

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**Avaliação Não Clínica para Produtos
Farmacêuticos Anticancerígenos
(internalização do Guia ICH S9)**

VIGENTE A PARTIR DE 05/09/2019

Início do período de contribuições: 06/09/2019

Fim do período de contribuições: 04/12/2019



Avaliação Não Clínica para Produtos Farmacêuticos Anticancerígenos (internalização do Guia ICH S9)

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/52139?newtest=Y&lang=pt-BR>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
1.1. Objetivos do Guia	4
1.2. Contexto	4
1.3. Escopo	5
1.4. Princípios Gerais	5
2. ESTUDOS QUE APOIAM A AVALIAÇÃO NÃO CLÍNICA.....	6
2.1. Farmacologia	6
2.2. Farmacologia de Segurança	6
2.3. Farmacocinética	7
2.4. Toxicologia Geral	7
2.5. Toxicologia da Reprodução	7
2.6. Genotoxicidade	8
2.7. Carcinogenicidade	8
2.8. Imunotoxicidade.....	8
2.9. Teste de fosessegurança	9
3. DADOS NÃO-CLÍNICOS PARA APOIAR O DESENHO DO ESTUDO CLÍNICO E O REGISTRO	9
3.1. Dose de Início para a Primeira Administração em Seres Humanos	9
3.2. Escalonamento de Dose e a Dose Mais Elevada em um Ensaio Clínico	9
3.3. Duração e Cronograma de Estudos de Toxicologia para Oferecer Suporte a Ensaios Clínicos Iniciais	9
3.4. Duração dos Estudos de Toxicologia para Apoio À Continuação do Desenvolvimento Clínico e Registro	10
3.5. Combinação de Produtos Farmacêuticos.....	10
3.6. Estudos Não-Clínicos para Apoiar os Ensaios em Pacientes Pediátricos	11
4. OUTRAS CONSIDERAÇÕES.....	11
4.1. Produtos Conjugados	11
4.2. Produtos Lipossomais.....	11
4.3. Avaliação de Metabólitos de Drogas.....	11
4.4. Avaliação de Impurezas.....	11
5. NOTAS	14



1. INTRODUÇÃO

1.1. Objetivos do Guia

O objetivo deste guia é fornecer informações para auxiliar no delineamento de um programa adequado de estudos não clínicos para o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos. O guia fornece recomendações para avaliações não clínicas a fim de apoiar o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos em ensaios clínicos para o tratamento de pacientes com doença avançada e poucas opções terapêuticas.

Este guia representa a internalização do [Guia ICH S9 – Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals](#), que visa a facilitar e acelerar o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos e proteger os pacientes dos efeitos adversos desnecessários, evitando o uso desnecessário de animais, em conformidade com os princípios da 3R (reduzir/refinar/substituir), e outros recursos.

Conforme o caso, os princípios descritos em outros guias do ICH devem ser considerados no desenvolvimento de fármacos anticancerígenos. Situações específicas nas quais as recomendações para o teste não clínico desviam das outras orientações são descritas neste documento.

Para auxiliar na compreensão e aplicação deste Guia uma versão em português do documento *S9 Questions and Answers: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals* foi disponibilizada na [página do Guia no Portal da Anvisa](#).

1.2. Contexto

Considerando que tumores malignos são fatais, a taxa de mortalidade por esse tipo de doença é alta e as terapias existentes têm eficácia limitada, é aconselhável fornecer novos fármacos anticancerígenos eficazes para os pacientes e de forma mais eficiente.

Não há objetivos e recomendações internacionalmente aceitos para o desenho e desenvolvimento de estudos não clínicos que apoiem o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos em ensaios clínicos para o tratamento de pacientes com doença avançada e poucas opções terapêuticas. Avaliações não clínicas são realizadas para:

- 1) identificar as propriedades farmacológicas de um produto farmacêutico;
- 2) estabelecer um nível de dose inicial segura para a primeira exposição humana; e
- 3) entender o perfil toxicológico de um produto farmacêutico (por exemplo, a identificação de órgãos-alvo e as relações de exposição-resposta e reversibilidade).

