

IV - processo de vigilância sanitária: atividades, atos ou práticas, de caráter finalístico, tais como a autorização, o registro e o pós - registro, a habilitação, o credenciamento, a certificação, a inspeção, o monitoramento, a fiscalização e o controle sanitário;

V - reconhecimento: prática de confiança regulatória, na qual a decisão de outra autoridade reguladora ou entidade internacional é adotada automaticamente pela Anvisa; e

VI - trabalho colaborativo: prática de confiança regulatória, na qual duas ou mais autoridades reguladoras compartilham atividades para realizar uma tarefa regulatória específica.

Parágrafo único. O trabalho colaborativo de que trata o inciso VI pode envolver a avaliação conjunta de processos de vigilância sanitária e a troca de informações entre as autoridades, de forma a compartilhar suas análises, beneficiar-se do conhecimento de cada uma e discutir quaisquer deficiências dos dados avaliados.

CAPÍTULO II

ADMISSIBILIDADE DE ANÁLISE REALIZADA POR AUTORIDADE REGULADORA ESTRANGEIRA EQUIVALENTE

Art. 3º A análise realizada por AREE pode ser admitida para fins de adoção de procedimento otimizado de análise facilitado por práticas de confiança regulatória, tais como trabalho colaborativo e reconhecimento, mútuo ou unilateral, dentre outras.

Art. 4º Serão estabelecidos, em atos normativos específicos, os critérios e procedimentos específicos para definição das Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes, conforme cada tipo de processo de vigilância sanitária ou categoria de produto.

§1º Além do atendimento dos requisitos específicos previstos nos atos normativos específicos, as AREE deverão possuir sistema de gestão transparente orientado pelas boas práticas regulatórias.

§2º A admissibilidade da AREE se dará por meio de decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa, mediante a apreciação de pareceres técnicos elaborados pela respectiva área técnica e pela unidade organizacional responsável pela coordenação e supervisão dos assuntos internacionais, em conformidade com atos normativos específicos.

§3º Os requisitos previstos no §2º não se aplicam às AREE definidas pela Anvisa para as práticas de confiança regulatória que estejam em curso antes da vigência desta Resolução.

§4º A Anvisa dará publicidade das AREE admitidas, conforme o tipo de processo de vigilância sanitária ou categoria de produto.

Art. 5º Para a manutenção da admissibilidade da AREE pela Anvisa, a AREE deverá manter as condições e requisitos que ensejaram a sua admissibilidade.

§1º A admissibilidade da AREE deverá ser monitorada e reavaliada de forma contínua e periódica, de acordo com critérios e procedimentos previstos em atos normativos específicos.

§2º Poderá ser revogada, a qualquer momento, a admissibilidade da AREE pela Diretoria Colegiada da Anvisa, quando do não atendimento das condições previstas nesta Resolução e nos respectivos atos normativos específicos.

CAPÍTULO III

PROCEDIMENTO OTIMIZADO DE ANÁLISE

Art. 6º A prática do procedimento otimizado de análise será baseada na documentação instrutória elaborada pela Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente, conforme estabelecido em atos normativos específicos.

Art. 7º Para fins de adoção do procedimento otimizado de análise, a documentação instrutória da Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente deverá:

I - comprovar que o produto objeto da documentação instrutória seja essencialmente idêntico àquele submetido à avaliação da Anvisa;

II - ter sido elaborada usando padrões consistentes com os utilizados pela Anvisa, de modo a garantir que possui o mesmo escopo; e

III - ser apresentada em sua forma completa, incluindo os questionamentos e as orientações que tenham sido feitas durante a análise da Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente, salvo se excetuado em atos normativos específicos.

§1º A documentação instrutória estará sujeita à gestão do acesso público à informação, observada a sua disponibilidade, autenticidade e integridade, bem como ao devido tratamento legal de proteção da informação, de dados e da privacidade.

§2º Quando houver diferença entre os parâmetros do processo de vigilância sanitária ou do produto correspondente avaliados na documentação instrutória da Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente e os parâmetros pretendidos, esta deve ser justificada pelo solicitante para fins de avaliação pela Anvisa, devendo ser assegurado o mesmo nível de proteção à saúde.

§3º Sempre que necessário, poderá ser solicitada documentação complementar ou informação adicional ao solicitante, de modo que venha a suprir lacunas de informação na documentação instrutória da Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente.

Art. 8º O procedimento otimizado de análise pode ter início a partir de requerimento específico peticionado pelo interessado, previamente ao início da análise da petição, ou por iniciativa da Anvisa.

§1º A documentação instrutória poderá ser utilizada de forma total ou parcial como referência complementar à análise técnica da Anvisa.

§2º Os critérios e procedimentos específicos para o protocolo de documentação instrutória referente ao procedimento otimizado de análise, incluindo as etapas e os fluxos necessários por processo de vigilância sanitária ou categoria de produto, serão definidos por meio de atos normativos específicos.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 9º Independentemente da documentação a ser protocolada para o procedimento otimizado de análise, o solicitante deve submeter a documentação integral técnica e legal prevista nos regulamentos sanitários vigentes, salvo se excetuado em atos normativos específicos.

§1º A documentação mencionada no caput deve atender a todos os requisitos, critérios e especificações estabelecidas pela Anvisa ao processo de vigilância sanitária correspondente.

§2º A submissão de uma documentação simplificada em substituição à documentação integral é permitida caso previsto na regulamentação específica vigente.

§3º O procedimento otimizado de análise não impede a avaliação da documentação integral ou simplificada protocolada na Anvisa.

Art. 10. No peticionamento do procedimento otimizado de análise, deverá ser apresentada a documentação instrutória mais recente emitida pela Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente.

Parágrafo único. Poderá ser definido em atos normativos específicos o limite aceitável de tempo de emissão da documentação instrutória para sua admissibilidade no procedimento otimizado de análise, considerando o tempo de aprovação do processo de vigilância sanitária pela Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente, além de resultados do controle pós-mercado, quando aplicável.

Art. 11. O procedimento otimizado de análise deverá seguir as prerrogativas de transparência adotadas pelas áreas técnicas da Anvisa para cada processo de vigilância sanitária ou categoria de produto.

Art. 12. Os objetos de regularização ou aprovação protocolados nos termos desta Resolução poderão ser verificados in loco, podendo resultar em alteração da decisão, solicitação de provas adicionais e em qualquer outra medida sanitária necessária, sem prejuízo das demais medidas legais cabíveis.

Art. 13. Caberá à Anvisa a decisão sobre o pleito apresentado, independentemente da decisão proferida pela Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente.

Art. 14. As disposições desta Resolução não impedem a adoção de outras práticas de confiança regulatória estabelecidas por regulamentos específicos, inclusive por meio de práticas de harmonização e convergência regulatória acordadas e operacionalizadas entre autoridades estrangeiras, e ainda a utilização de documentação proveniente de organismos multilaterais, instituições internacionais ou de organismo terceiro, de acordo com as diretrizes e normativas de programas e mecanismos específicos dos quais a Anvisa seja parte.

