

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 328, DE 9 DE OUTUBRO DE 2024

Dispõe sobre os estudos de bioequivalência para adesivos transdérmicos contendo rivastigmina, 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 os estudos de bioequivalência para adesivos transdérmicos contendo rivastigmina, nos termos do §2º do artigo 44 e do §2º do artigo 45 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022, ou outra que vier a substituí-la.

Parágrafo único. A comprovação da bioequivalência para adesivo transdérmico contendo rivastigmina deve ser realizada por meio da condução de três estudos: estudo farmacocinético, estudo de adesividade e estudo de irritabilidade/sensibilidade.

CAPÍTULO II

ESTUDOS FARMACOCINÉTICOS

Art. 2º O estudo farmacocinético deve seguir o previsto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 3º A randomização deve considerar, além do período em que se recebe cada medicamento, o lado em que o adesivo será aplicado, tendo-se no mínimo 4 (quatro) sequências possíveis:

- I - medicamento comparador no lado direito (P1) e teste no lado esquerdo (P2);
- II - medicamento teste no lado direito (P1) e comparador no lado esquerdo (P2);
- III - medicamento comparador no lado esquerdo (P1) e teste no lado direito (P2); e
- IV - medicamento teste no lado esquerdo (P1) e comparador no lado direito (P2).

CAPÍTULO III

ESTUDO DE ADESIVIDADE

Seção I

Condução do Estudo de Adesividade

Art. 4º A adesividade deve obrigatoriamente ser avaliada durante a condução do estudo farmacocinético, devendo todas as amostras farmacocinéticas serem coletadas e avaliadas independente do grau de adesão.

Art. 5º A realização do estudo com a dosagem de 9,5mg/24h poderá bioisentar as dosagens de 4,6mg/24h e 13,3mg/24h desde que sejam atendidos os critérios de bioisenção descritos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 749, de 05 de setembro de 2022, que dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência / biodisponibilidade relativa, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 6º A medição do grau de adesividade deverá ser feita pelo uso de modelos matriciais, que representem da forma mais real possível o adesivo a ser avaliado.

§ 1º Se os adesivos que estão sendo comparados possuírem formatos distintos, os moldes também devem ter.

§ 2º As áreas de divisão dos modelos matriciais devem ser o menor possível, de forma a representar mais fielmente o resultado obtido.

Art 7º O grau de adesividade deve ser avaliado em diferentes tempos para os dois medicamentos (teste e comparador), devendo estes ser distribuídos de maneira uniforme ao longo do estudo farmacocinético.

§ 1º O grau de adesividade para um adesivo de uso por 24 horas deve ser avaliado a cada 4 (quatro) horas.

§ 2º Para adesivos com usos diferentes de 24 horas deve ser enviado o protocolo para análise prévia.

Art 8º A performance dos adesivos deve ser comprovada por meio de fotografias de cada ponto avaliado.

Art 9º Para adesivos que descolam completamente durante a condução do estudo, o percentual 0% (zero por cento) deve ser atribuído para todos os tempos de observação após o descolamento total.

Art 10. Para avaliação da adesividade só podem ser considerados os dados dos participantes que concluírem os dois períodos do estudo.

Parágrafo único. O descolamento do adesivo não pode ser considerado motivo de exclusão.

Art 11. Deve ser apresentada uma análise crítica e estatística dos dados.

Seção II

Avaliação da Adesividade

Art 12. O adesivo teste deve demonstrar similaridade ou melhor adesividade na pele em comparação com o produto comparador.

Art 13. A aderência é considerada a variável primária e deve ser medida como o percentual da área que permanece aderida no final do intervalo da dosagem.

Art 14. Devem ser adotados os seguintes critérios de avaliação da variável primária:

I - no caso do medicamento comparador apresentar alta adesão (³ 90%), o limite inferior do intervalo de confiança de 90% da aderência média para o produto teste, no final do intervalo da dosagem, deve ser maior que 90%; (noventa por cento) e

II - no caso do medicamento comparador apresentar baixa adesão (< 90%) pode ser possível estabelecer não-inferioridade do produto teste em relação ao produto comparador.