No desenvolvimento de drogas anticancerígenas, estudos clínicos envolvem com frequência pacientes com câncer cujo estado de doença é progressivo e fatal. Além disso, os níveis de dose



nestes estudos clínicos muitas vezes estão perto ou mesmo chegam a níveis de dose de efeito adverso. Por estas razões, o tipo, tempo e flexibilidade utilizados no desenho de estudos não clínicos de fármacos anticancerígenos podem diferir daqueles elementos em estudos não clínicos para outros produtos farmacêuticos.

1.3. Escopo

Este guia fornece informações para fármacos que são destinados ao tratamento de câncer em pacientes com malignidades graves e fatais. Para efeito do presente guia, esta população de pacientes é referida como pacientes com câncer avançado. Este guia se aplica tanto a fármacos derivados de pequena molécula ou biotecnologia (biofármacos), independentemente da via de administração. Este guia descreve o tipo e o tempo de estudos não clínicos em relação ao desenvolvimento de fármacos anticancerígenos em pacientes com câncer avançado e faz referência a outras orientações, conforme apropriado. O guia descreve as considerações mínimas para ensaios clínicos iniciais em pacientes com câncer avançado, cuja doença é refratária ou resistente à terapia disponível, ou casos nos quais se considera que a terapia atual não está provendo melhora ao quadro do paciente. Os dados não clínicos para apoiar a Fase I e os dados clínicos da Fase I normalmente seriam o suficiente para prosseguir para a Fase II e para a terapia de primeira ou segunda linha em pacientes com câncer avançado. O guia também descreve mais dados não clínicos a serem coletados durante o desenvolvimento clínico continuado em pacientes com câncer avançado. Quando um fármaco anticancerígeno é investigado mais profundamente em populações de pacientes com câncer com expectativa de sobrevivência longa (por exemplo, aqueles que fazem uso de fármacos de forma crônica para reduzir o risco de recorrência do câncer), as recomendações e periodização de estudos não clínicos adicionais dependem dos dados clínicos e não clínicos disponíveis e da natureza das toxicidades observadas.

Este guia não se aplica a produtos farmacêuticos destinados à prevenção do câncer, tratamento dos sintomas ou efeitos colaterais da quimioterapia, estudos em voluntários saudáveis, vacinas ou terapia celular ou genética. Se voluntários saudáveis são incluídos em ensaios clínicos, o guia [ICH M3](#) deve ser seguido. Os medicamentos radiofarmacêuticos não são abrangidos no presente guia, mas alguns dos princípios podem ser adaptados.

1.4. Princípios Gerais

O desenvolvimento de cada fármaco novo requer estudos projetados para caracterizar suas propriedades farmacológicas e toxicológicas de acordo com seu uso pretendido em seres humanos. A modificação de protocolos de teste não clínicos "padrão" geralmente é necessária para tratar de características novas associadas com o fármaco ou com a maneira como este deve ser usado em humanos.



O processo de fabricação pode mudar durante o curso do desenvolvimento. No entanto, a substância farmacêutica ativa utilizada nos estudos não clínicos deve ser bem caracterizada e representar adequadamente a substância ativa usada em ensaios clínicos.

Em geral, estudos de segurança não clínicos que são usados para apoiar o desenvolvimento de um produto farmacêutico devem ser conduzidos em conformidade com Boas Práticas de Laboratório.

2. ESTUDOS QUE APOIAM A AVALIAÇÃO NÃO CLÍNICA

2.1. Farmacologia

Antes dos estudos da Fase I, a caracterização preliminar do(s) mecanismo(s) de ação, das características posológicas e da atividade antitumoral do produto farmacêutico deve ter sido efetuada. Modelos adequados devem ser selecionados com base no alvo e no mecanismo de ação, mas o fármaco não precisa ser estudado usando os mesmos tipos de tumor destinados à avaliação clínica.

