c) D1: produto comparador no tempo de exposição referente a D1 (dois sítios por braço);

d) D2: produto comparador no tempo de exposição referente a D2 (dois sítios por braço); e

e) Branco (dois sítios por braço).

Art. 24. Os dez sítios de cada braço devem ser randomizados e complementares (D1-D2, D2-D1, C-T, T-C, Branco-Branco) de forma que se no primeiro sítio do braço direito for aplicado D1, no primeiro sítio do braço esquerdo seja aplicado D2, e assim sucessivamente.

Art. 25. A reação de vasoconstrição deve ser avaliada antes da aplicação da formulação (nível basal), no momento da retirada do produto (0 horas) e em diferentes tempos após a remoção do produto, seguindo o mesmo método de aplicação e remoção descrito para o estudo piloto.

Art. 26. Os dados devem ser ajustados com o valor da linha de base e do sítio branco, sendo a ASCE calculada para cada sítio, conforme realizado no estudo piloto.



Art .27. Apenas os dados dos participantes de pesquisa considerados detectores podem ser incluídos na análise estatística.

Parágrafo único. Os participantes detectores são aqueles que possuem os valores de ASCE negativos para D1 e D2 e que atendam o critério da razão da ASCE em D2 pela ASCE em D1 ser maior ou igual a 1,25 (ASCE em D2/ASCE em D1 $\geq 1,25$, sendo:

I - ASCE em D2 = 0,5 (ASCE D2 braço esquerdo + ASCE D2 braço direito); e

II - ASCE em D1 = 0,5 (ASCE D1 braço esquerdo + ASCE D1 braço direito).

Art. 28. Apenas os voluntários com dados completos (valores quadruplicados de D1 e D2, teste, comparador e branco) devem ser incluídos.

Art .29. A avaliação da bioequivalência deve ser baseada no parâmetro ASCE em ED50.

Seção III

Análise Estatística do Estudo de Vasoconstrição Comparativo

Art. 30. Devem ser utilizados os dados de ASCE não transformados em ED50 do medicamento teste e comparador, calculados considerando os ajustes com o valor da linha de base e do branco.

Parágrafo único. Para cada voluntário, ASCE teste será a média das quatro replicatas de ASCE teste e ASCE comparador será a média das quatro replicatas de ASCE comparador.

Art. 31. Um intervalo de confiança de 90% (noventa por cento) deve ser construído para a razão das médias de ASCE teste e de ASCE comparador, usando o método Locke, conforme descrito no Anexo I desta Instrução Normativa.

Art. 32. No relatório estatístico devem ser apresentadas as seguintes informações:

I - tabelas com os dados de leitura instrumental de cada ponto de coleta por tempo de exposição (dados brutos e ajustados) e área sob a curva; e

II -gráficos individuais do grau de branqueamento versus os tempos de coleta para cada formulação.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 33. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil e penal cabíveis.

Art. 34. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

ANEXO I

Descrição do método Locke de intervalo de confiança exato de dados não transformados para a razão de médias de duas formulações

Sejam:

. nd: número de voluntários detectores no braço direito;

. ne: número de voluntários detectores no braço esquerdo;

. Xijdr: ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário no braço direito do medicamento comparador, $j = 1, \dots, nd$ e $i = 1$ e 2 ;

. Xijer: ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário no braço esquerdo do medicamento comparador, $j = 1, \dots, ne$ e $i = 1$ e 2 ;

. Xijdt: ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário no braço direito da formulação Teste, $j = 1, \dots, nd$ e $i = 1$ e 2 ;

. Xijet: ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário a no braço esquerdo da formulação Teste, $j = 1, \dots, ne$ e $i = 1$ e 2 ;

. μ_c : média de mínimos quadrados de ASCE em ED50 do medicamento comparador;

. μ_t : média de mínimos quadrados de ASCE em ED50 da formulação Teste;

. $\theta = \mu_t/\mu_c$: razão das médias de mínimos quadrados entre a formulação Teste e medicamento comparador, parâmetro de interesse.

