

## CONSULTA PÚBLICA Nº 760, DE 27 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. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 17 de dezembro de 2019, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 90 (noventa) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE), conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=52824](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=52824).

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor- Presidente Substituto



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor**, em 30/12/2019, às 17:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0863295** e o código CRC **210F931C**.

## ANEXO PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: **25351.516730/2011-94**

Assunto: **Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE).**

Agenda Regulatória 2017-2020: **Tema nº 7.9 - Metodologias de controle de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos.**

Área responsável: **CETER/GGMED**

Diretor Relator: **Antonio Barra Torres**

### AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA MINUTA DE RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC

#### RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

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

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, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em **XX de XX de 201...**, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art.1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) que compõem os dossiês de anuência em pesquisa clínica, registro ou pós-registro de medicamentos, nos termos desta Resolução.

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

### CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

#### Seção I

#### Objetivo

Art.2º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os critérios para a condução de estudos de BD/BE, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

## 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: propriedade que indica a velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração *versus* 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 - Bioequivalência: consiste na demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

IV - Centro de pesquisa: instituição que realiza ao menos uma das etapas, clínica ou bioanalítica, de um estudo de BD/BE de medicamentos.

V - Dado bruto: conjunto de valores ou ocorrências em seu estado original, sem qualquer alteração.

VI – Dossiê de estudo: conjunto de documentos que apresentam todos os dados necessários para comprovação da bioequivalência entre dois medicamentos.

VII - Estudos farmacodinâmicos: estudos que correlacionam a administração de um fármaco a um efeito quantitativo.

VIII – Insumo farmacêutico ativo (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem 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.

IX – Medicamento comparador: medicamento com o qual o medicamento teste será comparado, podendo ser o referência ou outro definido pela Anvisa.

X – Medicamento de índice terapêutico estreito: medicamento que apresenta estreita margem de segurança, possuindo dose terapêutica próxima à concentração tóxica.

XI – Medicamento de referência: medicamento comparador cuja eficácia, segurança e qualidade, foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa

XII – Medicamento teste: medicamento submetido ao estudo de BD/BE que é comparado a um medicamento de referência/comparador.

XIII - Participante da pesquisa: indivíduo sadio que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu responsável legal, consente em participar do estudo de BD/BE.

XIV - Protocolo de estudo: descrição do estudo contendo no mínimo todos os itens aplicáveis desta Resolução, preparado antes do início da etapa clínica.

XV – Termo de consentimento livre e esclarecido: documento que manifesta a concordância do participante de pesquisa, no estudo a ser realizado.

## **CAPÍTULO II**

### **DO DOSSIÊ DE ESTUDO**

Art.4º Deverá 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, conforme modelo de comunicação de outros estudos realizados com o medicamento teste, disponibilizado no Portal Eletrônico da Anvisa, indicando:

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 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências, ou suas atualizações.

§2º O relatório completo poderá ser solicitado a qualquer momento.

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

## **CAPÍTULO III**

### **DOS MEDICAMENTOS EM ESTUDO**

Art.5º Os medicamentos a serem submetidos ao estudo de BD/BE deverão, inicialmente, ser analisados segundo sua monografia inscrita na Farmacopeia Brasileira e, na falta desta, em outros códigos autorizados pela legislação vigente, seguindo o guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução.

Parágrafo único. A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5,0% (cinco por cento).

Art.6º O estudo de que trata esta Resolução deverá ser realizado, com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica para medicamentos classificados como genéricos ou similares.

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

Art.7º Para a realização das provas de equivalência farmacêutica e BD/BE, os medicamentos de referência deverão ser adquiridos em território nacional, pelo centro responsável pela realização do estudo ou por seu representante legal.

Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica aos casos de importação de medicamentos de referência indisponíveis no mercado nacional, nos termos da Resolução que dispõe sobre o estabelecimento dos procedimentos necessários para aquisição de medicamentos de referência indisponíveis para comercialização em território nacional ou suas atualizações.

## **CAPÍTULO IV**

### **DA ETAPA CLÍNICA DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA**

#### **Seção I**

##### **Participantes de pesquisa do estudo de Bioequivalência**

Art.8º O estudo de bioequivalência deve ser conduzido com participantes de pesquisa saudáveis.

Parágrafo único. Pode ser apresentada uma justificativa para a condução do estudo com pacientes nos casos de medicamentos com elevada toxicidade.

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

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

§2º O estudo somente poderá ser iniciado após a obtenção do consentimento livre de todos os participantes de pesquisa ou de seu representante legal.

Art.10. O gênero 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 as características dos participantes de pesquisa deve-se:

I - Recrutar participantes de pesquisa com idade 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/m<sup>2</sup>; 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 deverá ser justificada cientificamente.

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 com doze derivações (ECG) e avaliações laboratoriais incluindo sorologia, hematologia e urinalises.

§2º Dependendo do fármaco, podem ser necessárias outras investigações clínicas antes do início do 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 de referência.

§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 Todos os eventos adversos devem ser avaliados sob a luz da Intensidade (leve, moderada ou intensa/severo), seriedade (grave ou não grave), previsibilidade (previsto ou imprevisto), relação com a droga do estudo (não relacionado, improvável, possível, provável ou relacionada), evolução (recuperado, recuperado com sequelas, não recuperado, fatal ou desconhecido) e intervenção (medicamentosa, acompanhamento clínico, repetição de exame, internação ou encaminhamento).

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

Art.16. Quando utilizadas outras medicações diferentes do objeto do estudo, deve-se evitar fármacos capazes de interferir na farmacocinética do insumo farmacêutico ativo (IFA) sob estudo, ou que venham a ser utilizados como padrão interno.

Art.17. O teste de fenotipagem pode ser considerado 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 pode ser adotada também por razões de segurança do participante de pesquisa.

## **Seção II**

### **Fármacos cujos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência devem ser conduzidos em pacientes**

Art. 18. Medicamentos com maior 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 referência 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. Em caso de uso de medicação concomitante, esta deve estar presente em ambos 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. Isto 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 onde seja necessária a utilização de um desenho paralelo, este deve ser feito com balanceamento dos pacientes nos grupos teste e referência, 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 onde 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**

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



Art.24. A administração dos medicamentos em jejum ou na presença de alimento, irá depender da formulação e das orientações de administração descritas em bula.