Art. 15. Esta Resolução entra em vigor em 1º de setembro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

RESOLUÇÃO - RDC Nº 742, DE 10 DE AGOSTO DE 2022

Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 9 de agosto de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo e abrangência

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos, similares, novos, inovadores e produtos biológicos.

Art. 2º Essa Resolução abrange os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos que compõem os dossiês de anuência em pesquisa clínica, registro ou pós-registro de medicamentos genéricos, similares, novos, inovadores e produtos biológicos.

§ 1º Essa Resolução se aplica aos estudos de BD/BE que compõem os dossiês de registro de medicamentos quando esses estudos forem utilizados como prova principal para comprovação de segurança e eficácia do medicamento.

§ 2º Provas adicionais, novos estudos ou avaliação de parâmetros diferentes dos descritos nesta Resolução poderão ser solicitados a qualquer momento.

Seção II

Definições

Art. 3º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - analito: composto químico específico a ser mensurado em uma matriz biológica;

II - biodisponibilidade (BD): velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração/ tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial;

III - biodisponibilidade relativa (BDR): comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental;

IV - bioequivalência (BE): demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;

V - dado bruto: conjunto de valores, dados ou ocorrências em seu estado original, sem qualquer alteração ou tratamento;

VI - dossiê de estudo: conjunto de documentos que apresentam todos os dados necessários para comprovação da BE entre dois medicamentos;

VII - equivalentes farmacêuticos: medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Formas farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico;

VIII - estudo de equivalência farmacêutica - conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos;

IX - estudos farmacodinâmicos: estudos que correlacionam a administração de um fármaco a um efeito mensurável;

X - evento adverso (EA): qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente ou participante de pesquisa clínica no qual haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associado ao uso do medicamento;

XI - insumo farmacêutico ativo (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

XII - medicamento comparador: medicamento com o qual o produto teste será comparado;

XIII - medicamento de índice terapêutico estreito: medicamento que apresenta estreita margem de segurança, possuindo concentração terapêutica próxima à concentração tóxica;

XIV - medicamento de referência: produto inovador registrado na ANVISA e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro;

XV - medicamento teste: medicamento submetido ao estudo de BD/BE ou estudo farmacocinético de produtos biológicos que é comparado a um medicamento comparador;

XVI - participante da pesquisa: indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu responsável legal, consente em participar do estudo;

XVII - protocolo de estudo: documento que descreve o(s) objetivo(s), o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização de um ensaio;

XVIII - termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar; e

XIX - unidade farmacotécnica: fração unitária do medicamento, correspondente a um frasco-ampola, uma ampola, uma seringa preenchida, um flaconete, um sachê, um envelope, um comprimido, uma cápsula, um óvulo vaginal, uma drágea, um adesivo transdérmico, um supositório ou outro acondicionamento ou forma farmacêutica permitidos pela legislação específica.

CAPÍTULO II

DO DOSSIÊ DE ESTUDO

Art. 4º Deve ser apresentado, como parte do dossiê do estudo, um resumo de todos os estudos de BD/BE que tenham sido realizados para o mesmo medicamento teste, excetuando-se os estudos pilotos realizados para fins exploratórios, conforme modelo de comunicação de outros estudos realizados com o medicamento teste, disponibilizado no Portal Eletrônico da Anvisa, indicando minimamente:

I - a finalidade dos estudos;

II - os medicamentos testes e comparadores utilizados;

III - os lotes dos medicamentos;

IV - os desenhos adotados; e

V - os resultados obtidos.

§ 1º Entende-se como o mesmo medicamento teste, os diferentes lotes deste medicamento, incluindo aqueles que foram produzidos com alteração menor, moderada ou maior, conforme definido na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, ou outro que venha a lhe suceder.

§ 2º O relatório completo dos estudos dispostos no caput poderá ser solicitado a qualquer momento.



§ 3º No caso de um mesmo medicamento teste apresentar estudos com conclusões diferentes, deve ser apresentada uma justificativa para a aceitação de um resultado em detrimento do outro.

CAPÍTULO III

DOS MEDICAMENTOS EM ESTUDO

Art. 5º Previamente ao início do estudo de BD/BE, os medicamentos teste e comparador devem ser analisados conforme dispõe a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, ou outro que venha a lhe suceder.

§ 1º A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e comparador, quando estes forem de uma mesma concentração, não deve ser superior a 5,00% (cinco por cento).

§ 2º Quando o estudo de equivalência farmacêutica não for aplicável, devem ser apresentados laudos de controle de qualidade de cada um dos medicamentos empregados no estudo.

Art. 6º Para medicamentos classificados como genéricos ou similares, o estudo de BD/BE deve ser realizado com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

Parágrafo único. Na impossibilidade de utilização do mesmo lote, deve ser apresentada justificativa para condução dos estudos com lotes diferentes.

Art. 7º Para a realização das provas de equivalência farmacêutica e BD/BE, o medicamento comparador deve ser adquirido em território nacional.

Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica aos casos de importação de medicamento comparador indisponíveis no mercado nacional, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 35, de 15 de janeiro de 2012, ou outro que venha a lhe suceder.

CAPÍTULO IV

DA ETAPA CLÍNICA DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA (BD/BE)

Seção I

Participantes de pesquisa do estudo de BD/BE

Art. 8º O estudo de BD/BE deve ser conduzido com participantes de pesquisa saudáveis.

Parágrafo único. Pode ser apresentada uma justificativa para a condução do estudo com pacientes.

Art. 9º Os princípios éticos, determinados em regulamentações brasileiras e acordos internacionais multilaterais aceitos pelo Brasil, devem ser respeitados.

§ 1º O protocolo de estudo e o TCLE devem ser aprovados por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou instituição de função equivalente, previamente à admissão dos participantes de pesquisa.

§ 2º Os procedimentos com cada participante de pesquisa do estudo somente poderão ser iniciados após a obtenção do consentimento livre do participante de pesquisa ou de seu representante legal.

Art. 10. O sexo dos participantes de pesquisa deve ser representativo da população indicada pela bula do medicamento.

Parágrafo único. Por questões de toxicidade, poderá ser apresentada justificativa para condução do estudo com apenas parte da população indicada pela bula.

Art. 11. Em relação às características dos participantes de pesquisa deve-se:

I - recrutar participantes de pesquisa com idade igual ou superior a 18 anos e capazes de fornecer seu consentimento livre e esclarecido;

II - possuir um Índice de Massa Corporal (IMC) entre 18,5 e 30 kg/m² (inclusive); e

III - evitar indivíduos fumantes ou com histórico de abuso de álcool ou drogas;

Parágrafo único. No caso de estudos que necessitem de participantes de pesquisa com características diferentes das citadas anteriormente, a inclusão dos mesmos deve ser justificada;

Art. 12. Grávidas ou lactantes não devem participar dos estudos de BD/BE.

