

Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético

Brasília, 26 de maio de 2019

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Segunda Diretoria

CONTEXTUALIZAÇÃO

ORIENTAÇÕES GERAIS PARA USO DO ROTEIRO

| | | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Do pedido e da documentação apresentada | 9 |
| 1.1 | Identificação e instrução do pedido | 9 |
| 1.2 | Priorização de análise | 9 |
| 1.3 | Situação regulatória do medicamento em outros países | 10 |
| 1.4 | Das indicações | 10 |
| 2 | DA ANÁLISE TÉCNICA..... | 10 |
| 2.1 | Informações sobre o contexto terapêutico nacional | 10 |
| 2.2 | Do medicamento que se pretende registrar | 12 |
| 2.3 | Análise não clínica | 17 |
| 2.3.1 | Estudos para avaliação da farmacodinâmica primária e secundária | 18 |
| 2.3.2 | Estudos para avaliação da segurança farmacológica | 20 |
| 2.3.3 | Estudos de toxicocinética | 23 |
| 2.3.4 | Toxicidade aguda | 27 |
| 2.3.5 | Estudos de toxicidade de doses repetidas | 29 |
| 2.3.6 | Estudos de genotoxicidade..... | 32 |
| 2.3.7 | Estudos de carcinogenicidade | 35 |
| 2.3.8 | Estudos de toxicidade reprodutiva..... | 41 |
| 2.3.9 | Estudos de tolerância local..... | 47 |
| 2.3.10 | Conclusões da análise não clínica..... | 52 |

| | | |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.4 | Análise biofarmacêutica | 59 |
| 2.4.1 | Efeito dos alimentos na biodisponibilidade | 59 |
| 2.5 | Análise de farmacologia clínica | 60 |
| 2.5.1 | Farmacocinética | 61 |
| 2.5.2 | Farmacodinâmica | 64 |
| 2.5.3 | Estudos especiais..... | 65 |
| 2.5.4 | Conclusões de farmacologia clínica..... | 66 |
| 2.6 | Análise de eficácia clínica | 72 |
| 2.6.1 | Visão geral dos estudos de eficácia..... | 72 |
| 2.6.2 | Estudos clínicos confirmatórios..... | 74 |
| 2.6.3 | Análise de resultados combinados dos estudos..... | 98 |
| 2.6.4 | Persistência da eficácia e/ou efeitos de tolerância..... | 100 |
| 2.6.5 | Conclusões de eficácia clínica..... | 101 |
| 2.7 | Análise de segurança clínica | 106 |
| 2.7.1 | Visão geral de segurança | 106 |
| 2.7.2 | Exposição e características demográficas | 110 |
| 2.7.3 | Eventos adversos..... | 111 |
| 2.7.4 | Avaliações de exames laboratoriais, sinais vitais, achados físicos e outras observações de segurança | 121 |
| 2.7.5 | Análise de reações adversas..... | 123 |
| 2.7.6 | Segurança em subgrupos, populações e situações especiais..... | 127 |
| 2.7.7 | Interações medicamentosas..... | 128 |

| | | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.7.8 | Uso na gravidez e amamentação | 130 |
| 2.7.9 | Superdose..... | 131 |
| 2.7.10 | Abuso e dependência | 131 |
| 2.7.11 | Efeitos de abstinência e rebote | 132 |
| 2.7.12 | Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da habilidade mental..... | 133 |
| 2.7.13 | Potencial para uso off label e possíveis riscos associados a esse uso..... | 134 |
| 2.7.14 | Análise das informações de segurança relevantes para o texto de bula | 135 |
| 2.7.15 | Conclusões de segurança clínica | 163 |
| 2.8 | Análise de informações clínicas relevantes para as recomendações posológicas..... | 164 |
| 2.9 | Estudos pós-registro e compromissos assumidos com outras agências reguladoras..... | 169 |
| 3 | Avaliação ad hoc..... | 171 |
| 4 | Análise de benefício-risco | 171 |
| 5 | Referências bibliográficas..... | 176 |
| 6 | Conclusões sobre o pedido de registro | 176 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 178 |

CONTEXTUALIZAÇÃO

Com o intuito de manter a transparência dos processos de trabalho e o diálogo com o setor regulado, a Anvisa divulga o Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança de Medicamentos Sintéticos.