Estes estudos podem:

- fornecer prova de conceito não-clínica;
- guiar posologias e esquemas de escalonamento de dosagens;
- fornecer informações para a seleção de espécies de teste;
- auxiliar na seleção da dose inicial e de biomarcadores experimentais, quando apropriado; e
- se for o caso, justificar combinações farmacêuticas.

Compreender as propriedades farmacodinâmicas secundárias de um farmacêutico pode contribuir para a avaliação de segurança para os seres humanos, e essas propriedades podem ser investigadas conforme apropriado.

2.2. Farmacologia de Segurança

Uma avaliação do efeito do fármaco nas funções dos órgãos vitais (incluindo os sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso central) deve estar disponível antes do início dos estudos clínicos; tais parâmetros poderiam ser incluídos em estudos gerais de toxicologia. Observações clínicas detalhadas após a dosagem e medições eletrocardiográficas apropriadas em não-roedores são geralmente consideradas suficientes. A realização de estudos independentes de farmacologia de segurança para apoiar os estudos em pacientes com câncer avançado não é necessária. Em casos onde foram identificadas preocupações específicas que poderiam colocar pacientes em riscos adicionais significativos em ensaios clínicos, estudos de farmacologia de segurança apropriados descritos em [ICH S7A](#) e/ou [S7B](#) devem ser considerados. Na ausência de



um risco específico, tais estudos não serão necessários para apoiar estudos clínicos ou para o registro.

2.3. Farmacocinética

A avaliação dos parâmetros farmacocinéticos limitados (por exemplo, níveis de pico de plasma/soro, área sob a curva (ASC) e meia-vida) nas espécies animais utilizadas para estudos não-clínicos pode facilitar a seleção da dose, posologia e escalonamento durante os estudos da Fase I. Mais informações sobre a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos em animais normalmente devem ser geradas em paralelo com o desenvolvimento clínico.

2.4. Toxicologia Geral

O objetivo principal dos ensaios clínicos da Fase I em pacientes com câncer avançado é avaliar a segurança do produto farmacêutico. As avaliações da Fase I podem incluir a dosagem até a dose máxima tolerada (DMT) e toxicidade dose-limitante (TDL). Estudos toxicológicos para determinar um nível de efeitos adversos não observado (NOAEL) ou nenhum nível de efeito (NOEL) não são considerados essenciais para apoiar o uso clínico de um fármaco anticancerígeno. Como a toxicidade do fármaco pode ser fortemente influenciada pelos seus horários de administração, uma aproximação de sua posologia clínica deve ser avaliada em estudos de toxicologia. Isso é discutido posteriormente nas Seções 3.3 e 3.4.

A avaliação do potencial para se recuperar da toxicidade deve ser fornecida para entender se os efeitos adversos graves são reversíveis ou não. Um estudo que inclua um período de não-dosagem terminal é necessário se houver toxicidade severa em exposição clínica aproximada e se a recuperação não puder ser prevista pela avaliação científica. Esta avaliação científica pode incluir a extensão e gravidade da lesão patológica e a capacidade regenerativa do sistema de órgãos mostrando o efeito. Se um estudo de recuperação for necessário, ele deve estar disponível para apoiar o desenvolvimento clínico. A demonstração da recuperação completa não é considerada essencial.

Para pequenas moléculas, geralmente os testes de toxicologia geral incluem roedores e não-roedores. Em certas circunstâncias, determinadas caso a caso, abordagens alternativas podem ser apropriadas (por exemplo, para genotóxicos visando à rápida divisão de células, um estudo de toxicidade de doses repetidas em uma espécie de roedor pode ser considerado suficiente, desde que o roedor seja de uma espécie relevante). Para biofármacos, consulte o [ICH S6](#) para o número de espécies a ser estudado.