Parágrafo único. Quando aplicável, devem ser prescritos métodos contraceptivos e/ou selecionadas participantes com esterilização definitiva.

Art. 13. Os participantes de pesquisa devem passar por uma avaliação clínica antes do início do estudo e após sua finalização.

§ 1º A avaliação clínica deve abranger histórico médico, exame físico, eletrocardiograma (ECG) com doze derivações e avaliações laboratoriais incluindo sorologia, hematologia, bioquímica e urinálises.

§ 2º Dependendo do fármaco, podem ser necessárias outras avaliações clínicas antes do início do estudo.

§ 3º Recomenda-se a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; ureia; creatinina; fosfatase alcalina; glicemia; bilirrubina direta, indireta e total; proteínas totais; albumina; transaminases oxalacética e pirúvica (TGO e TGP); ácido úrico; colesterol total; triglicérides; urina tipo I (urina rotina); Beta HCG (para mulheres); sorologia para hepatite B, C e HIV.

§ 4º Os exames sorológicos não precisam ser repetidos no pós-estudo.

Art. 14. O delineamento do protocolo e a condução do estudo devem considerar as advertências, precauções, contraindicações, interações medicamentosas, eventos adversos esperados e outras informações constantes na bula do medicamento comparador.

§ 1º Os estudos devem ter acompanhamento específico para os eventos adversos potenciais de acordo com o fármaco e, sempre que necessário, devem incluir procedimentos adicionais de monitoramento dos participantes, com ênfase na segurança.

§ 2º Todo evento adverso deve ser avaliado sob a luz da Intensidade (leve, moderada ou intensa/severo), gravidade (grave ou não grave), causalidade (esperada ou não esperada), relação com a droga do estudo (não relacionado, improvável, possível, provável ou relacionada), evolução (recuperado, em recuperação, não recuperado, fatal ou desconhecido) e intervenção (medicamentosa, acompanhamento clínico, repetição de exame, internação ou encaminhamento).

Art. 15. Um formulário de registro de eventos adversos, relacionando os procedimentos adotados para controle ou tratamento dos mesmos, deve ser preenchido.

Art. 16. Quando utilizadas outras medicações diferentes do objeto do estudo, devem ser evitados fármacos capazes de interferir na farmacocinética do IFA sob estudo, que interfiram na sua quantificação na etapa analítica ou que venham a ser utilizados como padrão interno.

Art. 17. Os testes de fenotipagem e genotipagem podem ser considerados em estudos de desenhos paralelos com fármacos que apresentem metabolismo ligado ao fenótipo, permitindo que metabolizadores lentos e rápidos sejam distribuídos entre os dois grupos de participantes.

Parágrafo único. A fenotipagem e genotipagem podem ser adotadas também por razões de segurança do participante de pesquisa.

Seção II

Fármacos cujos estudos de BD/BE devem ser conduzidos em pacientes

Art. 18. Medicamentos com significativo risco à segurança dos participantes de pesquisa podem ser testados em pacientes pertencentes à população alvo do medicamento em estudo e que estejam em tratamento de alguma patologia para a qual o medicamento comparador é indicado, conforme sua bula.

Parágrafo único. Devem ser incluídos no estudo apenas pacientes que se apresentem estáveis com relação à patologia.

Art. 19. Devem ser incluídos nos estudos preferencialmente pacientes em esquema de monoterapia.

Parágrafo único. No caso de inclusão de pacientes que estejam submetidos a politerapia, as co-medicações devem estar presentes em todos os períodos.

Art. 20. Em caso de participação de pacientes com distintos esquemas terapêuticos de dose, devem ser administradas unidades farmacotécnicas de mesma concentração.

§ 1º Caso o número de unidades farmacotécnicas a ser administrado seja incompatível com a dose a ser utilizada, o paciente não deve ser incluído no estudo.

§ 2º A análise estatística a ser realizada deve contemplar todas as possíveis fontes de variação que possam interferir na variável resposta, o que inclui a dose (inter paciente), caso seja necessário utilizar diferentes níveis de dose.

Art. 21. Os estudos a serem realizados devem considerar um delineamento experimental apropriado aos seus objetivos, sendo a dose, a ser administrada em um mesmo paciente, sempre a mesma, não sendo permitida a normalização de dose.

Parágrafo único. Em situações nas quais seja necessária a utilização de um desenho paralelo, este deve ser feito com balanceamento dos pacientes nos grupos teste e comparador, considerando o estágio e o tipo da patologia, bem como o histórico do tratamento e o regime de dose.

Art. 22. O estudo deve ser conduzido em dose única, entretanto, nos casos em que tal esquema de dose não é factível em pacientes, o estudo poderá ser conduzido com dose múltiplas.

§ 1º O regime terapêutico (posologia) dos pacientes não deve ser alterado para fins de estudos de BD/BE.

§ 2º Em estudos com doses múltiplas o tempo de início das coletas deve ser o mesmo nos diferentes períodos, devendo ser assegurada a obtenção do estado de equilíbrio antes das coletas das amostras.

Seção III

Forma de administração dos medicamentos

Subseção I

Medicamentos de liberação convencional

Art. 23. Os medicamentos devem ser administrados aos participantes de pesquisa pela via e modo de administração descritos em bula do medicamento comparador, de forma padronizada para todos os participantes.

Art. 24. A administração dos medicamentos em jejum ou na presença de alimento dependerá da formulação e das orientações de administração descritas na bula do medicamento comparador. Para tanto, deve ser aplicado o seguinte racional:

I - para formas farmacêuticas orais de liberação convencional, cujos fármacos não tenham absorção influenciada pela presença de alimentos, a administração do medicamento deve ser conduzida em jejum, exceto quando a bula do medicamento comparador restringir seu uso com alimento, situação na qual o estudo deve ser realizado na presença de alimento;

II - para formas farmacêuticas orais de liberação convencional cujos fármacos tenham absorção influenciada pela presença de alimento, resultando em alterações clinicamente significativas, a escolha da forma de administração durante o estudo dependerá dos seguintes fatores:

a) na situação em que a indicação de uso exclusiva seja a administração em jejum, deve ser conduzido estudo em jejum;

b) caso a indicação de uso exclusiva seja a administração com alimento, deve ser conduzido estudo com alimento; e

c) se a indicação de uso permitir a administração em jejum ou com alimento, ou se não houver indicação clara em bula, devem ser conduzidos dois estudos, um em jejum e um com alimento.

III - para formulações envolvendo tecnologias específicas de produção, pode ser necessária a apresentação do estudo em jejum e na presença de alimento;

IV - para alguns fármacos, onde um pH elevado pode acarretar uma diferença na biodisponibilidade, considerando formulações distintas, pode ser necessária a realização de um estudo adicional com a administração prévia de inibidores de bomba de próton.

Parágrafo único. As informações tratadas nos incisos I, II, III e IV, estão compilados em ato normativo específico e, caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada, via canais de atendimento da Anvisa, uma consulta prévia à Anvisa para verificação da condução do estudo em jejum e/ou com alimento.