O texto do roteiro de análise foi proposto por especialistas em regulação e vigilância sanitária da área de registro de medicamentos sintéticos (GESEF) com base no escopo de trabalho sob competência desta área e referenciando-se em guias de agências reguladoras de referências internacional, como EMA (European Medicines Agency) e FDA (Food and Drug Administration), e em guia do ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).

Em conjunto com os regulamentos específicos aplicáveis, este documento tem o objetivo de orientar a análise técnica dos revisores da agência aumentando sua padronização e qualidade. Além disso, espera-se que possa auxiliar o setor regulado na elaboração do dossiê por meio da maior transparência sobre os dados e os critérios da análise técnica de eficácia e segurança e assim minimizar o número de exigências técnicas emitidas.

O Roteiro foi disponibilizado para contribuições de todos os interessados em 06 de julho de 2018. As contribuições foram recebidas pela Anvisa até o dia 31 de outubro de 2018, com ampla participação do setor regulado. Esta versão contempla o melhor entendimento da GESEF sobre a análise de eficácia e segurança com foco em registro de medicamentos sintéticos até o momento.

ORIENTAÇÕES GERAIS PARA USO DO ROTEIRO

Para as análises de eficácia e segurança, caso seja citado mais de um documento do processo como fonte de dados para um ponto de análise deste roteiro, os documentos deverão ser consultados considerando a ordem a seguir: 5.3.5 Relatórios dos estudos de eficácia e segurança, 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica ou 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica e 2.5.4 Visão geral de eficácia ou 2.5.5 Visão geral de segurança. Desta forma, somente há necessidade de consulta ao documento posterior se o especialista não localizou a informação desejada no documento anteriormente consultado.

Para a análise não clínica, caso seja citado mais de um documento do processo como fonte de dados para um ponto de análise deste roteiro, os documentos deverão ser consultados considerando a ordem a seguir: 2.6 Resumo não clínico escrito e tabulado e 2.4 Visão geral não clínica. Desta forma, somente há necessidade de consulta ao documento posterior se o especialista não localizou a informação desejada no documento anteriormente consultado. Os relatórios contidos no Módulo 4, item 4.2 Relatório dos estudos somente deverão ser consultados caso os documentos anteriores não tenham sido suficientes para a condução da análise não clínica solicitada no item 2.3 deste roteiro.

Para a análise biofarmacêutica, caso seja citado mais de um documento do processo como fonte de dados para um ponto de análise deste roteiro, os documentos deverão ser consultados considerando a ordem a seguir: 2.7.1 Resumo dos estudos biofarmacêuticos e métodos analíticos associados e 2.5.2 Visão geral biofarmacêutica. Desta forma, somente há necessidade de consulta ao documento posterior se o especialista não localizou a informação desejada no documento anteriormente consultado. Os relatórios contidos no Módulo 5, item 5.3.1 Relatórios de Estudos Biofarmacêuticos, somente deverão ser consultados caso os documentos anteriores não tenham sido suficientes para a condução da análise de biofarmacêutica solicitada no item 2.4 deste roteiro.

Para a análise de farmacologia clínica, caso seja citado mais de um documento do processo como fonte de dados para um ponto de análise deste roteiro, os documentos deverão ser consultados considerando a ordem a seguir: 2.7.2 Resumo dos estudos de farmacologia clínica e 2.5.3 Visão geral de farmacologia clínica. Desta forma, somente há necessidade de consulta ao documento posterior se o especialista não localizou a informação desejada no documento anteriormente consultado. Os relatórios específicos contidos no Módulo 5, item 5.3.2 Relatórios de Estudos de Farmacocinética Utilizando Biomateriais Humanos, 5.3.3 Relatórios de Estudos de Farmacocinética em Humanos e 5.3.4 Relatórios de Estudos de

Farmacodinâmica em Humanos somente deverão ser consultados caso os documentos anteriores não tenham sido suficientes para a condução da análise de farmacologia clínica solicitada no item 2.5 deste roteiro.