Parágrafo único. Nas hipóteses descritas no inciso II do caput deste artigo, o limite inferior do intervalo de confiança de 90% para a média da diferença de adesividade entre teste e comparador, utilizando a percentagem de adesão como variável contínua, deve ser maior que - 10% (dez por cento).

Art 15. As variáveis secundárias são:

I - o percentual de adesão em cada um dos tempos avaliados;

II - a proporção de participantes de pesquisa que atingiram mais do que 90% (noventa por cento) de adesão em cada tempo avaliado;

III - a proporção de participantes de pesquisa com mais do que 50% (cinquenta por cento) de descolamento em cada tempo avaliados; e

IV - o número de adesivos que estão completamente descolados em cada tempo avaliado.

Art 16. Deve ser apresentada análise descritiva para todos os resultados obtidos (variáveis primárias e secundárias) através de tabelas e gráficos.

Parágrafo único. Deve ser enviada planilha Excel, sendo as linhas correspondentes às informações de um participante de pesquisa, e as colunas referentes aos dados de adesividade de um determinado tempo de coleta.

Art 17. As comparações entre os medicamentos (teste e comparador) para as variáveis secundárias devem ser feitas através da construção de IC90% para a média ou proporção das diferenças entre teste e comparador.

Art 18. A análise de variância, considerando os efeitos de sequência, período, local de aplicação, tratamento e participante de pesquisa dentro da sequência, deve ser empregada para construção do intervalo de confiança.

Seção III



Cálculo do Tamanho da Amostra

Art. 19. Se o produto de referência tem baixa adesão (< 90%) as hipóteses a serem testadas são: $H_0: \epsilon \leq \delta$ vs. $H_a: \epsilon > \delta$, em que $\delta = -10\%$, a margem de não inferioridade.

Art. 20. Se o produto de referência tem alta adesão ($\geq 90\%$), o teste deve ser feito somente para o produto teste e as hipóteses a serem testadas devem ser: $H_0: \mu_1 \leq \delta$ vs. $H_a: \mu_1 > \delta$, em que $\delta = 90\%$.

Art. 21. Para aplicação dos artigos 17 e 18 desta Instrução Normativa devem ser considerados:

I - μ_1 : média de porcentagem de adesão do medicamento teste;

II - μ_2 : média de porcentagem de adesão do medicamento comparador; e

III - $\epsilon = \mu_1 - \mu_2$, a diferença entre teste e comparador;

Art. 22. O tamanho da amostra deve ser calculado de acordo com as hipóteses estabelecidas.

CAPÍTULO IV

ESTUDO DE IRRITABILIDADE/SENSIBILIDADE

Seção I

Condução do Estudo de Irritabilidade / Sensibilidade

Art. 23. O desenho do estudo proposto é: estudo clínico, múltipla dose, duas fases, prospectivo, randomizado, replicado, realizado com a concentração de 4,6mg/24h.

Art. 24. Os participantes de pesquisa devem passar por uma avaliação clínica dentro do prazo de 15 dias que antecede o início do estudo.

Art. 25. Os adesivos, teste e comparador, devem ser aplicados na mesma região anatômica, de forma randomizada e em localizações contralaterais.

Parágrafo único. A escolha da região anatômica a ser utilizada deve seguir as recomendações descritas em bula.

Art. 26. O estudo é dividido em duas fases:

I - fase de indução (avaliação da irritação dérmica); e

II - fase desafio (avaliação da sensibilização dérmica).

Art. 27. Na fase de indução os adesivos (teste e comparador) devem ser aplicados simultaneamente no mesmo participante e no mesmo sítio de aplicação, durante o período de 21(vinte e um) dias, com troca dos adesivos a cada 24 horas.

