



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**Manual de Submissão dos
Requisitos de Qualidade referente aos
Produtos sob Investigação
Utilizados em Ensaio Clínico –
Medicamentos Sintéticos e
Semissintéticos**

v.1

Copyright © 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.
Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

Diretor-Presidente Interino

Jaime Cesar de Moura Oliveira

Adjunto de Diretor-Presidente

Diogo Penha Soares

Diretores

Ivo Bucaresky

José Carlos Magalhães da Silva Moutinho

Renato Alencar Porto

Chefe de Gabinete

Luciana Shimizu Takara

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos

Meiruze Sousa Freitas

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

Patrícia Ferrari Andreotti

Responsáveis pelo manual:

Adriane Alves de Oliveira

Fanny Nascimento Moura Viana

Flávia Regina Souza Sobral

Janaina Lopes Domingos

Sônia Costa e Silva

Colaboração:

André Luís Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Bruno Zago Franca Diniz

Candida Luci Pessoa e Silva

Claudio Nishizawa

Carla Abrahao Brichesi

Carlos Augusto Martins Netto

Fernando Casseb Flosi

Kellen do Rocio Malaman

Miriam Motizuki Onishi

Ricardo Eccard da Silva

Sumário

1. Introdução.....	2
2. Insumo Farmacêutico Ativo (IFA).....	4
2.1 Características físico-química e organolépticas.....	4
2.2 Método geral de obtenção.....	4
2.2.1 Informações gerais.....	4
2.2.2 Processo de fabricação.....	4
2.3 Metodologia analítica validada e limites aceitáveis.....	5
2.4 Resultados de estudos de estabilidade.....	5
3. Medicamento experimental.....	6
3.1 Lista de todos os componentes e composição quantitativa.....	6
3.2 Descrição geral do processo de fabricação e da embalagem.....	6
3.2.1 Informações gerais.....	6
3.2.2 Informações sobre as etapas de fabricação.....	6
3.2.3 Informações sobre os excipientes.....	7
3.2.3.1 Excipientes descritos em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa.....	7
3.2.3.2 Excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração e excipientes não descritos nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa.....	7
3.2.4 Embalagem.....	7
3.3 A metodologia analítica e os limites aceitáveis.....	7
3.4 Resultados dos estudos de estabilidade.....	8
4. Placebo.....	10
4.1 Composição.....	10
4.2 Características organolépticas.....	10
4.3 Processo de fabricação.....	10
4.3 Controles analíticos.....	10
5. Medicamento comparador modificado.....	11
5.1 Descrição.....	11
5.2 Processo de fabricação.....	11
6. Modelo de rótulo do produto sob investigação.....	12
7. Referências.....	14

1. Introdução

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo recomendar as submissões dos requisitos de qualidade dos medicamentos sintéticos e semissintéticos sob investigação, que devem compor o Dossiê do Medicamento Experimental (documento VII, descrito no Art. 38 da RDC Nº 09 de 20 de fevereiro de 2015), solicitado como parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM).

De acordo com Resolução vigente de Ensaio Clínicos, esse manual traz orientações referentes a insumos farmacêuticos ativos, medicamento experimental, placebo, medicamento comparador modificado, quando aplicável, e rotulagem dos produtos sob investigação.

Devido às características físico-químicas dos produtos sob investigação objeto desse manual, os requisitos citados estão de acordo com a RDC Nº 60 de 10 de outubro de 2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências, considerando a disponibilidade dos dados de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto.

Para efeito deste manual são adotadas as seguintes definições:

- Insumo Farmacêutico Ativo - IFA: Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada a um paciente, atua como ingrediente ativo podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.
- Medicamento comparador modificado: medicamento comparador comercializado que tenha sofrido qualquer modificação, exceto embalagem.
- Medicamento comparador: medicamento ou placebo utilizado como referência em um ensaio clínico.

- Medicamento experimental: produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro.
- Placebo: uma formulação inerte, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de ser comparada ao medicamento experimental.
- Produto sob investigação: medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico.

Este manual é uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.

As orientações contidas nesse manual ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade na forma e por período a serem estabelecidos pela Anvisa. Dessa forma, o presente manual está aberto a contribuições, com processo de revisão recorrente. As sugestões recebidas serão avaliadas para subsidiar a revisão do manual e consequente publicação de nova versão, a cada atualização.

2. Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)

As informações dos IFAs devem ser apresentadas apenas para o medicamento experimental.