Diversas fontes de dados são recomendadas para a condução da análise detalhada nesse roteiro, como documentos encaminhados no processo, sistemas internos da ANVISA, busca na literatura (de acordo com procedimento interno específico), consulta aos sites das agências reguladoras de referência (EMA – *European Medicines Agency* e FDA – *Food and Drug Administration*) e de análises realizadas de acordo com este roteiro. Ressalta-se que os documentos do processo estão numerados de acordo como o formato CTD (*The Common Technical Document*) previsto nos guias M4(E) e M4(S) do ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) e que as citações das análises realizadas de acordo com este roteiro estão numeradas conforme o índice e identificadas por meio de hyperlink.

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 Do pedido e da documentação apresentada | | | |
| 1.1 Identificação e instrução do pedido | | | |
| a) O pedido de registro está adequadamente identificado? | DATAVISA | Preencher o título do parecer e a tabela de identificação do processo contendo os seguintes campos: Nome da empresa solicitante; CNPJ; expediente e data da petição; assunto de petição; número do processo matriz; número do processo e petição relacionada em caso de medicamento clone; número do expediente do aditamento de eficácia e segurança, se aplicável; nome comercial do medicamento; insumo farmacêutico ativo. | O número do parecer deve ser preenchido, conforme tabela disponível na pasta pública da GESEF, no momento da conclusão do parecer. Alterações relevantes das informações descritas na tabela de identificação do processo que ocorrerem durante a avaliação do pedido de registro (ex.: alteração de titularidade da empresa no decorrer da análise do processo, alteração do nome comercial solicitado pela empresa, desistência de concentração ou forma farmacêutica) devem ser mencionadas brevemente, em texto, logo abaixo da tabela ou em uma linha ao final da tabela. Resolução RDC Nº 200, de 26 de dezembro de 2017. |
| b) O pedido de registro foi adequadamente instruído? | <i>Checklist</i> da petição e índice do processo. Consulta e conferência dos dados apresentados pela empresa no processo. | Descrever se os documentos apresentados estão de acordo com o <i>checklist</i> da petição. | Caso seja identificado a ausência de documentos solicitados no <i>checklist</i> da petição, o revisor deve avaliar a criticidade do documento faltante para análise, podendo discutir quais ações devem ser tomadas, no caso concreto, com a gestão imediata (ex.: emissão de exigência, indeferimento). |
| 1.2 Priorização de análise | | | |
| a) A análise da petição em avaliação foi priorizada ou é medicamento para doença rara? | Consulta ao processo no sistema DATAVISA. | Descrever se houve solicitação de priorização de análise, informando o expediente e data do pedido, caso exista, se o medicamento é destinado a doença rara ou não e a resolução que embasou o pedido de priorização. | Caso não tenha sido solicitada priorização de análise, descrever esta informação. Resolução RDC Nº 204, de 27 de dezembro de 2017. Resolução RDC Nº 205 de 28 de dezembro de 2017. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.3 Situação regulatória do medicamento em outros países | | | |
| a) Qual a situação regulatória do medicamento em outros países? | Dados apresentados pela empresa no processo. | Descrever, de modo quantitativo, a situação regulatória do medicamento em outros países de acordo com a informação apresentada pela empresa. | Informar o número de países no qual o medicamento está aprovado e o número de países no qual o medicamento está aguardando conclusão da análise, acompanhado da data em que a informação foi obtida. |
| b) Qual a situação regulatória do medicamento especificamente junto ao EMA e à FDA? | Consulta ao site das agências reguladoras de referência (EMA – European Medicines Agency e FDA – Food and Drug Administration). | Descrever a situação de registro do medicamento no EMA e na FDA, informando o texto das indicações terapêuticas aprovadas por estas agências reguladoras. | Caso o pedido tenha sido indeferido ou retirado junto ao EMA ou ao FDA, descrever a informação, informando a agência reguladora e se a decisão foi relacionada à algum aspecto da análise de eficácia e segurança do medicamento. |
| 1.4 Das indicações | | | |
| a) Qual a indicação terapêutica pleiteada pela empresa? | Item 1. Indicações da bula do profissional de saúde proposta pela empresa. | Descrever a indicação terapêutica pleiteada pela empresa e a indicação terapêutica aprovada após análise do processo. | A indicação terapêutica aprovada deve ser incluída no momento da conclusão do parecer. |