A avaliação toxicocinética deve ser realizada conforme apropriado.

2.5. Toxicologia da Reprodução

Uma avaliação de toxicologia embriofetal é realizada para comunicar o risco potencial para o embrião ou feto em desenvolvimento para as pacientes que estão ou podem ficar grávidas. Estudos de toxicidade embriofetais de fármacos anticancerígenos devem estar disponíveis quando é apresentado o pedido de registro, mas estes estudos não são considerados essenciais para apoiar os ensaios clínicos destinados ao tratamento de pacientes com câncer avançado. Estes estudos também não são considerados essenciais para registro de produtos farmacêuticos



que são genotóxicos e têm como alvo a divisão rápida das células (por exemplo, células crípticas, medula óssea) em estudos de toxicidade geral ou pertencem a uma classe que tem sido bem documentada como causadora de toxicidade no desenvolvimento.

Para pequenas moléculas, estudos de toxicologia embriofetal normalmente são realizados em duas espécies conforme descrito em [ICH S5\(R2\)](#). Nos casos em que um estudo de desenvolvimento de toxicidade embriofetal seja positivo para letalidade ou teratogenicidade embriofetal, um estudo de confirmação em uma segunda espécie geralmente não se justifica.

Para biofármacos, uma avaliação em uma espécie farmacologicamente relevante geralmente é suficiente. Esta avaliação pode ser feita através da avaliação da toxicidade durante o período de organogênese ou de desenhos de estudos conforme descrito por [ICH S6](#). Abordagens alternativas podem ser consideradas adequadas se forem cientificamente justificadas. As abordagens alternativas podem incluir uma avaliação da literatura, avaliação de transferência placentária, os efeitos diretos ou indiretos do biofármaco ou outros fatores.

Um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce não é necessário como suporte a ensaios clínicos ou para registro de produtos farmacêuticos destinados ao tratamento de pacientes com câncer avançado. A informação disponível a partir de estudos de toxicologia geral sobre o efeito do fármaco em órgãos reprodutivos deve ser usada como base para a avaliação do comprometimento da fertilidade.

Um estudo toxicológico pré-natal e pós-parto geralmente não necessário como suporte a ensaios clínicos ou para registro de produtos farmacêuticos destinados ao tratamento de pacientes com câncer avançado.

2.6. Genotoxicidade

Estudos de genotoxicidade não são considerados essenciais para apoiar ensaios clínicos para a terapêutica destinada ao tratamento de pacientes com câncer avançado. Estudos de genotoxicidade devem ser realizados para apoiar o registro (ver [ICH S2](#)). Os princípios delineados no [ICH S6](#) devem ser seguidos para biofármacos. Se os ensaios *in vitro* são positivos, um ensaio *in vivo* pode não necessário.

2.7. Carcinogenicidade

A adequabilidade de uma avaliação de carcinogenicidade para fármacos anticancerígenos é descrita em [ICH S1A](#). Estudos de carcinogenicidade não são considerados essenciais para apoiar ensaios clínicos para a terapêutica destinada ao tratamento de pacientes com câncer avançado.

2.8. Imunotoxicidade

Para a maioria dos fármacos anticancerígenos, os componentes do desenho de estudos de toxicologia geral são considerados suficientes para avaliar o potencial imunotóxico e apoiar o registro. Para fármacos imunomoduladores, desfechos adicionais (tais como imunofenotipagem por citometria de fluxo) podem ser incluídos no desenho de estudo.



2.9. Teste de fotosssegurança

Uma primeira avaliação do potencial fototóxico deverá ser realizada antes da Fase I com base nas propriedades fotoquímicas da droga e em informações sobre outros membros dessa classe. Se a avaliação destes dados indicar um risco potencial, devem ser tomadas medidas de proteção apropriadas durante os ensaios de ambulatório. Se o risco de fotosssegurança não pode ser adequadamente avaliado com base em dados não clínicos ou experiência clínica, uma avaliação de fotosssegurança coerente com os princípios descritos na [ICH M3](#) deverá ser fornecida antes do registro.