Parágrafo único. Para as formulações de liberação imediata, deve ser verificada a Lista 1- Forma de Administração (acessível no portal da Anvisa) e, caso o fármaco não conste na lista, deve ser realizada, via fale conosco, uma consulta prévia à Anvisa para verificação da condução do estudo em jejum ou com alimento.

Art.25. Para formas farmacêuticas orais de liberação imediata, cujos fármacos não tenham absorção influenciada pela presença de alimentos, a administração do medicamento deverá ser conduzida em jejum, exceto quando a bula do medicamento restringir seu uso com alimento, o estudo deve ser conduzido na presença de alimento.

Parágrafo único. Para estudos conduzidos em jejum, deve ser considerado um período de jejum de, no mínimo, 08h antes e 4horas após a administração do medicamento.

Art.26. Para formas farmacêuticas orais de liberação imediata cujos fármacos tenham absorção influenciada pela presença de alimento, resultando em alterações clinicamente significativas, a escolha da forma de administração durante o estudo dependerá da indicação em bula, ou seja:

I - Na situação em que a indicação de uso exclusiva seja a administração em jejum, deverá ser conduzido estudo em jejum.

II - Caso a indicação de uso exclusiva seja a administração com alimento, deverá ser conduzido estudo com alimento.

III - Se a indicação de uso permita a administração em jejum ou com alimento, ou se não houver indicação clara em bula, deverão ser conduzidos dois estudos, um em jejum e um com alimento.

Art.27. Para os estudos conduzidos na presença de alimento, a composição da refeição deve seguir o que está descrito na bula.

§1º Não havendo indicação na bula com relação à composição da refeição, deverá 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 30 minutos antes da administração do medicamento, após um período de jejum de, no mínimo, 10horas.

Art.28. Para estudos em dose múltipla, com fármacos que devem ser administrados em jejum, deve ser considerado o tempo mínimo de 2 horas antes de cada administração.

#### **Seção IV**

#### **Delineamento do estudo farmacocinético**

Art.29. O desenho do estudo de BD/BE deve ser aberto, aleatório, cruzado. Os participantes de pesquisa recebem 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 (maior que 24 horas), desde que seja feita uma padronização dos dois grupos de participantes de pesquisa, de forma a minimizar a variabilidade.

§2º Estudos de dose múltipla podem ser adotados desde que cientificamente justificados.

### **Subseção I**

#### **Quantificação do analito**

Art.30. A quantificação do fármaco inalterado ou de seu metabólito, deve seguir as recomendações da Lista 2 – Analito para Estabelecimento da Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência (acessível no portal da ANVISA).

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

§2º No protocolo de estudo deverão 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.31. A quantificação do analito deve ser feita na circulação sistêmica (sangue, plasma ou soro).

§1º O uso de dados obtidos em outras matrizes biológicas (urina, fezes, humor aquoso, etc...) pode ser substituto da concentração plasmática, 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.32. O cronograma de coletas deve permitir a adequada caracterização do perfil farmacocinético do analito em estudo.

§1º O cronograma de coletas deverá contemplar um tempo igual ou superior a 3 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco ou metabólito.

§2º No caso de formulações de liberação imediata, contendo fármacos que apresentam meia-vida de eliminação superior a 24 horas, deverá ser utilizado um cronograma de coletas de, no mínimo, 72 horas, com determinação da área sob a curva truncada, ou um estudo paralelo.

§3º Deverá ser comprovado que, no tempo de coleta referente ao truncamento da área sob a curva (ASC), a absorção já deixou de ser a etapa limitante do processo.

§4º Para fármacos que apresentem uma elevada variabilidade intrasujeito na distribuição e eliminação, a ASC truncada não deve ser utilizada.

§5º Em estudos com doses múltiplas, a amostra pré-dose deve ser coletada imediatamente antes da administração da medicação.

Art.33. O cronograma de coletas deve permitir uma estimativa avaliável dos seguintes desfechos primários:

I - Para plasma, sangue e soro: área sob a curva de 0 a t ( $ASC_{0-t}$ ), 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 ( $Vu_{max}$ );

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

Art.34. Os tempos de coleta devem incluir, no mínimo, uma amostra pré-dose, uma ou duas amostras antes de  $C_{max}$ , duas amostras em torno do  $C_{max}$  e três ou quatro amostras na fase de eliminação.

Art.35. No caso de substâncias endógenas, o cronograma de coleta deve permitir a caracterização do nível basal de cada participante de pesquisa, em todos os períodos do estudo.

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

Art.37. Deverão ser relatados e justificados todos os desvios de protocolo, com breve avaliação sobre a interferência dos desvios no resultado do estudo.

## Seção V

### Produtos de liberação modificada

Art.38. Os estudos de bioequivalência para formas farmacêuticas orais de liberação prolongada deverão 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 científicas para a condução do estudo em uma única condição.

Art.39. Para formas farmacêuticas orais de liberação retardada com revestimento gastro-resistente, deverá ser conduzido estudo em jejum ou com alimento, conforme descrição da bula.

Parágrafo único. Caso a bula permita as formas de administração em jejum ou com alimento, deverá ser conduzido um estudo em cada situação.

Art.40. Adicionalmente, estudos de dose múltipla podem ser necessários para as formulações de liberação prolongada com tendência a acumular ( $ASC_{0-t}$  após dose única  $< 90\%$   $ASC_{0-00}$ ).

§1º Se a  $ASC_{0-t}$  após administração em dose única da maior dose de ambos os medicamentos (teste e referência) cobrir menos que 90% da  $ASC_{0-00}$ , deverá ser conduzido um estudo em dose múltipla.

§2º A  $ASC_{0-t}$  a ser avaliada com relação à tendência de acúmulo é referente à ASC calculada no intervalo de dose (*tau*).

§3º O estudo em dose múltipla deve ser feito em jejum.

## Seção VI

### Medicamentos que contém vitaminas

Art.41. Medicamentos que contém vitaminas associadas a ingredientes 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 bioisentas.

Art.42. 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 VII**

### **Medicamentos transdérmicos**

Art.43. A quantidade de fármaco liberado por tempo dos medicamentos transdérmicos deve ser a mesma entre um medicamento genérico ou similar e o medicamento inovador.