| b) Qual a indicação terapêutica aprovada após análise do processo? | | Incluir a seguinte frase, caso a indicação terapêutica aprovada ao final da análise seja diferente da indicação terapêutica pleiteada pela empresa: <i>“O racional de suporte às alterações da indicação terapêutica pleiteada pela empresa está descrito no item 2.6.5 Conclusões de eficácia clínica”</i> | |
| 2 DA ANÁLISE TÉCNICA | | | |
| 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional | | | |
| a) Foram apresentadas informações sobre a doença ou condição clínica à qual o produto se destina | Documento apresentado pela empresa sobre o contexto terapêutico nacional. | Apresentar informações sobre a doença ou condição clínica à qual o produto se destina e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil. | A análise e discussão deverão ser focadas nos aspectos da doença ou condição clínica que estão no escopo da indicação terapêutica proposta para o medicamento, incluindo as |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| e as opções terapêuticas disponíveis no Brasil? | <p>2.5.1 Racional de desenvolvimento do produto</p> <p>2.7.3.1 Histórico e Visão Geral de Eficácia Clínica</p> <p>Protocolos clínicos elaborados pelo Ministério da Saúde (disponíveis no site do Ministério da Saúde) e por sociedades médicas reconhecidas como referência para a área terapêutica, preferencialmente nacionais, conforme planilha de referências sobre o contexto terapêutico.</p> <p>Busca de literatura para avaliar as divergências entre a avaliação da empresa e a avaliação ad hoc (se aplicável) visando complementar a análise, conforme necessário segundo a avaliação do revisor.</p> | <p>Aspectos relevantes que devem ser descritos incluem:</p> <p>a) informações sobre a prática clínica no Brasil para tratamento da doença ou condição clínica;</p> <p>b) fisiopatologia da doença ou da condição clínica a ser tratada;</p> <p>c) fatores de risco e proteção conhecidos, influência da hereditariedade (se aplicável), diagnóstico e prognóstico;</p> <p>d) os aspectos epidemiológicos de maior relevância (incidência, prevalência, duração, morbidade, mortalidade, impacto sobre a qualidade de vida do paciente, severidade);</p> <p>e) as implicações sociais e de saúde pública da doença (por exemplo, impacto do controle e prevenção inadequados de uma doença infecciosa), quando relevantes;</p> <p>f) as terapias atuais mais importantes para a população alvo, isto é, aquelas terapias usadas mais frequentemente ou recomendadas em guias reconhecidos de tratamento clínico ou pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT), incluindo suas vantagens e desvantagens.</p> <p>g) outras intervenções utilizadas na população alvo no Brasil, quando aplicáveis, como procedimentos</p> | <p>particularidades relevantes para a população alvo de pacientes no Brasil.</p> <p>Diferenças importantes existentes nas terapias atuais disponíveis entre regiões (ex.: Brasil, EUA e Europa) devem ser discutidas.</p> <p>Diferenças relevantes sobre o comportamento da doença ou condição clínica ou sobre os tratamentos recomendados entre subpopulações devem ser mencionadas.</p> <p>Limitações relevantes do conhecimento da condição clínica ou da doença na população alvo no Brasil devem ser mencionadas.</p> <p>Os dados epidemiológicos devem ser considerados com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica. Limitações de informações sobre aspectos epidemiológicos da doença no Brasil devem ser mencionadas.</p> <p>Para indicações múltiplas, o contexto terapêutico nacional deve ser analisado para cada uma das doenças ou condições clínicas pleiteadas, com a descrição de todos os aspectos solicitados neste item.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | médicos ou cirúrgicos, medicamentos utilizados em indicações <i>off label</i> , fisioterapia e dieta. | <p>Caso não exista nenhuma terapia disponível atualmente para a indicação terapêutica, esse fato deve ser explicitamente mencionado.</p> <p>Incertezas relacionadas aos benefícios e aos riscos das terapias atuais devem ser discutidas.</p> <p>Planilha setorial de referência sobre o contexto terapêutico.</p> |
| 2.2 Do medicamento que se pretende registrar | | | |