Parágrafo único. Deve ser adotado o intervalo de tempo de 1 hora entre a retirada do adesivo e a colocação do próximo.

Art. 28. Os locais de aplicação da fase de indução devem ser avaliados trinta minutos após a remoção do adesivo, sendo atribuídos escores de resposta dérmica e outros efeitos em cada avaliação, conforme tabelas 1 e 2 apresentadas no Anexo desta Instrução Normativa.

Art. 29. A fase desafio deve ser realizada duas semanas após finalizada a fase de indução. Parágrafo único. Para participar da fase desafio o participante de pesquisa deve obrigatoriamente ter participado da fase de indução.

Art. 30. Na fase desafio os adesivos devem ser aplicados uma única vez, em um novo sítio, e mantidos por 48 horas.

Art. 31. Os locais de aplicação da fase desafio devem ser avaliados trinta minutos, 24 horas, 48 horas e 72 horas após a remoção do adesivo, sendo atribuídos escores de resposta dérmica e outros efeitos em cada avaliação, conforme tabelas 1 e 2 apresentadas no Anexo desta Instrução Normativa.

Art. 32. Considerando o elevado grau de eventos adversos da rivastigmina e a aplicação dos adesivos por 21 (vinte e um) dias, deve ser utilizada metade do adesivo de cada medicamento.

§ 1º Não é permitida a produção de um lote específico do medicamento teste com o objetivo de conduzir o estudo de irritação com metade do adesivo ou um adesivo de menor tamanho.

§ 2º É sugerida a utilização de fita adesiva para assegurar que o medicamento não se descole durante o estudo.

§ 3º Nos casos em que a formulação do medicamento teste não permita que o adesivo seja cortado ao meio, pode ser enviado protocolo de estudo para análise prévia da Anvisa com a sugestão da condução do estudo.



Art. 33. Devem ser avaliadas as respostas de irritação dérmica cumulativa (fase de indução) e sensibilização de contato (fase desafio) em todos os participantes de pesquisa. Parágrafo único. As reações dérmicas devem ser avaliadas por pelo menos dois observadores treinados e de forma cega ao tratamento.

Art. 34. Para determinação do escore dérmico, no mínimo 25% (vinte e cinco por cento) da área de aplicação deve apresentar a resposta observada.

Parágrafo único. Os escores observados (dérmico e outros efeitos) para cada dia da fase de indução, devem ser apresentados conforme tabela 3 apresentada no Anexo desta Instrução Normativa.

Art. 35. Para a fase desafio, apenas escores combinados (escore de resposta dérmica + escore de outros efeitos) com um valor maior ou igual a 2 (dois), serão considerados uma resposta positiva.

Parágrafo único. Os escores observados (dérmico e outros efeitos) para cada dia da fase desafio, devem ser apresentados conforme tabela 4 apresentada no Anexo desta Instrução Normativa.

Art. 36. Critérios para descontinuação dos participantes de pesquisa na fase de indução devem estar previstos em protocolo, de forma a evitar uma reação dérmica excessiva.

§ 1º Uma reação é considerada excessiva quando o escore combinado for maior ou igual a 3 (três).

§ 2º A descontinuação deverá considerar apenas o medicamento que apresentar a reação excessiva, não devendo o voluntário ser descontinuado completamente (para ambos os medicamentos) caso a reação ocorra apenas para um dos medicamentos.

Art. 37. No caso de descontinuação do participante de pesquisa devido a reação dérmica excessiva, o(s) escore(s) de irritação observado(s) no momento da remoção do adesivo deve(m) ser considerado(s) como o(s) escore(s) de irritação para os pontos de tempo restantes.

Art. 38. Para um participante excluído na fase de indução por reação excessiva poder participar da fase desafio, deve ser colocado novo adesivo em outra região anatômica do participante seguindo o estudo de irritabilidade da forma prevista no protocolo.

Art. 39. Um adequado número de participantes de pesquisa deve ser recrutado de forma a avaliar no mínimo 200 (duzentos) participantes.