Parágrafo único. A quantidade total de fármaco presente no adesivo teste pode diferir do medicamento referência.

Art.44. O estudo farmacocinético deve ser conduzido com aplicação dos adesivos em dose única e dose múltipla.

Parágrafo único. O estudo de dose múltipla é dispensado nos casos onde o estudo com dose única, conduzido com a maior dose do medicamento tenha demonstrado que a média  $AUC_{0-t}$  após a primeira dose cobre mais que 90% da  $ASC_{0-00}$  para ambos os medicamentos e, conseqüentemente, uma baixa extensão de acumulação é esperada.

Art.45. O tempo e a frequência de coletas devem ser suficientes para caracterizar adequadamente a absorção, distribuição e eliminação do fármaco.

Art.46. O desenho do estudo deve ser cruzado de dose única, randomizado, com dois tratamentos e dois períodos.

Art.47. O estudo deve ser realizado considerando as instruções relativas ao local e forma de aplicação definidos em bula.

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

Art.48. Para medicamentos que apresentem diferentes dosagens, o estudo farmacocinético poderá ser feito com a maior dosagem, bioisotando as demais, desde que:

I - A composição qualitativa dos adesivos seja a mesma entre as diferentes dosagens;

II - As doses sejam proporcionais à superfície de área do adesivo, podendo a menor dose ser considerada como uma área parcial da maior dosagem; e

III - As formulações apresentem perfis de liberação/dissolução semelhantes.

Parágrafo único. A utilização da menor dosagem pode ser justificada considerando a segurança dos participantes de pesquisa.

Art.49. Considerando que a condição da pele pode influenciar a absorção do fármaco em estudo e, conseqüentemente, afetar a eficácia e segurança do medicamento, os graus de irritação e sensibilização da pele devem ser avaliados, conforme anexo I desta Resolução.

Parágrafo único. O medicamento teste deve demonstrar um grau menor ou similar de irritação e sensibilização da pele em comparação com o medicamento referência.

Art.50. 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, conforme anexo II desta Resolução.

Parágrafo único. As amostras de todos os participantes de pesquisa devem ser quantificadas independente do grau de adesividade do medicamento em uso.

## **Seção VIII**

### **Estudos farmacodinâmicos**

Art.51. 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*.

§3º O estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos deve ser realizado conforme anexo III desta Resolução.

Art.52. 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 referência.

Art.53. 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.54. Os participantes de pesquisa deverão ser avaliados previamente, excluindo aqueles que não forem considerados capazes de demonstrar a resposta farmacodinâmica medida.

Art.55. 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.56. Para a adoção de medidas farmacodinâmicas é necessária a submissão de protocolo de estudo com justificativa científica 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 por esta Resolução.

## **CAPÍTULO V**

### **DA ETAPA BIOANALÍTICA DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA**

Art.57. O método bioanalítico empregado para quantificação do fármaco em matriz biológica deve ser descrito detalhadamente.

Parágrafo único. Quando aplicável, deve ser seguida a norma vigente que dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos, empregados em estudos para fins de registro e pós-registro de

medicamentos, ou suas posteriores atualizações.

Art.58. As amostras de todos os participantes de pesquisa que finalizaram a etapa clínica devem ser quantificadas.

§1º A não quantificação de algumas amostras poderá ser justificada dependendo do impacto no resultado do estudo.

§2º Em estudos truncados, a falta de mais de 10% de amostras coletadas na fase terminal do perfil farmacocinético, deverá levar à exclusão do participante de pesquisa, não devendo este ter suas amostras quantificadas.

Art.59. 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 protocolo do estudo.

Art.60. No caso de substâncias endógenas, a validação do método analítico deverá incluir a determinação dos níveis basais dessas substâncias.

Parágrafo único. Para cada participante de pesquisa deve ser determinada a concentração média basal do analito, após ao menos três determinações em momentos diferentes.

Art.61. Após a quantificação das amostras dos participantes de pesquisa, deverá ser observado se o limite de quantificação (LIQ) definido para o método é maior do que 5% do  $C_{max}$  médio observado no estudo para as amostras desconhecidas.

Parágrafo único. Caso o valor teórico de LIQ supere 5% do  $C_{max}$  médio experimental, deverá ser apresentada uma avaliação técnica quanto à adequação da faixa de linearidade do método para a quantificação das amostras em estudo.

Art.62. A utilização de métodos bioanalíticos aquirais é aceitável para a maioria dos estudos de bioequivalência. 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 bioequivalência apenas para o enantiômero ativo.

Art.63. Todos os desvios de protocolo devem ser relatados e justificados.

## CAPÍTULO VI

### DA ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

#### Seção I

##### Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos

Art.64. 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 trapezoides, 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 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 de concentração máxima ( $C_{max}$ ) do analito, obtido diretamente a partir dos dados experimentais, sem interpolação dos dados.

IV - Tempo para atingir  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ), obtido diretamente, sem interpolação dos dados.

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

Parágrafo único. A área sob a curva parcial, de 0 a um tempo pré-determinado, pode ser calculada quando aplicável, com justificativa técnica.

Art.65. Para estudos que empregam doses múltiplas deve-se comprovar que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração dos medicamentos teste e referência, devendo ser determinados os seguintes parâmetros:

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

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

III - Concentração média do fármaco no estado de equilíbrio ( $C^* = ASC_{0-t} / \tau$ ); e

IV - Grau de flutuação no estado de equilíbrio;

Art.66. Todas as determinações com valores menores do que o LIQ deverão ser consideradas iguais a zero para cálculos estatísticos.

Art.67. No caso de substâncias endógenas, a análise estatística deverá, a priori, verificar a significância dos níveis basais sob as variáveis respostas avaliadas (por exemplo  $C_{max}$  e  $ASC$ ).

§ 1º Se a covariável nível basal médio for notada como sendo significativa no modelo, o cálculo dos intervalos de confiança deverá levar em conta a estimativa do erro considerando a inclusão da covariável no modelo.

§ 2º Se a covariável não for significativa, a análise estatística deverá ser conduzida com os dados originais, sem correção dos níveis basais.

Art.68. Para estudos que empregam desenhos alternativos, deverão ser apresentados os modelos estatísticos e os parâmetros adequados à sua avaliação, por meio de submissão de protocolo de estudo.

Art.69. Devem ser utilizados programas estatísticos validados para análise dos dados.