| <p>a) Qual a justificativa para o registro do novo medicamento desenvolvido?</p> <p>b) Qual a necessidade médica deste novo medicamento?</p> <p>c) Tendo em vista o contexto terapêutico nacional analisado, existe alguma especificidade em relação à justificativa do registro e a necessidade médica desta nova terapia no país?</p> | <p>2.5.1 Racional de desenvolvimento do produto</p> <p>2.7.3.1 Histórico e visão geral de eficácia clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional</p> | <p>Descrever a justificativa da empresa para a solicitação do registro do medicamento no Brasil.</p> <p>Descrever a necessidade médica da nova terapia em termos de eficácia, segurança, tolerabilidade, adesão, conveniência ou preferência, se aplicável, destacando a relevância e/ou benefícios que a nova terapia proposta pode trazer em relação às alternativas terapêuticas disponíveis.</p> | <p>Descrever no parecer as informações apresentadas pela empresa nos dados do processo, acompanhado de avaliação crítica do revisor. Mencionar, caso existam, os pontos de divergência entre a análise da empresa e a análise do revisor.</p> <p>Para responder a este ponto de análise, a avaliação crítica do revisor deverá considerar a análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional. A avaliação crítica da necessidade médica do medicamento será retomada no item 4 - Análise de benefício-risco deste documento.</p> |
| d) Como foi conduzido o desenvolvimento clínico do medicamento para as | 2.5.1 Racional de desenvolvimento do produto | Descrever, ou incluir tabela, com um resumo do desenvolvimento clínico do medicamento para as indicações terapêuticas pleiteadas, incluindo citação | Resolução RDC Nº 205 de 28 de dezembro de 2017. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>indicações terapêuticas pleiteadas?</p> <p>e) Houve interrupção do desenvolvimento do medicamento em avaliação em qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia?</p> <p>f) No caso de solicitação de registro de medicamento para doença rara, a empresa solicitante possui o desenvolvimento clínico completo do medicamento?</p> | <p>2.7.3.1 Histórico e visão geral de eficácia clínica</p> | <p>de estudos clínicos em andamento, planejados ou interrompidos.</p> <p>No caso de medicamento para doença rara, destacar se a empresa solicitante do registro possui o desenvolvimento clínico completo do medicamento.</p> <p>Nos casos em que a empresa solicitante do registro não possuir o desenvolvimento clínico completo do medicamento, descrever qual foi a estratégia utilizada pela empresa para a apresentação dos dados de eficácia e segurança e se essa estratégia atende aos critérios definidos nos Art. 16 e Art. 17 (incluindo seus respectivos incisos e parágrafos) da RDC Nº 205/2017</p> | |
| <p>g) A submissão é baseada em relatórios de estudos clínicos fase II concluídos com ensaios clínicos de fase III em andamento ou os estudos de fase III são considerados não aplicáveis?</p> | <p>Justificativa apresentada pela empresa no processo para submissão baseada em estudo(s) clínico(s) de fase II.</p> <p>2.5.1 Racional de desenvolvimento do produto</p> | <p>Descrever a justificativa da empresa para a submissão do pedido de registro com base nos dados da fase atual do desenvolvimento clínico do medicamento acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>O revisor deverá avaliar a justificativa da empresa e descrever se:</p> <p>a) O pedido refere-se a registro de medicamento novo ou a alterações pós registro destinadas à</p> | <p>A justificativa deve ser inserida nos casos de submissão do pedido com base no disposto no caput do Art. 27 da Resolução RDC Nº 200, de 26 de dezembro de 2017, na Resolução RDC Nº73, de 7 de abril de 2016 e no Art. 14, § 4º da Resolução RDC Nº 205, de 28 de dezembro de 2017.</p> <p>Doença de grave ameaça à vida, doença altamente debilitante ou condição séria debilitante são considerados termos equivalentes e são definidos como doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.7.3.1 Histórico e visão geral de eficácia clínica | <p>prevenção ou tratamento de doença de grave ameaça à vida, doença altamente debilitante ou condição séria debilitante e se há necessidade médica não atendida.</p> <p>b) O pedido refere-se a medicamento novo com o objetivo de tratar, diagnosticar ou prevenir doença rara.</p> <p>c) Se as alegações clínicas apresentadas pela empresa parecem suficientes para suportar a submissão com base em ensaios clínicos fase II concluídos acompanhados ou não de ensaios clínicos fase III em andamento, com base uma análise preliminar da adequabilidade do desenho dos estudos clínicos propostos e na significância estatística e clínica dos resultados conforme alegado pela empresa.