3. DADOS NÃO-CLÍNICOS PARA APOIAR O DESENHO DO ESTUDO CLÍNICO E O REGISTRO

3.1. Dose de Início para a Primeira Administração em Seres Humanos

O objetivo de selecionar a dose inicial é identificar uma dose que deverá ter efeitos farmacológicos e seja razoavelmente segura para uso. A dose inicial deve ser justificada cientificamente usando todos os dados não-clínicos disponíveis (por exemplo, farmacocinética, farmacodinâmica, toxicidade) e sua seleção feita com base em várias abordagens (ver Nota 2). Para a maioria das pequenas moléculas sistemicamente administradas, o escalonamento interespecies das doses animais para uma dosagem humana equivalente geralmente se baseia na normalização para a área de superfície corporal. Para pequenas moléculas e biofarmacêuticos, o escalonamento interespecies com base no peso corporal, ASC ou outros parâmetros de exposição podem ser apropriados.

Para biofármacos com propriedades imunes agonísticas, a seleção da dose inicial usando um nível minimamente esperado de efeito biológico (MABEL) deve ser considerada.

3.2. Escalonamento de Dose e a Dose Mais Elevada em um Ensaio Clínico

Em geral, a dose ou exposição mais alta testada nos estudos não clínicos não limita o escalonamento de dose ou dose mais elevada investigada em um ensaio clínico em pacientes com câncer. Quando uma curva acentuada de dose-resposta ou exposição-resposta para toxicidade grave é observada em estudos toxicológicos não-clínicos, ou quando nenhum marcador anterior de toxicidade grave está disponível, devem ser considerados incrementos de dose menores do que os usuais (incrementos fracionários em vez de dose dupla).

3.3. Duração e Cronograma de Estudos de Toxicologia para Oferecer Suporte a Ensaios Clínicos Iniciais

Nos ensaios clínicos de Fase I, o tratamento pode continuar de acordo com a resposta do paciente e, nesse caso, um novo estudo de toxicologia não é exigido para apoiar o tratamento continuado além da duração dos estudos de toxicologia concluídos.

O desenho de estudos não clínicos deve ser escolhido adequadamente para acomodar diferentes esquemas de dosagem que podem ser utilizadas em ensaios clínicos iniciais. Não se



espera que o esquema clínico exato sempre será seguida no estudo toxicológico, mas as informações provenientes dos estudos de toxicidade devem ser suficientes para apoiar a dose clínica e a posologia e identificar a potencial toxicidade. Por exemplo, um fator que pode ser considerado é a meia-vida na espécie testada e a meia-vida projetada (ou conhecida) em seres humanos. Outros fatores podem incluir a avaliação da exposição, perfil de toxicidade, saturação dos receptores etc. A Tabela 1 fornece exemplos de esquemas de tratamento não-clínicos que são comumente usadas no desenvolvimento de fármacos anticancerígenos e podem ser usadas para pequenas moléculas ou biofármacos. Em casos nos quais as informações disponíveis de toxicologia não apoiam uma mudança na posologia clínica, um estudo de toxicologia adicional em uma única espécie normalmente é suficiente.

3.4. Duração dos Estudos de Toxicologia para Apoio À Continuação do Desenvolvimento Clínico e Registro

Os dados não clínicos para apoiar a Fase I e os dados clínicos da Fase I normalmente seriam o suficiente para prosseguir para a Fase II e para a terapia de primeira ou segunda linha em pacientes com câncer avançado. Para apoiar o desenvolvimento continuado de um medicamento anticancerígeno para pacientes com câncer avançado, os resultados dos estudos de dose repetida com duração de 3 meses seguindo o esquema clínico pretendido devem ser fornecidos antes do início dos estudos de Fase III. Para a maioria dos medicamentos destinados ao tratamento de pacientes com câncer avançado, estudos não-clínicos de duração de 3 meses são considerados suficientes para apoiar o registro.