Art.70. 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 dados de participantes do estudo da análise estatística.

Art.71. 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 referência;

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 deverá 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 referência, 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/ $ASC_{0-t}$  referência e  $C_{max}$  teste/ $C_{max}$  referência). A construção desse IC deve ser baseada no quadrado médio residual da ANOVA obtida conforme item III;

V - O parâmetro  $T_{max}$  deve ser analisado como diferença individual (= teste - referência), construindo-se IC de 90%, utilizando-se teste não paramétrico;

VI - Duas formulações serão consideradas bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas ( $ASC_{0-t}$  teste/ $ASC_{0-t}$  referência e  $C_{max}$  teste/ $C_{max}$  referência) forem maiores que 0,80 e menores que 1,25 (80,00% a 125,00%). Outros limites de IC de 90% para  $C_{max}$ , previamente estabelecidos no protocolo, poderão ser aceitos mediante justificativas científicas. Quando clinicamente relevante,  $T_{max}$  deverá também ser considerado.

Art.72. Caso um participante de pesquisa apresente interferente maior do que 5% do seu  $C_{max}$  na coleta pré-dose (tempo zero), o cálculo estatístico deve ser apresentado sem o participante em questão.

## Seção II

### Determinação do número de participantes de pesquisa

Art.73. O número de participantes de pesquisa deverá assegurar poder estatístico suficiente para a rejeição da hipótese nula de bioinequivalência, não sendo permitido um número inferior a 12 participantes.

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

Art.74. Para determinar o número de participantes de um estudo de BD/BE deve-se considerar:

I - O coeficiente de variação estimado 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 80-125%, para dados log transformados.

§1º O número de indivíduos a serem recrutados para o estudo deve ser estimado considerando-se os padrões que devem ser atendidos usando um método apropriado.

§2º Vários indivíduos extras devem ser recrutados, dosados adequadamente e suas amostras analisadas com base na taxa esperada de desistências e/ou exclusões.

§3º O número de participantes recrutados deve sempre ser justificado pelo tamanho da amostra fornecido no protocolo do estudo.

§4º 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, conforme disposto na Seção III para conduzir um estudo piloto.

§5º Indivíduos que exibem concentrações pré-dose superiores a 5% da  $C_{max}$  devem ser excluídos da análise estatística.

### Seção III

## **Estudos em dois estágios**

Art.75. Para estudos em dois estágios deve-se observar o seguinte:

I - É aceitável usar uma abordagem de dois estágios para demonstrar a bioequivalência baseada no desconhecimento da variabilidade do fármaco;

II - Um grupo inicial de sujeitos pode ser tratado e seus dados analisados;

III - Se o poder não for suficiente e a bioequivalência não tiver sido demonstrada, um grupo adicional pode ser recrutado e os resultados de ambos os grupos serão combinados em uma análise final;

IV - Esse segundo grupo deverá ter, no mínimo, 50% do grupo anterior;

V - O erro do tipo I deve ser preservado e ajustado, sendo que para demonstrar a bioequivalência o nível de confiança passa a ser de 94,12%;

VI - No protocolo, os critérios de parada devem ser claramente definidos antes do estudo e a análise da primeira etapa deve ser tratada como uma análise interina;

VII - Ao analisar os dados combinados dos dois estágios, a variável estágio deverá ser incluída no modelo ANOVA e verificada a sua influência.

## **Seção IV**

### **Ampliação do intervalo de C<sub>max</sub>**

Art.76. A ampliação de intervalo de confiança para C<sub>max</sub> 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 igual ou superior a 30%.

§2º A ampliação do intervalo de confiança para C<sub>max</sub> não é permitida para ingredientes farmacêuticos ativos de baixo índice terapêutico.

Art.77. 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.78. A extensão da ampliação deve ser definida com base na variabilidade intra-individual do medicamento referência, 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 referência para o parâmetro Cmax em escala logarítmica.

Parágrafo único. A tabela abaixo apresenta um exemplo de como diferentes CVs pode levar a diferentes 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

Art.79. A extensão máxima de ampliação aceita é 69,84 - 143,19%.

Art.80. A possibilidade de ampliação de intervalo baseada em alta variabilidade intra-individual não se aplica à ASC.

Art.81. A razão da média geométrica do medicamento referência deve situar-se dentro do intervalo de aceitação convencional de 80,00-125,00%.

## **Medicamentos de índice terapêutico estreito (MITE)**

Art.82. 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 da droga.

### **CAPÍTULO VII**

#### **DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS**

Art.83. Os protocolos de estudo a serem submetidos para avaliação prévia da Anvisa devem vir acompanhados de justificativa de submissão e modelo do termo de consentimento do participante de pesquisa.

Parágrafo único. Quando algum dos requisitos desta Resolução não for aplicável, os protocolos deverão ser acompanhados de racional técnico ou científico, bem como referências bibliográficas completas.

Art.84. Revogam-se:

I - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 41, de 28 de abril de 2000;

II – Resolução - RE nº 898, de 29 de maio de 2003;

III - Resolução - RE nº 1.170, de 19 de abril de 2006;

IV - Art. 8º da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010;

V - Nota técnica Nº 07/2015/CETER/GGMED/SUMED/ANVISA-MS;

VI – Nota Técnica Nº 05/2012/COBIO/GESEF/GGMED/ANVISA-MS

VII – Nota Técnica Nº 06/2012/COBIO/GESEF/GGMED/ANVISA-MS

Art.85. O inciso VI do art. 4º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 37/2011 passa a vigorar com a seguinte redação:

"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.86. OS medicamentos de aplicação tópica deverão apresentar os resultados dos estudos de BD/BE, seguindo o disposto no anexo III desta resolução, conforme tabela abaixo:

<b>Fármacos presentes na formulação</b>	<b>Data limite para apresentação do estudo de BD/BE</b>
Betametasona e Calcipotriol	1º/01/2022
Clobetasol, Desonida e Fludroxicortida	1º/07/2022
Dexametasona, Hidrocortisona e Mometasona	1º/01/2023
Outros fármacos	1º/07/2023

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

Art.87. Esta Resolução entra em vigor 365 ( trezentos e sessenta e cinco) dias após a data de sua publicação.