Art. 40. A condução da fase desafio (para avaliação da sensibilidade) pode não ser necessária quando os excipientes do adesivo teste forem os mesmos ou forem considerados menos sensibilizantes que os do medicamento comparador.

Art. 41. No caso de ser realizada apenas a fase de indução, o número de participantes de pesquisa pode ser determinado pelo cálculo do tamanho da amostra descrito na seção IV.

Art. 42. A adesão de cada medicamento deve ser monitorada e registrada ao longo do estudo de irritabilidade/sensibilidade, sendo atribuídos escores de adesividade no momento da remoção de cada adesivo.

Art. 43. A porcentagem da área aderida no momento da remoção de cada adesivo deve ser registrada ao longo do estudo de irritabilidade/sensibilidade.

Art. 44. Os escores de adesividade observados nos estudos de irritabilidade e sensibilidade devem ser apresentados seguindo o mesmo racional descrito para a realização do estudo de adesividade.

Art. 45. No caso de um adesivo se soltar completamente, um novo adesivo deverá ser colocado dentro do prazo máximo de 24 horas no mesmo local.

Art. 46. Se o prazo máximo de 24 horas for ultrapassado durante a fase desafio, o participante de pesquisa deve ser excluído da análise de sensibilização.

Parágrafo único. Tal critério de exclusão não pode ser aplicado quando o adesivo for retirado por irritação excessiva.

Seção II

Avaliação da Irritabilidade

Art. 47. A avaliação de irritabilidade deve ser realizada durante a fase de indução com a avaliação da resposta dérmica e outros efeitos no momento da remoção de cada adesivo.

Art. 48. O adesivo teste deve demonstrar similaridade ou menor grau de irritação, em comparação com o produto comparador.



Art. 49. Deve ser apresentada uma avaliação da proporção de participantes de pesquisas que apresentarem um grau de irritação significativa para cada medicamento, devendo o medicamento teste apresentar uma proporção menor ou igual a do medicamento comparador.

Art. 50. O tempo de ocorrência da irritação dérmica para o medicamento teste deve ser igual ou posterior ao do medicamento comparador.

Art. 51. A variável considerada primária é o escore médio de reação dérmica para cada participante de pesquisa e cada produto ((escore resposta dérmica + escore outros efeitos)/número total de pontos em que foi observada reação).

Art. 52. Para avaliação da variável primária devem ser considerados todos os participantes de pesquisa que tenham todas as medidas de irritabilidade realizadas para ambos os medicamentos (teste e comparador).

§ 1º A variável primária deve incluir os participantes que tenham sido excluídos por apresentarem irritação excessiva sendo atribuídos para estes o último escore avaliado até o último tempo de avaliação.

§ 2º Apesar da variável primária considerar apenas os participantes de pesquisa que tenham todas as avaliações de irritação realizadas para ambos os medicamentos, os cálculos com e sem os participantes que tenham sido excluídos dessa análise devem ser apresentados.

Art 53. Para demonstrar a não-inferioridade do produto teste em comparação com o produto comparador, em relação aos resultados de irritação, o limite superior do intervalo de confiança de 90% para a média da diferença de EMID (escore médio de irritação dérmica) entre teste e referência, deve ser menor que 0,2.

Parágrafo único. A margem de não inferioridade de 0,20 é válida somente para a média das diferenças de EMID entre os produtos teste e comparador com base nas escalas de irritação definidas nas tabelas 1 e 2 do Anexo desta Instrução Normativa.

Art 54. A análise descritiva para todos os resultados obtidos deve ser apresentada através de tabelas e gráficos.

Seção III

Avaliação da Sensibilidade

Art 55. A avaliação de sensibilidade deve ser realizada durante a fase de desafio, com a avaliação da resposta dérmica e outros efeitos.

Art 56. O adesivo teste deve demonstrar similaridade ou menor grau de sensibilização, em comparação com o produto comparador.