</p> | <p>probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido.</p> <p>Necessidade médica não atendida é a condição para a qual o tratamento ou diagnóstico não é adequadamente atendido pelas terapias disponíveis.</p> <p>Uma necessidade médica não atendida inclui uma necessidade imediata para uma população definida (ex.: para o tratamento de uma condição grave com nenhum ou tratamento limitado) ou uma necessidade de longo prazo para a sociedade (ex.: atender ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos antibacterianos).</p> <p>Se não há nenhuma terapia disponível, existe claramente uma necessidade médica não atendida.</p> <p>Nos casos em que existe uma terapia disponível, o medicamento em avaliação atende uma necessidade médica não atendida se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - o novo tratamento apresenta um efeito em um desfecho grave da condição para o qual se desconhece a influência da terapia disponível (ex.: Incapacidade progressiva ou progressão da doença nos casos em que a terapia disponível demonstrou efeito nos sintomas, mas não demonstrou um efeito na incapacidade progressiva ou progressão da doença). - o novo tratamento apresenta um efeito aprimorado em um desfecho grave da doença quando comparado a terapia |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>disponível (ex.: superioridade do novo tratamento em relação a terapia disponível quando utilizada em monoterapia ou em combinação com a terapia disponível - como demonstrado por meio de estudos <i>add-on</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> - o novo tratamento apresenta um efeito em um desfecho grave da condição em pacientes que não toleram ou falharam em responder à terapia disponível. - o novo tratamento pode ser utilizado efetivamente com outros agentes críticos que não podem ser combinados com a terapia disponível. - o novo tratamento apresenta eficácia comparável com as terapias disponíveis enquanto 1) evita toxicidades sérias que ocorrem com a terapia disponível, 2) evita toxicidade menos sérias que são comuns e causam a descontinuação do tratamento da condição séria 3) redução do potencial de interações medicamentosas nocivas. - o novo tratamento apresenta segurança e eficácia comparáveis com as terapias disponíveis mas tem um benefício documentado como adesão aumentada o que se espera que leve a uma melhora nos desfechos graves. - o novo tratamento atende uma necessidade de saúde pública prevista ou emergente, como desabastecimento de um medicamento. <p>Os casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento determinados com base na análise do caso concreto.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>A avaliação da robustez do estudo compreende a análise da adequabilidade do desenho do estudo, sua validade interna e externa, relevância clínica, significância estatística, qualidade do dado e consistência interna.</p> <p>A avaliação final sobre a robustez dos estudos clínicos dependerá da análise técnica completa dos dados de eficácia apresentados no processo e deve ser descrita no item 2.6.5 Conclusões de eficácia clínica.</p> |
| <p>h) Houve estudos clínicos conduzidos no Brasil?</p> <p>i) No caso de estudos clínicos internacionais, houve a inclusão de centros clínicos brasileiros?</p> <p>j) Houve ou há necessidade de se realizar inspeção de Boas Práticas Clínicas nos centros de pesquisa clínica no Brasil e nas organizações representativas de pesquisa clínica (ORPCs) no Brasil e/ou nos patrocinadores do estudo?</p> | <p>2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> <p>5.3.5 Relatórios dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>Apêndices do relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>Sistema de Consulta de Ensaio Clínicos Autorizados pela ANVISA (SCPC)</p> <p>Consulta à área de pesquisa clínica</p> | <p>Descrever se houve estudos clínicos conduzidos no Brasil ou se foram incluídos centros de pesquisa no Brasil no caso de estudos clínicos internacionais, com citação do número do Comunicado Especial (CE) emitido pela área de pesquisa clínica.</p> <p>Caso tenha ocorrido inspeção de Boas Práticas Clínicas (BPC) conduzida pela ANVISA, descrever o resultado da inspeção.