DIRETOR PRESIDENTE

### **ANEXO**

#### **Anexo I - Estudo clínico para avaliação de sensibilidade/irritabilidade de adesivos transdérmicos**

1. O desenho do estudo proposto é: estudo clínico, múltipla dose, três fases, prospectivo, randomizado, um grupo de tratamento com aplicação simultânea do medicamento teste e referência.
2. Os adesivos, teste e referência, devem ser aplicados na mesma região anatômica, de forma randomizada e em localizações contralaterais.
3. Os participantes de pesquisa devem passar por uma avaliação clínica dentro do prazo de 15 dias que antecede o início do estudo.
4. A avaliação clínica deve abranger um histórico médico, exame físico, eletrocardiograma, avaliações laboratoriais incluindo sorologia, hematologia e urinalises.
5. A escolha da região anatômica a ser utilizada deverá seguir as recomendações descritas em bula.
6. Os participantes de pesquisa devem ser divididos em dois grupos (Grupo 1 e Grupo 2), devendo ser avaliadas as respostas de irritação dérmica cumulativa e sensibilização de contato em ambos os grupos.
7. As reações dérmicas devem ser avaliadas por um observador treinado e de forma cega ao tratamento.
8. Critérios para descontinuação dos participantes de pesquisa devem estar previstos em protocolo, de forma a evitar uma reação dérmica excessiva.
9. Um adequado número de participantes de pesquisa deve ser recrutado de forma a avaliar no mínimo 200 participantes.
10. O estudo é dividido em três fases:

a- Fase de Indução/Cumulativa de irritação (avaliação da irritação dérmica):



Os adesivos (teste e referência) devem ser aplicados simultaneamente no mesmo participante, sendo utilizado sempre o mesmo sítio de aplicação, durante o período de 21 dias;

- Para os participantes de pesquisa do grupo 1, os adesivos devem ser trocados a cada 24 horas.
- Para os participantes de pesquisa do grupo 2, os adesivos devem ser trocados 3 vezes na semana. Os adesivos permanecerão fixos por 48 horas nos dias úteis e por 72 horas nos fins de semana, sendo utilizados um total de nove adesivos por participante de pesquisa.

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

Os locais de aplicação 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.

#### b- Fase de descanso:

Após a Fase de Indução/Cumulativa de irritação todos os participantes de pesquisa ficam duas semanas sem aplicação de nenhum adesivo.

#### c- Fase desafio (avaliação da sensibilização dérmica):

Os adesivos devem ser aplicados uma única vez, em um novo sítio, e mantidos por 48 horas.

Os locais de aplicação 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.

Tabela 1 – Escores de resposta dérmica

<b>Score</b>	<b>Resposta observada</b>
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
1	Aparência ligeiramente envidraçada
2	Aparência envidraçada
3	Aparência envidraçada com a presença de descamação e rachaduras
4	Aparência envidraçada com fissuras Filme de exsudato seroso e seco cobrindo toda a área do adesivo Pequena erosão petequial e/ou cascas

11- Para determinação do escore dérmico, no mínimo 25% da área de aplicação deve apresentar a resposta observada.

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

13- Uma reação é considerada excessiva quando o escore da resposta dérmica for maior que 3, ou o escore combinado maior que 4.

14- Os escores observados (dérmico e outros efeitos) para cada dia da fase de indução, devem ser apresentados conforme tabela 3.

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 (%) Referência							Outros efeitos (%) Referência					
	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4
2																								
3																								
4																								
5																								



15- Os escores observados (dérmico e outros efeitos) para cada dia da fase desafio, devem ser apresentados conforme tabela 4.

Tabela 4: Escores observados para o medicamento em estudo em cada dia da fase desafio:

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

16- Caso durante o estudo um adesivo se solte completamente, um novo adesivo deverá ser colocado dentro do prazo máximo de 24 horas.

17- Deverá 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 referência.

18- O tempo de ocorrência da irritação dérmica para o medicamento teste deve ser igual ou posterior ao do medicamento referência.

19- O adesivo teste deve demonstrar similaridade ou menor grau de irritação e sensibilização, em comparação com o produto referência.

20- Para qualquer reação de irritação/sensibilização observada, deve ser apresentado um racional que demonstre que o grau de sensibilização do produto teste é comparável ou inferior ao observado pelo produto referência.

21- Medicamentos que apresentem elevado grau de eventos adversos, inviabilizando o uso simultâneo de dois adesivos, deverá, se a formulação dos medicamentos teste e referência permitir, utilizar a metade do adesivo de cada medicamento.

22- Não será 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.

23- Nos casos onde a formulação do medicamento teste não permita que o adesivo seja cortado ao meio, poderá ser conduzido um estudo paralelo randomizado, de forma que os participantes de pesquisa recebam somente um dos medicamentos (teste ou referência).

24- Nos casos de formulações com diferentes concentrações do ativo, a dose a ser utilizada no estudo de irritação/sensibilidade irá depender do conhecimento prévio do uso do fármaco em humanos ou animais, e dos dados de segurança referentes ao fármaco em estudo.

25- 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.

26- Os escores de adesividade observados nos estudos de irritabilidade e sensibilidade devem ser apresentados seguindo o modelo da tabela 5, apresentada no anexo II.

### **Avaliação estatística dos testes de irritabilidade e sensibilidade**

27- Para avaliação dos dados de irritabilidade/sensibilidade, deverá ser enviada planilha Excel para cada fase do estudo (indução e desafio), sendo as linhas correspondentes às informações de um participante de pesquisa, e as colunas referentes às informações de um determinado tempo de coleta.

28- As variáveis consideradas primárias são:

- Escore médio de irritação dérmica (média dos escores das respostas dérmicas observadas);
- Escore total de irritação acumulada (soma dos escores observados de resposta dérmica).

29- As variáveis consideradas secundárias são:

- Número total de observações com escore combinado (resposta dérmica + outros efeitos) maior ou igual a 3;
- Número de adesivos que foram removidos devido a um grau inaceitável de irritação;
- Número de dias que levou até atingir um grau inaceitável de irritação;
- Proporção de participantes de pesquisa com grau significativo de irritação para cada produto.

### **Avaliação do teste de irritabilidade:**

30- A avaliação de irritabilidade deve ser realizada durante a fase de indução/cumulativa no grupo 1, com a avaliação da resposta dérmica e outros efeitos, 30 minutos após a remoção de cada adesivo.