Ao considerar uma mudança no plano da clínica, deve-se efetuar uma avaliação dos dados clínicos existentes para justificar tal mudança. Se os dados clínicos sozinhos são insuficientes para apoiar uma mudança na posologia, os fatores discutidos na Seção 3.3 devem ser considerados.

3.5. Combinação de Produtos Farmacêuticos

Fármacos planejados para uso em combinação devem ser bem estudados individualmente em avaliações de toxicologia. Dados para apoiar uma fundamentação para a combinação devem ser fornecidos antes de iniciar o estudo clínico. Em geral, estudos de toxicologia investigando a segurança das combinações de medicamentos destinados ao tratamento de pacientes com câncer avançado não são justificados. Se o perfil de toxicidade humana dos produtos farmacêuticos tiver sido caracterizado, um estudo não-clínico avaliando a combinação geralmente não é necessário. Para estudos em que pelo menos um destes compostos está em fase inicial de desenvolvimento (ou seja, o perfil de toxicidade humana não foi caracterizado), um estudo de farmacologia para apoiar a justificativa para a combinação deve ser fornecido. Este estudo deve fornecer evidências do aumento da atividade na ausência de um aumento substancial na toxicidade com base em desfechos de segurança limitada, como mortalidade, sinais clínicos e peso corporal. Com base nas informações disponíveis, a necessidade de um estudo de toxicologia dedicado à combinação deve ser avaliada.



3.6. Estudos Não-Clínicos para Apoiar os Ensaio em Pacientes Pediátricos

O paradigma geral para investigar a maioria fármacos anticancerígenos em pacientes pediátricos é, primeiramente, definir uma dose relativamente segura na população adulta e, em seguida, avaliar alguma fração de dose em estudos clínicos pediátricos iniciais. As recomendações para a bateria não-clínica descritas neste documento também se aplicam para essa população. Estudos em animais juvenis geralmente não são conduzidos a fim de apoiar a inclusão de pacientes pediátricos para o tratamento de câncer. A realização de estudos em animais juvenis deve ser considerada apenas quando dados de segurança humana e estudos anteriores com animais são considerados insuficientes para uma avaliação de segurança na faixa etária pediátrica pretendida.

4. OUTRAS CONSIDERAÇÕES

4.1. Produtos Conjugados

Produtos conjugados são produtos farmacêuticos ligados covalentemente a moléculas carreadoras, tais como proteínas, lipídios ou açúcares. A segurança do material conjugado é a principal preocupação. A segurança do material não conjugado, incluindo o ligante utilizado, pode ter uma avaliação mais limitada. A estabilidade do material conjugado na espécie testada e no plasma humano deve ser fornecida. Uma avaliação de toxicocinética deve avaliar tanto o composto conjugado quanto o não conjugado após a administração do material conjugado.

4.2. Produtos Lipossomais

Uma avaliação completa do produto lipossomal não se justifica se o material desencapsulado foi bem caracterizado. Conforme o caso, a avaliação de segurança deve incluir uma avaliação toxicológica do produto lipossomal e uma avaliação limitada do fármaco desencapsulado e do carreador do fármaco (por exemplo, um braço-único em um estudo de toxicologia). O princípio descrito aqui também pode ser aplicado a outros carreadores semelhantes. A avaliação toxicocinética deve ser realizada conforme apropriado. Se possível, essa avaliação deve avaliar o produto lipossomal e o composto livre após a administração do produto lipossomal.

4.3. Avaliação de Metabólitos de Drogas

Em alguns casos, metabólitos identificados em humanos não foram qualificados em estudos não-clínicos. Para esses metabólitos, uma avaliação separada geralmente não se justifica para pacientes com câncer avançado.