Art. 25. Para estudos conduzidos em jejum, deve ser considerado um período de jejum de, no mínimo, oito horas antes e quatro horas após a administração do medicamento.

Art. 26. Para os estudos conduzidos na presença de alimento, a composição da refeição deve seguir o que está descrito na bula do medicamento comparador.

§ 1º Não havendo indicação na bula com relação à composição da refeição, deve ser oferecida uma alimentação com elevado teor de gordura e altamente calórica, que provoque efeitos significativos no trato gastrointestinal e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco.

§ 2º Se o tempo de administração do fármaco com relação ao tempo de alimentação não estiver definido em bula, a alimentação deve ser oferecida trinta minutos antes da administração do medicamento, após um período de jejum de, no mínimo, oito horas.

Art. 27. Para estudos em dose múltipla, com fármacos que devem ser administrados em jejum, deve ser considerado o tempo mínimo de duas horas antes de cada administração.

Subseção II

Produtos de liberação modificada

Art. 28. Os estudos de BE para formas farmacêuticas orais de liberação prolongada devem ser conduzidos nas condições de jejum e com alimento.

Parágrafo único. Para fármacos que apresentem risco de segurança aos participantes de pesquisa em uma das situações, poderão ser apresentadas justificativas para a condução do estudo em uma única condição.

Art. 29. Para formas farmacêuticas orais de liberação retardada com revestimento gastro-resistente, deve ser conduzido estudo em jejum ou com alimento, conforme descrição da bula do medicamento comparador.

Parágrafo único. Caso a bula permita ambas as formas de administração, jejum e alimento, deve ser conduzido um estudo em cada situação.

Art. 30. Para as formulações de liberação prolongada, adicionalmente aos parâmetros primários para determinação da bioequivalência (ASC_{0-t} e C_{max}), deve ser considerado o parâmetro ASC parcial, para calcular a área do tempo zero até metade do intervalo de dosagem (ASC parcial inicial) e deste até o último tempo de coleta (ASC parcial final).

Parágrafo único. O disposto no caput deste artigo se aplica exclusivamente a medicamentos que pretendam ser intercambiáveis em relação a um comparador.

Seção IV

Delineamento do estudo farmacocinético

Art. 31. O desenho do estudo de BD/BE deve ser randomizado e cruzado, devendo os participantes de pesquisa receberem os medicamentos teste e comparador em períodos separados, em esquema de dose única.

§ 1º A adoção de um delineamento paralelo, em substituição ao cruzado, poderá ser realizada para fármacos que apresentam meia vida longa, desde que seja feita uma padronização dos dois grupos de participantes de pesquisa, de forma a minimizar a variabilidade.

§ 2º Estudos de dose múltipla somente podem ser adotados quando justificados.

Subseção I

Quantificação do analito

Art. 32. A quantificação do fármaco inalterado ou de seu metabólito deve seguir as recomendações descritas em ato normativo específico.

§ 1º Caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada, via canais de atendimento da Anvisa, uma consulta prévia à Anvisa para verificação da quantificação do analito ou de seu metabólito.

§ 2º No protocolo de estudo devem estar previamente definidos os analitos a serem quantificados, bem como quais analitos serão avaliados por métodos estatísticos e quais irão determinar o resultado do estudo.

Art. 33. A quantificação do analito deve ser feita a partir de uma matriz biológica em sangue, plasma ou soro.

§ 1º Pode ser aceita a quantificação do analito em outras matrizes biológicas (por exemplo, urina, fezes, humor aquoso) desde que não seja possível quantificar o analito na circulação sistêmica.

§ 2º Quando a quantificação dos analitos for feita na urina, devem ser apresentadas evidências de que a excreção urinária irá refletir a exposição sistêmica.



Subseção II

Cronograma de coleta

Art. 34. O cronograma de coletas deve permitir a caracterização do perfil farmacocinético do analito em estudo e deve ser estabelecido a partir dos seguintes fatores:

I - o cronograma deve contemplar a coleta pré-dose e se estender por um tempo igual ou superior a três vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito;

II - devem ser previstos tempos de coleta para adequada caracterização da fase de absorção;

III - devem ser previstos tempos de coletas na região de C_{max} para a caracterização deste parâmetro;

IV - a fase de eliminação deve ser evidenciada com, no mínimo, três pontos de coleta para a correta extração dos parâmetros farmacocinéticos; e

V - no caso de substâncias endógenas, devem ser realizadas no mínimo três coletas para a caracterização do nível basal de cada participante de pesquisa, em todos os períodos do estudo.

§ 1º No caso de formulações de liberação convencional, contendo fármacos que apresentam meia-vida de eliminação superior a 24 horas, deve ser utilizado um cronograma de coletas de, no mínimo, 72 horas, com determinação da área sob a curva truncada, ou um estudo paralelo.

§ 2º Em estudos com doses múltiplas, a amostra pré-dose deve ser coletada imediatamente antes da última administração da medicação.

Art. 35. O cronograma de coletas deve permitir uma estimativa avaliável dos seguintes parâmetros:

I - para plasma, sangue e soro: área sob a curva de 0 a t (ASC_{0-t}) ou 0 ao tempo de coleta do truncamento ($ASC_{0-trunc}$, quando se tratar de um estudo truncado), área sob a curva de 0 ao infinito ($ASC_{0-\infty}$), concentração máxima verificada sem interpolação de dados (C_{max}), tempo para atingir a concentração máxima (T_{max});

II - para urina: excreção urinária cumulativa do fármaco inalterado (A_{e0-t}) e velocidade de excreção urinária máxima ($V_{u_{max}}$);

III - outros parâmetros poderão ser solicitados, a critério da Anvisa.

Art. 36. O intervalo entre os períodos deve ser de, no mínimo, cinco meias-vidas de eliminação do fármaco ou metabólito.

Seção V

Medicamentos que contêm vitaminas

Art. 37. Medicamentos que contêm vitaminas associadas a insumos farmacêuticos ativos, que alegam propriedades terapêuticas e que não sejam suplementação alimentar, devem apresentar estudos de BD/BE comparando os parâmetros farmacocinéticos de todos os ingredientes ativos, como parte da documentação submetida para registro de medicamento sintético, desde que as vitaminas não sejam bioativas.

Art. 38. Para avaliação da comparabilidade das vitaminas devem ser empregados os parâmetros ASC_{0-t} , C_{max} e T_{max} , por meio da quantificação da vitamina inalterada ou de seu metabólito na circulação sistêmica.

§ 1º Outros modelos de comparabilidade poderão ser aceitos, com o envio de protocolo prévio para análise pela Anvisa.

§ 2º Para avaliação da comparabilidade das vitaminas aplicam-se também os artigos desta Resolução que tratam sobre substâncias endógenas.

Seção VI

Medicamentos transdérmicos

Art. 39. A quantidade de fármaco liberado por tempo dos medicamentos transdérmicos deve ser a mesma entre o medicamento teste e o medicamento comparador.