31- A população da análise deve ser definida separadamente para cada parâmetro e deve ser definida por adesivo (teste ou referência) em vez de participante de pesquisa.

32- O método de dois testes t unilaterais deve ser usado para comparar os resultados de irritação entre os tratamentos.

33- Para cada variável primária, a análise estatística deve ser conduzida baseada em médias de mínimos quadrados de cada componente do produto teste e referência. O modelo estatístico utilizado para a análise deve ser: Participante de pesquisa + Tratamento.

34- Uma análise de variância (ANOVA), com efeitos fixos para participante de pesquisa, tratamento e local de aplicação, deve ser conduzida.

35- O intervalo de confiança de 90% para a média de mínimos quadrados do escore teste menos 1,25 vezes a média de mínimos quadrados do escore referência deve ser calculado.

36- Para demonstrar a não-inferioridade do produto teste em comparação com o produto referência, em relação aos resultados de irritação, o limite superior de 90% IC da média de mínimos quadrados do score de produto teste menos 1,25 vezes a média de mínimos quadrados do score do produto referência, deve ser menor ou igual a 0.

37- A análise descritiva para todos os resultados obtidos (variáveis primárias e secundárias) deve ser apresentada através de tabelas e gráficos.

### **Avaliação do teste de sensibilidade**

38- A avaliação de sensibilidade deve ser realizada durante a fase de indução/cumulativa no grupo 2 e a fase de desafio nos grupos 1 e 2, com a avaliação da resposta dérmica e outros efeitos no momento da remoção de cada adesivo.

39- A avaliação da sensibilidade de contato consiste em tabulações dos escores de resposta dérmica  $\geq 2$  durante a fase de desafio. Também serão tabulados os escores resposta dérmica  $\geq 3$  ou qualquer escore combinado (resposta dérmica + outros efeitos)  $\geq 4$ .

40- A avaliação da sensibilidade será realizada por meio de análises descritivas e nenhuma análise estatística de teste de hipóteses precisa ser realizada nestes dados.

41- As variáveis a serem usadas para o cálculo do tamanho da amostra serão EMID (Escore médio de irritação dérmica e ETIA (Escore total de irritação acumulada – soma dos escores observados de resposta dérmica).

$\mu_1$ : média de EMID ou ETIA do medicamento teste;

$\mu_2$ : média de EMID ou ETIA do medicamento referência (controle);

$\varepsilon = \mu_1 - 1,25*\mu_2$ ;

$\sigma$ : desvio padrão da diferença entre os dois produtos.

As hipóteses a serem testadas são:

$H_0: |\varepsilon| \geq 0$  vs.  $H_a: |\varepsilon| < 0$ ,

em que  $\delta = 1,25$  (recomendação do Guia FDA e do Guia EMA).

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

## **Anexo II - Estudo clínico para avaliação da adesividade de adesivos transdérmicos**

1. O desenho do estudo e a forma de aplicação dos adesivos deve seguir o disposto para a condução dos estudos farmacocinéticos com adesivos.
2. A avaliação da adesividade deve ser realizada durante o período de uso do produto proposto em bula, podendo ser realizada de forma independente ao estudo farmacocinético.
3. Quando conduzido de forma independente, o estudo de adesividade poderá ser realizado em um único período, desde que a dose a ser administrada seja segura.
4. Ainda que comprovada a adesividade em estudo independente, a adesividade deverá obrigatoriamente ser avaliada durante a condução do estudo farmacocinético.
5. Para adesivos de diferentes dosagens, o adesivo de maior tamanho deverá ser avaliado, com exceção dos casos onde o fármaco apresente elevado grau de eventos adversos.
6. A forma de medição do grau de adesividade deverá estar definida em protocolo podendo ser adotada uma avaliação visual por observador treinado ou o uso de modelos matriciais.
7. O grau de adesividade deve ser avaliado em diferentes tempos para os dois medicamentos, devendo estes ser distribuídos de maneira uniforme, considerando o mesmo intervalo entre as coletas. Para um adesivo de uso por 12 horas as avaliações devem ser realizadas a cada hora; quando o uso for de 24 horas, o grau de adesividade deve ser avaliado a cada 4 horas; adesivos de uso por 72 horas deverão ser avaliados a cada 12 horas e quando o uso for de sete dias as avaliações deverão ser realizadas a cada 24 horas.
8. A performance dos adesivos deve ser comprovada por meio de fotografias de cada ponto avaliado.
9. 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.
10. As variáveis secundárias são:
  - O percentual de adesão em todos os tempos avaliados.
  - A proporção de indivíduos que atingiram mais do que 90% de adesão em cada tempo avaliado.
  - A proporção de indivíduos com um grau significativo de descolamento (mais da metade do adesivo descolado) para cada um dos produtos em todos os tempos avaliados.
  - O número de adesivos que estão completamente descolados em cada tempo avaliado.
11. Os dados devem ser apresentados em tabelas e gráficos.
12. Além da tabela incluindo os valores individuais de porcentagem de adesão versus tempo, com a respectiva estatística descritiva, deverão ser atribuídos scores de adesividade conforme a tabela 5 para a apresentação descritiva dos resultados do estudo.

Tabela 5 – Scores de adesividade

<b>Score</b>	<b>Resposta observada</b>
0	Adesividade menor que 70% da área do adesivo
1	Adesividade entre 70% a 75% da área do adesivo
2	Adesividade entre 75% a 80% da área do adesivo
3	Adesividade entre 80% a 85% da área do adesivo
4	Adesividade entre 85% a 90% da área do adesivo
5	Adesividade entre 90% a 95% da área do adesivo
6	Adesividade maior que 95% da área do adesivo

13- Os resultados devem ser apresentados em tabela de forma a demonstrar o número de adesivos que recebem um determinado score em cada tempo de avaliação, conforme tabela 6.

Tabela 6- Scores de adesividade observados para os medicamentos em estudo

<b>Tempo</b>	<b>Score teste (%)</b>							<b>Score referência (%)</b>						
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>0h</b>														
<b>6h</b>														
<b>12h</b>														
<b>24h</b>														



<b>Total</b>														
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

14- Para adesivos que descolam completamente durante a condução do estudo o score zero deve ser atribuído para todos os tempos de observação.