4.4. Avaliação de Impurezas

É reconhecido que as normas de impureza foram baseadas em um risco negligenciável, conforme discutido no [ICH Q3A](#) e [Q3B](#). Exceder os limites estabelecidos para impurezas identificadas nestes guias pode ser apropriado para fármacos anticancerígenos, e uma justificativa deve ser fornecida no pedido de registro. A justificativa pode incluir a doença a ser tratada e a população de pacientes, a natureza do fármaco originário (propriedades farmacológicas, genotoxicidade e potencial carcinogênico etc.), duração do tratamento e o



impacto da redução de impurezas na fabricação. Além disso, a avaliação da qualificação pode incluir a consideração da dose ou da concentração testada em estudo não-clínico em relação aos níveis clínicos. Para impurezas genotóxicas, utilizaram-se várias abordagens para definir limites com base no aumento do risco de câncer durante a vida. Tais limites não são apropriados para produtos farmacêuticos destinados ao tratamento de pacientes com câncer avançado e justificativas descritas acima devem ser consideradas para definir limites mais altos. Impurezas que também são metabólitos presentes em estudos animais e/ou humanos são geralmente considerados qualificados.



Tabela 1: Exemplos de Esquemas de Tratamento para Fármacos Anticancerígenos para Apoiar Ensaio Clínico Iniciais

Esquema Clínico	Exemplos de Posologia de Tratamento Não-Clínico^{1, 2, 3, 4}
Uma vez a cada 3-4 semanas	Dose única
Diariamente, durante 5 dias, a cada 3 semanas	Diariamente, durante 5 dias
Diariamente, por 5-7 dias, alternando semanas	Diariamente, por 5-7 dias, alternando semanas (ciclos de 2 doses)
Uma vez por semana, por 3 semanas, seguido de uma semana sem uso	Uma vez por semana, por 3 semanas
Duas ou três vezes por semana	Duas ou três vezes por semana durante 4 semanas
Diariamente	Diariamente, durante 4 semanas
Semanalmente	Uma vez por semana, 4-5 doses

¹ A Tabela 1 descreve a Fase de dosagem. O momento da(s) avaliação(ões) de toxicidade nos estudos não-clínicos deve ser cientificamente justificado baseando-se no perfil de toxicidade previsto e na posologia clínica. Por exemplo, tanto um sacrifício logo após a Fase de dosagem para examinar a toxicidade precoce quanto um sacrifício mais tardio para examinar o início tardio de toxicidade devem ser considerados.

² Para maior aprofundamento sobre a flexibilidade na relação entre a posologia clínica e os estudos de toxicidade não-clínicos, consulte a Seção 3.3.

³ Os esquemas de tratamento descritas na tabela não especificam períodos de recuperação (ver Seção 2.4 e Nota 1 para saber mais sobre a recuperação).

⁴ Os esquemas de tratamento descritos nessa tabela devem ser modificados conforme apropriado para moléculas com efeitos farmacodinâmicos estendidos, meias-vidas longas ou potencial para reações anafiláticas. Além disso, os efeitos potenciais de imunogenicidade devem ser considerados (ver [ICH S6](#)).



5. NOTAS

1. Para estudos com não-roedores, grupos de dosagem geralmente consistem em pelo menos 3 animais/sexo/grupo, com um adicional de 2/sexo/grupo para recuperação, se for caso (ver Seção 2.4). Geralmente, ambos os sexos devem ser usados, ou deve ser dada uma justificativa para omissões específicas.
2. Uma abordagem comum para muitas pequenas moléculas é estabelecer uma dose inicial de 1/10 da Dose Severamente Tóxica em 10% dos animais (STD 10) em roedores. Se a espécie mais adequada for um não-roedor, então 1/6 da Maior Dose Não-Severamente Tóxica (HNSTD) é considerada uma dose inicial apropriada. A HNSTD é definida como o mais alto nível de dose que não produz evidências de letalidade, toxicidades fatais ou resultados irreversíveis.