Art. 40. Adicionalmente aos parâmetros primários para determinação da bioequivalência (ASC_{0-t} e C_{max}), deve ser considerado o parâmetro ASC parcial, para calcular a área do tempo zero até metade do intervalo de dosagem (ASC parcial inicial) e deste até o último tempo de coleta (ASC parcial final).

Art. 41. O tempo e a frequência de coletas devem ser suficientes para caracterizar adequadamente a absorção, distribuição e eliminação do fármaco.

Art. 42. O desenho do estudo deve ser cruzado de dose única, randomizado, com dois tratamentos e dois períodos.

Parágrafo único. Outros desenhos podem ser aceitos de acordo com as características do produto e mediante justificativa.

Art. 43. O estudo deve ser realizado considerando as instruções relativas ao local e forma de aplicação definidos na bula do medicamento comparador.

§ 1º A área anatômica de aplicação dos medicamentos deve ser a mesma, utilizando o lado contralateral no período 2.

§ 2º A área de aplicação deve apresentar a pele intacta e sem cicatrizes ou tatuagens.

Art. 44. Considerando que a condição da pele pode influenciar a absorção do fármaco em estudo e, consequentemente, afetar a eficácia e segurança do medicamento, os graus de irritação e sensibilização da pele devem ser avaliados.

§ 1º O medicamento teste deve demonstrar um grau menor ou similar de irritação e sensibilização da pele em relação ao medicamento comparador.

§ 2º Os protocolos dos estudos de irritabilidade e sensibilização devem ser enviados para análise prévia até a publicação de ato normativo específico.

Art. 45. Uma vez que a quantidade de fármaco a ser dosada na corrente sanguínea é dependente da área de exposição da pele ao adesivo, a adesão dos medicamentos na pele deve ser avaliada durante a condução do estudo farmacocinético.

§ 1º. As amostras de todos os participantes de pesquisa devem ser consideradas na avaliação farmacocinética independente do grau de adesividade do medicamento em uso.

§ 2º Os protocolos dos estudos de adesividade devem ser enviados para análise prévia até a publicação de ato normativo específico.

CAPÍTULO V

DA ETAPA BIOANALÍTICA DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA (BD/BE)

Art. 46. O método bioanalítico empregado para quantificação do fármaco em matriz biológica deve ser descrito detalhadamente, devendo ser seguida a Resolução RDC 27, de 17 de maio de 2012 ou outro que venha a lhe suceder.

Art. 47. As amostras de todos os participantes de pesquisa que finalizaram a etapa clínica devem ser quantificadas.

Parágrafo único. Em estudos truncados, a falta de mais de 10% (dez por cento) de amostras coletadas na fase terminal do perfil farmacocinético, deve levar à exclusão dos dados do participante de pesquisa somente para o cálculo do parâmetro ASC truncada.

Art. 48. A análise das amostras poderá ser efetuada com ou sem réplica.

Parágrafo único. Para análise de amostras em replicata, os critérios de aceitação dos resultados devem ser descritos previamente no procedimento operacional do centro ou no protocolo do estudo.

Art. 49. O limite inferior de quantificação (LIQ) definido para o método deve ser menor do que 5,00% (cinco por cento) do C_{max} médio observado no estudo para as amostras desconhecidas.

§ 1º. Caso após a condução de 10,00% (dez por cento) das corridas analíticas seja observado que o valor do LIQ se encontra acima de 5,00% (cinco por cento) do C_{max} médio experimental obtido até aquele momento, um novo método poderá ser validado contemplando um LIQ adequado.

§ 2º Os resultados dos voluntários obtidos com o primeiro método devem ser considerados, não devendo os voluntários serem reanalisados por este motivo.

Art. 50. Caso um participante de pesquisa apresente interferente maior do que 5,00% (cinco por cento) do seu C_{max} na coleta pré-dose (tempo zero), considerando o mesmo período, o cálculo estatístico deve ser apresentado sem o participante em questão.

Art. 51. A utilização de métodos bioanalíticos aquirais é aceitável para a maioria dos estudos de BD/BE relativa, entretanto, a quantificação individual dos enantiômeros deve ser realizada quando todos os requisitos abaixo são preenchidos ou desconhecidos:

I - os enantiômeros exibem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes; e

II - a razão da ASC dos enantiômeros é modificada devido a diferenças na velocidade de absorção.

Parágrafo único. Se um enantiômero for inativo ou contribui pouco para a ação do medicamento, é suficiente demonstrar a BE apenas para o enantiômero ativo.

CAPÍTULO VI

DA ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA (BD/BE)

Seção I

Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos

Art. 52. Os parâmetros farmacocinéticos devem ser obtidos das curvas de concentração do analito versus tempo e analisados estatisticamente para determinação da bioequivalência, devendo ser determinados os seguintes parâmetros:

I - área sob a curva de concentração versus tempo, calculada pelo método dos trapézoides, do tempo zero ao tempo t (ASC_{0-t}), onde t é o tempo relativo à última concentração do analito determinada experimentalmente (acima do limite inferior de quantificação);

II - área sob a curva de concentração versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito ($ASC_{0-\infty}$), onde $ASC_{0-\infty} = ASC_{0-t} + Ct/k$, onde Ct é a última concentração do analito determinada experimentalmente (acima do limite de quantificação), k é a constante de eliminação da fase terminal. A ASC_{0-t} deve ser igual ou superior a 80% da $ASC_{0-\infty}$, quando não for utilizada ASC truncada;

III - pico e tempo da concentração máxima (C_{max}) e (T_{max}) do analito, obtido diretamente a partir dos dados experimentais, sem interpolação dos dados; e

IV - meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do analito, sem necessidade de tratamento estatístico.

Parágrafo único. A área sob a curva parcial, de 0 (zero) a um tempo pré-determinado, deve ser calculada quando aplicável.

Art. 53. Para estudos que empregam doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e comparador, devendo ser determinados os seguintes parâmetros:

I - ASC_{0-t} calculado no intervalo de dose (τ) no estado de equilíbrio;

II - C_{max} e T_{max} , obtidos sem interpolação de dados; e concentração mínima do fármaco (C_{min}), determinada no final do intervalo de dose do estado de equilíbrio;

III - concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ($C_{ss} = ASC_{0-t}/\tau$); e

IV - grau de flutuação no estado de equilíbrio.

Art. 54. Todas as determinações com valores menores do que o limite inferior de quantificação (LIQ) devem ser consideradas iguais a zero para cálculos estatísticos.

Parágrafo único. Exceções ao disposto no art. 54, caput, devem ser justificadas.

Art. 55. No caso de substâncias endógenas, a análise estatística deve ser realizada empregando as concentrações plasmáticas quantificadas com e sem correção dos níveis basais, sendo que a conclusão da bioequivalência deve ser baseada nos valores corrigidos.

Art. 56. Para estudos que empregam desenhos alternativos, devem ser apresentados os modelos estatísticos e os parâmetros adequados à sua avaliação, por meio de submissão prévia do protocolo de estudo.