15- O adesivo teste deve demonstrar similaridade ou melhor adesividade na pele, em comparação com o produto referência.

16- Deve ser apresentada uma análise crítica e estatística dos dados.

17- Para avaliação dos dados de adesividade, deverá 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.

18- Poderá ser realizado um estudo paralelo para os medicamentos que apresentam elevado grau de eventos adversos.

### **Avaliação estatística para estudos paralelos**

19- Deverão ser adotados os seguintes critérios de avaliação da variável primária:

a- Se o produto de referência tem alta adesão ( $\geq 90\%$ ), 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%.

b- Se o produto de referência tem baixa adesão ( $< 90\%$ ), pode ser possível estabelecer não-inferioridade do produto teste ao produto referência. Neste caso, o limite inferior do intervalo de confiança de 90% para a diferença de adesividade (teste - referência), utilizando a percentagem de adesão como variável contínua, não deve ser inferior a - 10%.

20- A análise descritiva para todos os resultados obtidos (variáveis primárias e secundárias) deverá ser apresentada através das tabelas e gráficos. As comparações entre T e R para as variáveis secundárias devem ser feitas descritivamente.

21- A análise de variância, considerando os efeitos de sequência, período, tratamento e voluntário dentro da sequência, deve ser empregada para construção do intervalo de confiança no caso de desenho cruzado 2x2.

### **Cálculo do tamanho da amostra (cruzado 2x2 ou paralelo)**

22- Sejam:

- $\mu_1$ : média de porcentagem de adesão do medicamento teste;
- $\mu_2$ : média de porcentagem de adesão do medicamento comparador (controle);
- $\epsilon = \mu_1 - \mu_2$ , a verdadeira diferença entre teste e referência;

23- 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.

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

24- Se o produto de referência tem alta adesão ( $\geq 90\%$ ), o teste deverá ser feito somente para o produto teste. As hipóteses a serem testadas são:

$H_0: \mu_1 \leq \delta$  vs.  $H_a: \mu_1 > \delta$ ,

em que  $\delta = 90\%$ .

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

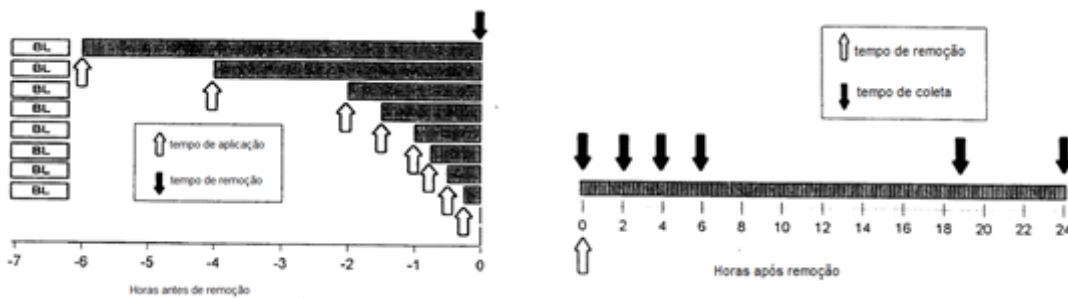
### **Anexo III - Estudo farmacodinâmico para corticoides tópicos**

1. O estudo farmacodinâmico proposto para avaliação da bioequivalência de corticoides tópicos é o ensaio de vasoconstrição, também conhecido como ensaio de branqueamento da pele.
2. O ensaio de vasoconstrição é baseado na capacidade dos corticoides em induzir uma resposta de branqueamento da pele, resposta associada com a indução da vasoconstrição da microvasculatura da pele pelo fármaco e que está associada com a quantidade de fármaco que penetra na pele, o que o torna uma possível ferramenta para comparar duas formulações potencialmente equivalentes.
3. O ensaio envolve a aplicação da formulação contendo um corticoide na pele de participantes de pesquisa saudáveis e avaliação do grau de branqueamento da pele, após um período de remoção do produto.
4. A avaliação do grau de branqueamento da pele deve ser feita instrumentalmente utilizando um colorímetro.
5. Considerando que o tempo para se obter uma resposta após a aplicação do produto pode variar conforme o fármaco e as condições do estudo, a metodologia envolve a condução de um estudo piloto, realizado apenas com o medicamento referência, para determinar o tempo de exposição apropriado da formulação na pele, seguido pelo estudo de bioequivalência replicado, comparando os produtos teste e referência.
6. A validação da precisão da metodologia deve ser realizada com quatro a seis participantes de pesquisa, sendo selecionados quatro sítios localizados em cada antebraço, e sem aplicação de nenhuma formulação deverão ser feitas quatro leituras em cada sítio dentro do período de uma hora.

#### **Estudo Piloto**

7. O estudo piloto tem como objetivo determinar o tempo apropriado de exposição do ativo na pele, o qual será adotado no estudo comparativo.
8. Diferentes tempos de exposição devem ser testados de forma a assegurar que o estudo comparativo seja realizado na porção linear da curva dose-resposta. A dose aqui considerada é o tempo de exposição do fármaco na pele.
9. O estudo deve ser do tipo monocêntrico, randomizado, aberto, prospectivo, um tratamento, um período, utilizando apenas o medicamento referência.
10. Deverão ser selecionados participantes de pesquisa saudáveis, que apresentem uma adequada vasoconstrição com a aplicação de corticosteroides.
11. Devem ser selecionados 6 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.
12. Os sítios devem obedecer a distância de, no mínimo, 2,5 cm centro a centro e dois sítios devem funcionar como branco.
13. Os sítios deverão se encontrar a uma distância mínima de 3 a 4 cm do pulso e do cotovelo do participante de pesquisa.
14. Devem ser avaliados um total de oito tempos de exposição, que serão escolhidos no estudo piloto conforme o corticoide em estudo.
15. Os oito diferentes tempos de exposição devem ser distribuídos de forma aleatória nos dois braços dos participantes de pesquisa, sendo 4 em cada braço. Devendo haver, além disso, mais dois brancos por braço, totalizando 6 sítios por braço.
16. Após decorrido o tempo de exposição adotado em cada sítio, a formulação deverá ser retirada, antes de se medir a resposta farmacodinâmica.