2.1 Características físico-química e organolépticas

- a. Nomenclatura do IFA (Denominação Comum Brasileira, se houver, ou Denominação Comum Internacional e nome químico – IUPAC/CAS) e sinônimos.
- b. Fórmula estrutural, peso molecular e quiralidade/estereoquímica;
- c. Características organolépticas;
- d. Lista de propriedades físicas, químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa que possam afetar a farmacologia ou a segurança toxicológica, tais como solubilidade, tamanho de partículas, isomerismo e polimorfismo.

2.2 Método geral de obtenção

O processo de fabricação, descrito como método geral de obtenção da substância ativa, está de acordo com a RDC Nº 60/2014, conforme descrito abaixo:

2.2.1 Informações gerais

- a. Nome e endereço do fabricante do IFA utilizado na fabricação do lote do medicamento experimental;

2.2.2 Processo de fabricação

- a. Fluxograma da rota de síntese do IFA com a descrição dos materiais de partida, moléculas intermediárias, seus nomes químicos, solventes utilizados e solventes residuais. Breve descrição de cada etapa de síntese ou extração e estudo com as potenciais rotas de degradação, quando aplicável;
- b. Avaliação crítica da toxicidade das impurezas, produtos de degradação e solventes residuais oriundos do processo de fabricação ou materiais de partida relevantes ao IFA, quando aplicável.
- c. Tamanho mínimo e máximo dos lotes produzidos

2.3 Metodologia analítica validada e limites aceitáveis

- a. Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios clínicos, principalmente identificação e determinação do teor, acompanhada das respectivas especificações e suas justificativas.
- b. Tabela contendo os resultados da validação dos métodos analíticos de acordo com a legislação vigente no Brasil.
- c. Laudo de análise do controle de qualidade dos lotes a serem utilizados na produção do medicamento experimental, ou na ausência deste documento justificativa técnica.

2.4 Resultados de estudos de estabilidade

Os resultados dos estudos de estabilidade devem comprovar que o IFA permanece de acordo com os critérios aceitáveis ao longo do prazo de validade. Para estudos de fase I e II os dados de estabilidade deverão garantir que o produto permaneça estável por tempo suficiente para a condução do ensaio clínico. Para os estudos de fase III os dados dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração do IFA deverão estar completos.

Dessa forma, apresentar:

- a. Descrição e especificação dos materiais de embalagem;
- b. Resultados de estudos de estabilidade do IFA, justificando suas respectivas particularidades.
- c. Tabela com o resumo dos resultados do estudo de fotoestabilidade, se aplicável;

No caso de IFAs já registrados no Brasil, apenas a documentação referente a "Características físico-química e organolépticas" e "Informações Gerais" do Método Geral de Obtenção, descritos acima poderão ser apresentadas.

Para IFAs descritos nas farmacopeias elencadas pela RDC N°37 de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras, poderão ser apresentadas apenas as informações descritas nos itens "Características físico-química e organolépticas" e "Informações Gerais" do Método Geral de Obtenção acrescidas de fluxograma da rota de síntese do IFA.

3. Medicamento experimental

A documentação a ser apresentada referente ao medicamento experimental está listada abaixo:

3.1 Lista de todos os componentes e composição quantitativa

- a. Tabela com a fórmula do medicamento contendo a descrição da forma farmacêutica e concentração de cada componente por unidade farmacotécnica e as funções farmacotécnicas de cada excipiente, incluindo os componentes que não estejam presentes no produto acabado;

3.2 Descrição geral do processo de fabricação e da embalagem

3.2.1 Informações gerais

- a. Nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação envolvido tanto na produção como nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração;
- b. Breve descrição do desenvolvimento da formulação, incluindo justificativa da utilização da forma farmacêutica e de excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração e excipientes não descritos nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa.
- c. Descrição do método de preparo para produtos que devam ser reconstituídos ou diluídos antes do uso.

3.2.2 Informações sobre as etapas de fabricação

- a. Fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os insumos entram no processo;
- b. Descrição, no fluxograma, dos pontos críticos, pontos de controle e testes intermediários. Para os ensaios de fase I e II esses dados podem ser apresentados de acordo com a disponibilidade;
- c. Capacidade mínima e máxima dos equipamentos;
- d. Tamanho do lote.

3.2.3 Informações sobre os excipientes

3.2.3.1 Excipientes descritos em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa

- a. Referências utilizadas para a caracterização e análise dos excipientes ou mistura de excipientes cujos componentes estejam descritos.