Art. 57. Devem ser utilizados programas estatísticos validados para análise dos dados.

Art. 58. Não é permitida a exclusão de nenhum participante de pesquisa que tenha concluído a etapa clínica e bioanalítica em conformidade ao protocolo elaborado.

§ 1º Para a exclusão de participantes do estudo é necessário que seja configurada a violação de critérios previamente estabelecidos no protocolo do estudo.

§ 2º Não é permitida a utilização de teste estatístico para identificação de outliers (valor aberrante) com o objetivo de excluir, da análise estatística, dados de participantes do estudo.

Art. 59. Para a realização da análise estatística de estudos de BD/BE com desfechos farmacocinéticos:

I - deve-se apresentar tabela contendo valores individuais, médias (aritmética e geométrica), desvio padrão e coeficiente de variação de todos os parâmetros farmacocinéticos relacionados à administração dos medicamentos teste e comparador;

II - os parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} devem ser transformados em logaritmo natural. Deve-se apresentar justificativas nos casos em que se optar por realizar a análise estatística nos dados em escala original;

III - deve-se realizar análise de variância (ANOVA) dos parâmetros farmacocinéticos primários (ASC_{0-t} e C_{max}) transformados a fim de apurar a estimativa do erro experimental. O modelo estatístico a ser utilizado deve contemplar todas as possíveis fontes de variação presente no estudo, bem como suas interações;

IV - deve ser construído um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença entre as médias de mínimos quadrados dos dados transformados dos medicamentos teste e comparador, para os parâmetros ASC_{0-t} e C_{max} . O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para a razão das médias geométricas dos parâmetros: (ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} comparador e C_{max} teste/ C_{max} comparador). A construção desse IC deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA obtida conforme item III;

V - duas formulações serão consideradas bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas (ASC_{0-t} teste/ ASC_{0-t} comparador e C_{max} teste/ C_{max} comparador) forem maiores que 0,80 e menores que 1,25 (80,00-125,00%). Quando clinicamente relevante, T_{max} deve ser considerado.

Parágrafo único. Caso outras ASC sejam empregadas como parâmetro primário, por exemplo ASC parcial, ASC_{0-t} e ASC truncada, essas ASC devem ser consideradas como desfecho primário.

Seção II

Determinação do número de participantes de pesquisa

Art. 60. O número de participantes de pesquisa deve assegurar poder estatístico suficiente para a rejeição da hipótese nula de não bioequivalência, não sendo permitido um número inferior a doze participantes.

Parágrafo único. O protocolo do estudo deve estabelecer número suficiente de participantes de pesquisa prevendo possíveis desistências e exclusões.

Art. 61. Para determinar o número de participantes de um estudo de BD/BE deve-se considerar:

I - o coeficiente de variação estimado intra-indivíduo a partir de um estudo piloto, de estudos anteriores ou de literatura científica;

II - o nível de significância desejado (5%);

III - o poder estatístico desejado de no mínimo 80%;

IV - o desvio médio do produto comparador compatível com a bioequivalência e com segurança e eficácia; e

V - a necessidade do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas estar dentro dos limites de bioequivalência, normalmente 80,00-125,00%, para dados log transformados.

§ 1º Nas situações onde informações confiáveis sobre a variabilidade esperada nos parâmetros a serem estimados não estão disponíveis, poderá ser utilizado um desenho de estudo sequencial de dois estágios, com a submissão prévia de protocolo.

§ 2º Indivíduos que exibem concentrações pré-dose superiores a 5,00% (cinco por cento) de C_{max} devem ser excluídos da análise estatística.

Seção III

Medicamentos de alta variabilidade

Art. 62. A ampliação de intervalo de confiança para C_{max} deve estar previamente prevista no protocolo do estudo, sendo aceitável somente para fármacos com ampla variabilidade intra-individual e desde que não seja clinicamente significativa.

§ 1º A variabilidade intra-individual a ser considerada é aquela obtida no estudo considerando o coeficiente de variação (CV%) intra-individual com valor superior a 30% para o medicamento comparador.

§ 2º A ampliação do intervalo de confiança para C_{max} não é permitida para ingredientes farmacêuticos ativos com índice terapêutico estreito.

Art. 63. Um delineamento cruzado parcialmente replicado (com três períodos) ou totalmente replicado (com quatro períodos) deve ser utilizado, devendo ser administrado duas vezes, em cada participante de pesquisa, o medicamento comparador.



Art. 64. A extensão da ampliação deve ser definida com base na variabilidade intra-individual do medicamento comparador, observada no estudo de bioequivalência, de acordo com a equação $[LI, LS] = \exp[\pm k \cdot sWR]$, onde:

I - LS é o limite superior do intervalo de confiança;

II - LI é o limite inferior do intervalo de confiança;

III - k constante regulatória de valor igual a 0,760; e

IV - sWR é o desvio padrão intra-individual do produto comparador para o parâmetro C_{max} em escala logarítmica.

Parágrafo único. O anexo I apresenta tabela com modelo exemplificativo de como diferentes CVs podem levar a diferentes limites de aceitação.

Art. 65. A extensão máxima de ampliação aceita é 69,84-143,19%.

Art. 66. A possibilidade de ampliação de intervalo baseada em alta variabilidade intra-individual não se aplica à ASC.

Art. 67. A razão da média geométrica dos medicamentos teste e comparador deve situar-se dentro do intervalo de aceitação convencional de 80,00-125,00%.

Seção IV

Medicamentos de índice terapêutico estreito (MITE)

Art. 68. Em casos específicos de medicamentos de índice terapêutico estreito, o intervalo de aceitação para ASC deve ser ajustado para 90,00-111,11%; podendo acontecer o mesmo com C_{max} onde for de particular importância a segurança, eficácia ou monitoramento do nível do fármaco.

CAPÍTULO VII

DOS ESTUDOS FARMACODINÂMICOS

Seção I

Delineamento do estudo farmacodinâmico

Art. 69. Alternativamente aos estudos farmacocinéticos, a avaliação da bioequivalência poderá ser realizada comparando medidas farmacodinâmicas.

§ 1º Estudos farmacodinâmicos são indicados somente quando não for possível quantificar o fármaco nos fluidos biológicos de forma precisa e exata ou quando a quantificação não for suficiente para demonstrar a segurança e eficácia da formulação.

§ 2º Para a condução de estudos farmacodinâmicos deve ser possível a obtenção de uma curva dose-resposta para fins de comparação de desempenho in vivo.

Art. 70. A resposta farmacodinâmica deve ser um efeito terapêutico ou farmacológico relacionado com a eficácia e/ou segurança do fármaco em estudo.

Parágrafo único. A resposta farmacodinâmica deve ser sensível a ponto de discriminar as respostas dos medicamentos teste e comparador.

Art. 71. A resposta deve ser medida quantitativamente por instrumento de forma a produzir um registro das medidas farmacodinâmicas.