Art 57. Deve ser apresentada uma avaliação da proporção de participantes de pesquisas que apresentarem um grau de sensibilização significativa (escore combinado maior ou igual a 2) para cada medicamento, devendo o medicamento teste apresentar uma proporção menor ou igual a do medicamento comparador.

Art 58. O tempo de ocorrência da sensibilização dérmica para o medicamento teste deve ser igual ou posterior ao do medicamento comparador.

Art 59. A variável considerada primária é o escore médio de reação dérmica para cada participante de pesquisa e cada produto ((escore resposta dérmica + escore outros efeitos)/número total de pontos em que foi observada reação dérmica).

Art 60. Devem ser reportados os números de participantes que apresentarem sensibilização para cada produto (teste e comparador).

Seção IV

Cálculo do Tamanho da Amostra para Condução Apenas da Fase de Indução

Art 61. A variável que deve ser usada para o cálculo do tamanho da amostra é o escore médio de irritação dérmica (EMID), sendo:

I - μ_T : média de EMID do medicamento teste;

II - μ_R : média de EMID do medicamento comparador;

III - $\mu_D = \mu_T - \mu_R$

Art 62. As hipóteses a serem testadas com $\alpha = 5\%$ são: $H_0: \mu_D \geq \delta$ vs. $H_a: \mu_D < \delta$, em que $\delta = 0,2$ a margem de não inferioridade adotada.



Art 63. O tamanho da amostra deve ser calculado de acordo com as hipóteses estabelecidas e desenho pareado (tratamentos pareados por participante), em que μ_D é a média populacional da diferença D_j de EMID entre teste (\bar{x}_{JT}) e comparador (\bar{x}_{JR}) do j-ésimo participante, isto é: $D_j = \bar{x}_{JT} - \bar{x}_{JR}$, $E(D_j) = \mu_D$.

CAPÍTULO V

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art 64. 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 65. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

ANEXO

Tabela 1 - Escores de resposta dérmica

Score	Resposta observada
0	Nenhuma evidência de irritação
1	Eritema minimamente perceptível
2	Eritema facilmente perceptível com presença mínima de pápulas ou edema
3	Presença de eritema e pápulas
4	Edema definido
5	Presença de eritema, edema e pápulas
6	Erupção vesicular
7	Reação forte e difusa

Tabela 2 - Escores de outros efeitos

Score	Resposta observada
0	Nenhuma resposta observada
0+	Aparência ligeiramente envidraçada
1	Aparência envidraçada
2	Aparência envidraçada com a presença de descamação e rachaduras
3	Aparência envidraçada com fissuras Filme de exsudato seroso e seco cobrindo toda a área do adesivo Pequena erosão peteiquial e/ou cascas

* O score 0+ deve ser utilizado apenas na análise descritiva, devendo ser considerado como zero nos cálculos estatísticos.

Tabela 3 - Escores observados para o medicamento em estudo em cada dia da fase de indução

Dia	Escore dérmico (%) Teste							Outros efeitos (%) Teste					Escore dérmico (%) Comparador							Outros efeitos (%) Comparador							
	0	1	2	3	4	5	6	7	0	0+	1	2	3	0	1	2	3	4	5	6	7	0	0+	1	2	3	
2																											
3																											
4																											
5																											
6																											
7																											
8																											
9																											
10																											
11																											
12																											
13																											
...																											
22																											
Total																											

Tabela 4 - Escores observados para o medicamento em estudo na fase desafio

Tempo	Escore dérmico (%) Teste							Outros efeitos (%) Teste					Escore dérmico (%) Comparador							Outros efeitos (%) Comparador							
	0	1	2	3	4	5	6	7	0	0+	1	2	3	0	1	2	3	4	5	6	7	0	0+	1	2	3	
30min																											
24h																											
48h																											
72h																											
Total																											

PUB D.O.U., 14/10/2024 - Seção 1

Este texto não substitui a Publicação Oficial.