As seguintes medidas são definidas:

- 1) $\hat{\sigma}_{tt}^2 = \frac{1}{2n_d+2n_e-2} \left\{ \sum_{j=1}^{n_d} \sum_{i=1}^2 (X_{ijdt} - \bar{X}_{.dt})^2 + \sum_{j=1}^{n_e} \sum_{i=1}^2 (X_{ijet} - \bar{X}_{.et})^2 \right\}$:
variância estimada da formulação Teste.
- 2) $\hat{\sigma}_{rr}^2 = \frac{1}{2n_d+2n_e-2} \left\{ \sum_{j=1}^{n_d} \sum_{i=1}^2 (X_{ijdr} - \bar{X}_{.dr})^2 + \sum_{j=1}^{n_e} \sum_{i=1}^2 (X_{ijer} - \bar{X}_{.er})^2 \right\}$:
variância estimada do medicamento comparador.
- 3) $\hat{\sigma}_{tr} = \frac{1}{2n_d+2n_e-2} \left\{ \sum_{j=1}^{n_d} \sum_{i=1}^2 (X_{ijdt} - \bar{X}_{.dt})(X_{ijdr} - \bar{X}_{.dr}) + \sum_{j=1}^{n_e} \sum_{i=1}^2 (X_{ijet} - \bar{X}_{.et})(X_{ijer} - \bar{X}_{.er}) \right\}$: covariância estimada entre a formulação Teste e medicamento comparador.
- 4) $\bar{X}_{.dt} = \frac{1}{2n_d} (\sum_{j=1}^{n_d} \sum_{i=1}^2 X_{ijdt})$: média da formulação Teste no braço direito.
- 5) $\bar{X}_{.dr} = \frac{1}{2n_d} (\sum_{j=1}^{n_d} \sum_{i=1}^2 X_{ijdr})$: média do medicamento comparador no braço direito.
- 6) $\bar{X}_{.et} = \frac{1}{2n_e} (\sum_{j=1}^{n_e} \sum_{i=1}^2 X_{ijet})$: média da formulação Teste no braço esquerdo.
- 7) $\bar{X}_{.er} = \frac{1}{2n_e} (\sum_{j=1}^{n_e} \sum_{i=1}^2 X_{ijer})$: média do medicamento comparador no braço esquerdo.
- 8) $Q = \frac{\frac{1}{2n_d} + \frac{1}{2n_e}}{4}$.
- 9) $a = \bar{X}_{.r}^2 - Qt_{\alpha/2}^2 \hat{\sigma}_{rr}^2$.
- 10) $b = Qt_{\alpha/2}^2 \hat{\sigma}_{tr} - \bar{X}_{.t} \bar{X}_{.r}$.
- 11) $c = \bar{X}_{.t}^2 - Qt_{\alpha/2}^2 \hat{\sigma}_{tt}^2$.
- 12) $\bar{X}_{.t} = \frac{\bar{X}_{.dt} + \bar{X}_{.et}}{2}$.
- 13) $\bar{X}_{.r} = \frac{\bar{X}_{.dr} + \bar{X}_{.er}}{2}$.
- 14) $t_{\alpha/2}$: 100(1- α /2)% percentil da distribuição t com $2n_d+2n_e-2$ graus de liberdade.

100(1- α)% intervalo de confiança para o parâmetro $\theta = \mu_t/\mu_r = [\theta_l; \theta_s]$, em que:

$$\theta_l = \frac{-b - (b^2 - ac)^{1/2}}{a};$$

$$\theta_s = \frac{-b + (b^2 - ac)^{1/2}}{a}.$$

*Locke CS. An exact confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means. J Pharmacokinet Biopharm 1984; 12:649-55.

PUB D.O.U., 14/10/2024 - Seção 1

Este texto não substitui a Publicação Oficial.