Parágrafo único. Quando medidas instrumentais não forem possíveis, poderão ser utilizadas escalas visuais.

Art. 72. Os participantes de pesquisa devem ser avaliados previamente, excluindo aqueles que não forem considerados capazes de demonstrar a resposta farmacodinâmica medida.

Art. 73. Na determinação da relação dose-resposta, as doses estudadas devem estar na região íngreme da curva, de forma a evitar a administração de doses sub-terapêuticas ou doses que não consigam diferenciar respostas farmacodinâmicas.

Art. 74. Para a adoção de medidas farmacodinâmicas é necessária a submissão de protocolo de estudo para avaliação prévia da Anvisa.

§ 1º Os protocolos devem incluir a abordagem estatística proposta e os critérios de aceitação para a comparabilidade dos parâmetros de eficácia e segurança, com as devidas justificativas.

§ 2º O envio de protocolo é dispensado para os casos já previstos em Resolução.

Seção II

Estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos

Art. 75. O estudo farmacodinâmico que deve ser empregado na avaliação da bioequivalência de corticoides tópicos 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. 76. 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. 77. A validação da precisão da metodologia deve ser realizada previamente com seis participantes de pesquisa, sendo selecionados oito sítios (quatro em cada antebraço), e realizadas quatro leituras em cada sítio dentro do período de uma hora.

Parágrafo único. A validação da precisão da metodologia deve ser realizada sem aplicação de nenhuma formulação.

Art. 78. 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.

Subseção I

Estudo piloto

Art. 79. Diferentes tempos de exposição devem ser testados de forma a assegurar que o estudo comparativo seja realizado na porção linear da curva dose-resposta.

Parágrafo único. A dose considerada no caput é referente ao tempo de exposição do fármaco na pele.

Art. 80. O estudo deve ser do tipo monocêntrico, randomizado, aberto, prospectivo, um tratamento, um período, utilizando apenas o medicamento comparador.

Art. 81. Devem ser selecionados participantes de pesquisa saudáveis, que apresentem uma adequada vasoconstrição com a aplicação de corticoides.

Art. 82. Devem ser selecionados seis sítios de 1,5 cm de diâmetro de 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 e dois sítios devem funcionar como branco.

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

Art. 83. 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 diferentes tempos de exposição devem ser distribuídos de forma aleatória nos dois braços dos participantes de pesquisa, sendo quatro em cada braço, devendo haver mais dois brancos por braço, totalizando seis sítios por braço.

Art. 84. Após decorrido o tempo de exposição adotado em cada sítio, a formulação deve ser retirada antes de se medir a resposta farmacodinâmica.

Art. 85. A reação de vasoconstrição deve ser avaliada em cada sítio 0,5 horas 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 até que a resposta retorne para o valor basal, de forma a assegurar que a resposta farmacodinâmica máxima foi atingida (exemplo: 2, 4, 6, 19 e 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 Os tempos de aplicação e remoção da formulação podem ser ajustados de acordo com o fármaco em estudo. Porém, ao menos uma leitura deve ser realizada entre 17 e 24 horas.

Art. 86. A leitura de cada ponto, incluindo os sítios brancos, deve ser feita quatro vezes, utilizando a média das leituras na análise dos dados.

Art. 87. 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. 88. Os dados obtidos instrumentalmente de cada um dos oito sítios devem ser ajustados considerando:

I - ajuste da linha de base - média das quatro leituras realizadas para cada tempo de coleta em cada um dos sítios (incluindo sítios branco), subtraída da linha de base (leitura 0,5 horas 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 brancos localizados no mesmo braço e os tempos de coleta correspondentes.

Art. 89. A área sob a curva do efeito ($ASCE_{0-t}$) deve ser calculada utilizando a regra dos trapézios, para cada sítio de aplicação.

Art. 90. A curva dose resposta deve ser construída considerando todos os pontos, de todos os indivíduos, de forma simultânea.

Art. 91. Os valores de ED_{50} (tempo necessário para que o grau de branqueamento atinja metade do efeito máximo predito em um modelo farmacodinâmico de E_{max}) e E_{max} (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. 92. Devem ser determinados os valores de ED_{50} , D1 (0,5 vezes ED_{50}) e D2 (2 vezes ED_{50}) que serão utilizados no estudo comparativo.

Art. 93. 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 E_{max} e ED_{50} 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.

Subseção II

Estudo comparativo

Art. 94. O estudo comparativo é do tipo replicado e deve ser conduzido com o tempo de exposição determinado pelo ED_{50} no estudo piloto.

Art. 95. 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 ED_{50} (dois sítios por braço);

b) Comparador (C): Produto comparador no tempo de exposição correspondente a ED_{50} (dois sítios por braço);

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

d) D2: produto comparador no tempo de exposição referente a D2 (um sítio por braço);

e) Branco (dois sítios por braço).

Art. 96. Os oito 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. 97. A reação de vasoconstrição deve ser avaliada 0,5 horas 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. 98. 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. 99. 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. 100. Apenas os voluntários com dados completos (valores duplicados de D1 e D2, quadruplicados de teste, comparador e branco) devem ser incluídos.

Art. 101. A avaliação da bioequivalência deve ser realizada baseada no parâmetro ASCE em ED_{50} .

Subseção III

Análise estatística do estudo de vasoconstrição comparativo

Art. 102. Devem ser utilizados os dados de ASCE não transformados em ED_{50} do medicamento teste e comparador, calculados considerando os ajustes com o valor da linha de base e do sítio 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. 103. Um intervalo de confiança de 90% deve ser construído para a razão das médias de ASCE teste e de ASCE comparador, usando o método Locke, conforme descrito no anexo II.

Art. 104. O critério para bioequivalência média escalonada deve ser adotado como o critério de decisão de bioequivalência.

Art. 105. 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 VIII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 106. Os protocolos de estudo a serem submetidos para avaliação prévia da Anvisa devem vir acompanhados de justificativa de submissão e modelo do TCLE.

Art. 107. Quando algum dos requisitos desta Resolução não for aplicável ao estudo de BD/BE, ou estudo farmacocinético, deve ser apresentada justificativa para não aplicação do requisito.

Art. 108. Poderão ser publicados em instrumentos regulatórios específicos as diretrizes para a realização de estudos com requisitos distintos dos aqui estabelecidos, em função das particularidades de um determinado fármaco ou produto.

Art. 109. Todos os desvios de protocolo devem ser relatados e justificados.

Art. 110. O inciso VI do art. 4º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 37/2011 passa a vigorar com a seguinte redação:

Art.4º.....