3.2.3.2 Excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração e excipientes não descritos nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa

- a. Especificação do excipiente contendo as características físicas, testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas totais e individuais), teor ou ensaios limites e respectiva tabela contendo o resumo dos testes de validação dos parâmetros e outros testes relevantes;
- b. Dados do processo de fabricação e caracterização dos controles que sejam relevantes à segurança do excipiente;
- c. Quando não houver os dados citados acima, o solicitante poderá apresentar justificativa técnica para sua ausência.

3.2.4 Embalagem

- a. Especificação técnica da embalagem primária e se houver, da embalagem secundária.
- b. Descrição de como será garantida a inviolabilidade da embalagem até o momento da utilização do medicamento experimental.

3.3 A metodologia analítica e os limites aceitáveis

- a. Breve descrição dos testes de controle de qualidade realizados nos lotes a serem utilizados nos ensaios clínicos, acompanhada das respectivas especificações e suas justificativas.
- b. Breve descrição das avaliações dos perfis de impureza e contaminantes;
- c. Laudo de análise de lotes representativos do medicamento experimental contendo o nome e endereço do local de fabricação, o número do lote, o tamanho do lote, data de fabricação, metodologias analíticas de controle, limites aceitáveis e resultados obtidos.

Para medicamentos experimentais utilizados em ensaios clínicos, cujo(s) IFA(s) não estejam descritos em Farmacopeias reconhecidos pela Anvisa, além da documentação acima devem ser apresentados justificativa técnica das especificações e critérios de aceitação para produtos de degradação e quaisquer outros parâmetros que possam ser relevantes na eficácia e na segurança do medicamento.

Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser demonstrada. As especificações técnicas devem ser apresentadas em uma tabela.

Para os estudos de fase II e III deve ser demonstrada a adequabilidade dos métodos analíticos para os parâmetros preconizados no Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, RE N^o 899/2003. Deve ser apresentada uma tabela com os resultados da validação, não sendo necessário apresentar o relatório completo da validação.

3.4 Resultados dos estudos de estabilidade

Os estudos devem ser conduzidos de acordo com os requisitos do guia para realização de estudos de estabilidade, descrito na RE N^o 1, de 29 de julho de 2005, justificando suas respectivas particularidades.

O prazo de validade do medicamento experimental deve ser proposto com base no perfil de estabilidade do IFA e com os dados disponíveis do medicamento. Os estudos de estabilidade podem ser conduzidos paralelamente aos ensaios clínicos. Estudos reduzidos, matrização ou agrupamento, poderão ser aceitos desde que sejam conduzidos de acordo com o Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos, disponível no endereço eletrônico: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf, e que todas as variações previstas venham a fazer parte do DDCM.

Para os ensaios de fase I e II, os estudos acelerado e de longa duração podem estar em andamento. Os parâmetros definidos na RE N^o 01/2005 devem ser seguidos para os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração para os ensaios de fase III, que deverão ter sido pelo menos iniciado nessas condições.

Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos com lotes representativos e seus resultados resumidos em uma tabela acompanhada da justificativa técnica do prazo de validade proposto para o medicamento experimental.

Para os casos de medicamentos experimentais de uso múltiplo após reconstituição, diluição ou mistura, devem ser apresentados os dados de estudo de estabilidade em uso. Para medicamentos experimentais diluídos ou reconstituídos imediatamente antes do uso não há necessidade da apresentação do estudo de estabilidade em uso.

4. Placebo

4.1 Composição

- a. Tabela com a fórmula contendo a descrição e concentração de cada componente por unidade farmacotécnica.

4.2 Características organolépticas

- a. Descrição de como as possíveis diferenças organolépticas entre o placebo e o medicamento experimental foram mascaradas.

4.3 Processo de fabricação

- a. Nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do placebo;
- b. Fluxograma com as etapas do processo de fabricação incluindo os testes de controle em processo.
- c. Controle de etapas críticas e intermediárias, no caso de produtos estéreis.

Nos casos em que o processo de fabricação e embalagem for o mesmo do medicamento experimental, conduzido por fabricante e linha de produção idênticos, pode ser enviada justificativa para a ausência dos documentos citados no item 4.3.

4.3 Controles analíticos

- a. Breve descrição das especificações, dos métodos analíticos e dos critérios de aceitação. As especificações devem incluir o teste que possibilite diferenciar o placebo de seu respectivo medicamento experimental.
- b. Justificativa técnica do prazo de validade do placebo, exceto em casos em que haja suspeita de que possam ocorrer alterações nas características físicas ou de degradação. Nesse caso, devem ser apresentados resultados de estudo de estabilidade, respeitando as devidas particularidades do placebo.