17. 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).
18. Os tempos de avaliação (-0,5, 0, 2, 4, 6, 19 e 24 horas) são considerados tempos de coleta.
19. 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.
20. 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.
21. A leitura de cada ponto, incluindo os sítios brancos, deve ser feita quatro vezes, utilizando a média das leituras na análise dos dados.
22. Método de aplicação e remoção: aplicação escalonada com remoção sincronizada, na qual o medicamento é aplicado na pele em momentos diferentes e removido ao mesmo tempo, conforme a ilustração a seguir:



### Análise de dados e modelagem PKD

- 23- Os dados brutos obtidos pelo colorímetro de cada um dos oito sítios devem ser ajustados da seguinte forma:
  - a- Ajuste da linha de base: a média das quatro leituras realizadas para cada tempo de coleta em cada um dos sítios, incluindo sítios branco, deve ser subtraída da linha de base (leitura 0,5 horas antes da aplicação do produto).
  - b- Correção com sítio branco: os dados ajustados dos sítios expostos ao fármaco devem ser subtraídos das médias dos dois sítios brancos ajustados, considerando os brancos localizados no mesmo braço e os tempos de coleta correspondentes.
- 24- A área sob a curva do efeito ( $ASCE_{0-t}$ ) deve ser calculada utilizando a regra dos trapezoides, para cada sítio de aplicação.
- 25- A curva dose resposta deve ser construída considerando todos os pontos, de todos os indivíduos, de forma simultânea.
- 26- Os valores de  $ED_{50}$  e  $E_{max}$  podem ser obtidos utilizando um modelo de efeito misto não linear considerando os dados individuais de todos os participantes.
- 27- Devem ser determinados os valores de  $ED_{50}$ ,  $D1$  ( $0,5 * ED_{50}$ ) e  $D2$  ( $2 * ED_{50}$ ) que serão utilizados no estudo comparativo.
- 28- No relatório estatístico devem ser apresentadas as seguintes informações:
  - Tabelas com dados individuais das leituras do colorímetro obtidas em cada tempo de coleta, por tempo de exposição.

- Tabelas com valores corrigidos pela linha base e sítio branco.
- Tabela com o valor de ASCE obtido para cada voluntário em cada tempo de exposição avaliado.
- Os parâmetros primários  $E_{max}$  e  $ED_{50}$  deverão também ser tabulados e sumarizados através de estatísticas descritivas (Média, DP, etc...);
- Gráficos individuais do grau de branqueamento *versus* os tempos de coleta para cada tempo de exposição.

29- Os parâmetros farmacocinéticos a serem determinados no estudo piloto são:

- Parâmetros Primário:  $ED_{50}$  - Tempo necessário para que o grau de branqueamento atinja metade do efeito máximo predito (50%) em um modelo farmacodinâmico de  $E_{max}$ ;
- Parâmetro Secundário:  $E_{max}$  - Efeito máximo de branqueamento avaliado a partir dos dados de ASCE de cada indivíduo e sítio.

### **Estudo comparativo**

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

31- Além do  $ED_{50}$ , devem ser utilizados outros dois tempos de exposição: D1 que deve ser 0,5 vezes a  $ED_{50}$  e D2 aproximadamente 2 vezes  $ED_{50}$ .

32- A aplicação dos medicamentos deve ser feita de forma randomizada e incluir os seguintes sítios:

1. Teste: Produto teste no tempo de exposição correspondente a  $ED_{50}$  (dois sítios por braço)
2. Referência: Produto referência no tempo de exposição correspondente a  $ED_{50}$  (dois sítios por braço)
3. D1: produto referência no tempo de exposição referente a D1 (um sítio por braço)
4. D2: produto referência no tempo de exposição referente a D2 (um sítio por braço)
5. Branco (dois sítios por braço)

33- Os oito sítios de cada braço devem ser randomizados e complementares (D1-D2, D2-D1, R-T, T-R, Branco–Branco) conforme exemplo abaixo:

<b>Braço direito</b>	<b>Braço esquerdo</b>
D1	D2
Teste	Referência
Branco	Branco
Referência	Teste

Branco	Branco
Teste	Referência
D2	D1
Referência	Teste

34- 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, conforme item 22.

35- Os dados devem ser ajustados com o valor da linha de base e do sítio branco, sendo a ASCE calculada para cada sítio, conforme a descrição nos itens 23 e 24.

36- Apenas os dados dos voluntários considerados detectores podem ser incluídos na análise estatística. Os voluntários detectores são aqueles que possuem os valores de ASCE negativos para D1 e D2 e que atendam o critério abaixo:

$$\text{ASCE em D2} / \text{ASCE em D1} \geq 1,25,$$

ASCE em D2 = 0,5 (ASCE D2 braço esquerdo + ASCE D2 braço direito) e ASCE em D1 = 0,5 (ASCE D1 braço esquerdo + ASCE D1 braço direito).

37- Apenas os voluntários com dados completos, valores duplicados de D1 e D2, quadruplicados de teste, referência e branco, devem ser incluídos.

38- A avaliação da bioequivalência deve ser realizada baseada no parâmetro ASCE em ED<sub>50</sub>.

### **Análise estatística**

39- Deverão ser utilizados os dados de ASCE não transformados em ED<sub>50</sub> do Teste e do Referência, calculados conforme os itens 23 e 24. Apenas os dados dos voluntários detectores serão incluídos na análise estatística.

40- Deverá ser empregado o método Locke\* para construir um intervalo de confiança exato para dados não transformados.

41- Um intervalo de confiança (IC) de 90% deve ser construído para a razão das médias de ASCE teste e de ASCE referência, usando o método Locke.

42- Para cada voluntário, ASCE teste será a média das quatro replicatas de ASCE teste e ASCE referência será a média das quatro replicatas de ASCE referência.

43- O critério para bioequivalência média escalonada deve ser adotado como o critério de decisão de bioequivalência.

44- No relatório estatístico devem ser apresentadas as seguintes informações:

- Tabelas com dados individuais de leituras do colorímetro de cada ponto de coleta por tempo de exposição (dados brutos e ajustados) e área sob a curva.
- Gráficos individuais do grau de branqueamento *versus* os tempos de coleta para cada formulação.

*\* O método Locke de intervalo de confiança exato para dados não transformados pode ser consultado no artigo Locke CS. An exact confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means. J Pharmacokinet Biopharm 1984; 12:649-55.*