.....
"VI - Medicamentos de aplicação tópica, com exceção das formulações semissólidas contendo corticoides, não destinados a efeitos sistêmicos, que contenham o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência (equivalentes farmacêuticos) e excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador." (NR)

Art. 111. As formulações semissólidas de aplicação tópica, contendo corticoides já registradas, devem apresentar os resultados dos estudos farmacodinâmicos, seguindo o disposto nesta Resolução, de acordo com o fármaco presente na formulação, considerando as datas limites abaixo:

I - formulações contendo betametasona ou calcipotriol - 1º de julho de 2023;

II - formulações contendo clobetasol, desonida ou flucrocortida - 1º de janeiro de 2024;

III - formulações contendo dexametasona, hidrocortisona ou mometasona - 1º de julho de 2024; e

IV - outros fármacos - 1º de janeiro de 2025.

Parágrafo único. Medicamentos contendo associações de diferentes fármacos, devem apresentar os resultados dos estudos considerando o fármaco que tiver a primeira data limite imposta.



Art. 112. Ficam revogados:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 41, de 28 de abril de 2000, publicada no Diário Oficial da União nº 64, de 3 de maio de 2000, Seção 1, pág. 12;

II - a Resolução - RE nº 898, de 29 de maio de 2003, publicada no Diário Oficial da União nº 104, de 2 de junho de 2003, Seção 1, pág. 54;

III - a Resolução - RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006, publicada no Diário Oficial da União nº 77, de 24 de abril de 2006, Seção 1, pág. 101;

IV - o art. 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 154, de 12 de agosto de 2010, Seção 1, pág. 36.

Art. 113. Esta Resolução entra em vigor em 3 de julho de 2023.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXO I

DIFERENÇAS DE CVS X LIMITES DE ACEITAÇÃO

CV intra-individual (%)	Limite Inferior de confiança	Limite Superior de confiança
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥50	69,84	143,19

ANEXO II

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

Sejam:

- n_d : número de voluntários detectores no braço direito;
- n_e : número de voluntários detectores no braço esquerdo;
- X_{ijdr} : ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário no braço direito do medicamento comparador, $j = 1, \dots, n_d$ e $i = 1$ e 2;
- X_{ijer} : ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário no braço esquerdo do medicamento comparador, $j = 1, \dots, n_e$ e $i = 1$ e 2;
- X_{ijdt} : ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário no braço direito da formulação Teste, $j = 1, \dots, n_d$ e $i = 1$ e 2;
- X_{ijet} : ASCE em ED50 da i-ésima medida do j-ésimo voluntário a no braço esquerdo da formulação Teste, $j = 1, \dots, n_e$ e $i = 1$ e 2;
- μ_χ : média de mínimos quadrados de ASCE em ED50 do medicamento comparador;
- μ_t : média de mínimos quadrados de ASCE em ED50 da formulação Teste;
- $\theta = \mu_t/\mu_\chi$: 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) $\bar{X}_{.dt} = \frac{1}{2n_d} \left(\sum_{j=1}^{n_d} \sum_{i=1}^2 X_{ijdt} \right)$: média da formulação Teste no braço direito.
- 5) $\bar{X}_{.dr} = \frac{1}{2n_d} \left(\sum_{j=1}^{n_d} \sum_{i=1}^2 X_{ijdr} \right)$: média do medicamento comparador no braço direito.
- 6) $\bar{X}_{.et} = \frac{1}{2n_e} \left(\sum_{j=1}^{n_e} \sum_{i=1}^2 X_{ijet} \right)$: média da formulação Teste no braço esquerdo.
- 7) $\bar{X}_{.er} = \frac{1}{2n_e} \left(\sum_{j=1}^{n_e} \sum_{i=1}^2 X_{ijer} \right)$: média do medicamento comparador no braço esquerdo.
- 8) $Q = \frac{1 + \frac{1}{2n_d} + \frac{1}{2n_e}}{4}$.
- 9) $a = \bar{X}_{.tr}^2 - Q t_{\alpha/2}^2 \hat{\sigma}_{tr}^2$.
- 10) $b = Q t_{\alpha/2}^2 \hat{\sigma}_{tr}^2 - \bar{X}_{.tr} \bar{X}_{.tr}$.
- 11) $c = \bar{X}_{.t}^2 - Q t_{\alpha/2}^2 \hat{\sigma}_{tt}^2$.
- 12) $\bar{X}_{.dt} = \frac{\bar{X}_{.dt} + \bar{X}_{.et}}{2}$.
- 13) $\bar{X}_{.er} = \frac{\bar{X}_{.dr} + \bar{X}_{.er}}{2}$.
- 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.

RESOLUÇÃO - RDC Nº 743, DE 10 DE AGOSTO DE 2022

Estabelece a classificação de riscos e os prazos para resposta aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa, conforme o disposto no caput do art. 3º e art. 10 do Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 9 de agosto de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Esta Resolução estabelece a classificação de riscos e os prazos para resposta aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa, conforme o disposto no caput do art. 3º e do art. 10 do Decreto nº 10.178, de 18 de dezembro de 2019.

Art. 2º Serão observados a classificação de risco e os correspondentes prazos para resposta aos requerimentos de atos públicos de liberação de responsabilidade da Anvisa na forma estabelecida no Anexo desta Resolução.

Parágrafo único. A ausência de manifestação conclusiva acerca do deferimento do ato público de liberação de responsabilidade da Anvisa implicará em sua aprovação tácita, ressalvadas as situações previstas no Anexo desta Resolução.

Art. 3º Fica revogada a RDC nº 416 de 27 de agosto de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 167, de 31 de agosto de 2020, Seção 1, pág. 135.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor em 1º de setembro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXO

ATO PÚBLICO DE LIBERAÇÃO - PRODUTOS PARA A SAÚDE	CLASSIFICAÇÃO DE RISCO	APLICABILIDADE	PRAZO
Anuência Excepcional para Fabricação, Comercialização e Doação de Equipamentos de Suporte Respiratório Emergencial e Transitório do tipo "Ambu Automatizado"	RISCO III	Não se aplica aprovação tácita	90 dias
ENSAIOS CLÍNICOS - Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico - Dispositivos Médicos	RISCO II	Aprovação tácita nos termos do art. 11 da Resolução RDC Nº 548, de 30 de agosto de 2021	90 dias
ENSAIOS CLÍNICOS - Alteração de Formulário de Petição de DICD	RISCO II	Aprovação tácita nos termos do art. 11 da Resolução RDC Nº 548, de 30 de agosto de 2021	90 dias
ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica - Produtos para Saúde	RISCO III	Aprovação tácita nos termos do art. 11 da Resolução RDC Nº 548, de 30 de agosto de 2021	90 dias
ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica de ORPC's - Produtos para Saúde	RISCO III	Aprovação tácita nos termos do art. 11 da Resolução RDC Nº 548, de 30 de agosto de 2021	90 dias
ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos - DICD	RISCO III	Aprovação tácita nos termos do art. 11 da Resolução RDC Nº 548, de 30 de agosto de 2021	90 dias
ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Processo do Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivos Médicos - DICD de ORPCs	RISCO III	Aprovação tácita nos termos do art. 11 da Resolução RDC Nº 548, de 30 de agosto de 2021	90 dias
ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em Uso Compassivo de Dispositivo Médico	RISCO III	Não se aplica a aprovação tácita	90 dias