5. Medicamento comparador modificado

5.1 Descrição

- a. Tabela com a fórmula do medicamento contendo a descrição qualitativa e concentração do IFA por unidade farmacotécnica.
- b. Descrição das modificações realizadas.
- c. Avaliação do impacto das modificações em todos os parâmetros relevantes para a função, estabilidade, eficácia e segurança do medicamento. Deve ser comprovado que não houve alteração desses parâmetros ou apresentada justificativa técnica que subsidie as modificações propostas.

5.2 Processo de fabricação

- a. Nome e do fabricante do medicamento original.
- b. Nome e local(is) de fabricação envolvido(s) na modificação do medicamento comparador e nos testes a serem realizados.
- c. Fluxograma com as etapas do processo de modificação mostrando onde os insumos entram no processo, informações sobre a capacidade mínima e máxima dos equipamentos, com descrição detalhada do processo, testes intermediários e controle do produto final.

6. Modelo de rótulo do produto sob investigação

Todo o texto da rotulagem deverá ser escrito em português.

Deve ser apresentado um modelo da rotulagem da embalagem primária e secundária, se aplicável, dos produtos sob investigação. Para esse modelo, recomendamos os seguintes campos:

- a. Nome do patrocinador, forma farmacêutica, via de administração, número de unidades e, em caso de estudo aberto, nome e concentração do medicamento;
- b. Número de lote ou código de identificação do produto;
- c. Código de referência do ensaio clínico;
- d. Código de identificação do participante do ensaio clínico;
- e. Instrução de uso (pode ser feita referência a um panfleto explicativo ou outro documento que oriente os participantes do ensaio clínico ou pessoa que for administrar o medicamento);
- f. Condições de armazenamento;
- g. Prazo de validade;
- h. Seguintes frases de advertência, em caixa alta:

“USO EXCLUSIVO EM ENSAIOS CLÍNICOS”

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”

A rotulagem da embalagem primária de medicamentos acompanhados de embalagem secundária deve conter campos para, no mínimo, as seguintes informações:

- a. Nome do patrocinador, via de administração, e no caso de estudo aberto, o nome e concentração do medicamento;
- b. Número de lote ou código de identificação do produto;
- c. Código de referência do ensaio clínico;
- d. Código de identificação do participante do ensaio clínico.

As outras informações da rotulagem podem constar na embalagem secundária.

Símbolos, pictogramas e advertências podem ser incluídos tanto na embalagem primária quanto na secundária.

O endereço e número de telefone do contato principal de informação sobre o produto sob investigação, o ensaio clínico e de emergência para quebra do código de mascaramento não precisa estar no rótulo desde que o participante do ensaio clínico receba um folheto ou cartão com tais informações e seja instruído a fazer o contato no caso de dúvidas ou ocorrências.

Caso seja necessário alterar o prazo de validade, uma rotulagem adicional pode ser colada ao produto sob investigação. Esta rotulagem pode ser sobreposta ao rótulo anterior para atualizar o prazo de validade de forma a não se sobrepor ao número do lote original.

7. Referências

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza ad referendum, a publicação do Manual para Realização de Estudos de Estabilidade. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 01 de agosto de 2005.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 08 de julho de 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 71, de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União, 23 de dezembro de 2009.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 45, de 9 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos. Diário Oficial da União, 10 de agosto de 2012.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. (Redação dada pela RETIFICAÇÃO publicada no Diário Oficial da União de 14 de outubro de 2014). Diário Oficial da União de 13 de outubro de 2014.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de Estudo de Estabilidade Reduzido de Medicamentos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/plano_estudo_2.pdf Acesso em: 20 de fevereiro de 2015.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de março de 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. CHMP/QWP/185401/2004 final. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf. Acesso em 10 de set. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on strategies to identify and mitigate risk for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf Acesso em 03 de set. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf Acesso em 17 de set. 2014.

EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 10 - Guidance documents applying to clinical trials investigational medicinal products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs). Rev.1, March 2011. SANCO/C/8/SF/cg/a.5.001(2011)332855 Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/imp_03-2011.pdf Acesso em 10 de set. 2014.

EUROPEAN COMMISSION. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal products for human and veterinary use. Annex 13 Investigational Medicinal Products. ENTR/F/2/AM/an D(2010)3374 Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf Acesso em 15 de set. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics. Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. Disponível em : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070551.pdf> Acesso em 15 de set. de 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies. Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Mar. 2003. Disponível em : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070567.pdf> Acesso em 15 de set. 2014.