</p> <p>Nos casos de: a) estudos clínicos nacionais, b) nos casos de estudos internacionais com a inclusão de centro(s) clínico(s) no Brasil e que os estudos não tenham sido auditados pela empresa ou inspecionados por outras agências reguladoras e c) nos casos de estudos internacionais sem a inclusão de centro(s) clínico(s) no Brasil e que os estudos não tenham sido auditados pela empresa ou inspecionados por outras agências reguladoras o revisor da área de registro deverá avaliar junto à área de pesquisa clínica a pertinência de realizar uma</p> | <p>A pesquisa por estudos clínicos conduzidos no Brasil ou a inclusão de centros de pesquisa no Brasil deve ser realizada com base nas informações apresentados nos documentos de referência do processo e nas informações do Sistema de Consulta de Ensaio Clínicos Autorizados pela ANVISA.</p> <p>Para ensaios clínicos avaliados pela ANVISA o especialista da área de registro deverá observar as ressalvas, limitações ou condições definidas pela área de pesquisa clínica na aprovação dos estudos durante a análise dos estudos.</p> <p>Resolução - RDC N° 09, de 20 de Fevereiro de 2015 e RDC nº 39, de 05 de junho de 2008</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| | | <p>inspeção de BPC nos centros de pesquisa, organizações representativas de pesquisa clínica (ORPCs) e/ou nos patrocinadores do estudo. Nesses casos, descrever no parecer o desfecho final da avaliação acompanhado de justificativa.</p> <p>Nos casos de ensaios clínicos avaliados pela área de pesquisa clínica, descrever se foram todos anuídos e nos casos em que houve alguma ressalva, limitações ou condições para conduzir os estudos, se essas condições foram respeitadas na condução dos respectivos estudos.</p> | |
| 2.3 Análise não clínica | | | |
| a) Os estudos não clínicos apresentados foram conduzidos sob as Boas Práticas de Laboratório (BPL)? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.2 Resumo escrito de farmacologia.</p> <p>2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia</p> <p>2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética</p> <p>2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética.</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> | <p>Descrever se as Boas Práticas de Laboratório foram cumpridas, conforme declarado pela empresa.</p> <p>Especificar quais estudos não clínicos foram conduzidos de acordo com as BPLs.</p> | RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | |
| 2.3.1 Estudos para avaliação da farmacodinâmica primária e secundária | | | |
| a) Quais foram os estudos não clínicos conduzidos para a avaliação da farmacodinâmica primária e secundária da droga? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2.2 Farmacodinâmica primária 2.6.2.3 Farmacodinâmica secundária 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever os estudos não clínicos conduzidos para a avaliação da farmacodinâmica primária e secundária da droga. No caso de não apresentação de estudos não clínicos conduzidos para a avaliação da farmacodinâmica primária e secundária da droga, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada. | |
| b) Quais modelos animais e biológicos foram estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2.2 Farmacodinâmica primária 2.6.2.3 Farmacodinâmica secundária 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever os modelos animais ou biológicos estudados. | |
| c) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2.2 Farmacodinâmica primária 2.6.2.3 Farmacodinâmica secundária | Descrever as doses utilizadas nos estudos. | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | | |
| d) Qual foi a via de administração estudada? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2.2 Farmacodinâmica primária 2.6.2.3 Farmacodinâmica secundária 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever a via de administração estudada. | |
| f) Quais foram os metabólitos estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2.2 Farmacodinâmica primária 2.6.2.3 Farmacodinâmica secundária 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever os metabólitos estudados. | |
| g) Quais foram os principais resultados observados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2.2 Farmacodinâmica primária 2.6.2.3 Farmacodinâmica secundária 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever os principais resultados observados. | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| h) As possíveis interações medicamentosas farmacodinâmicas foram avaliadas por meio de estudos não clínicos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2.5 Interações medicamentosas farmacodinâmicas. 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever os estudos não clínicos que avaliaram as possíveis interações medicamentosas farmacodinâmicas. Descrever os modelos animais ou biológicos, doses e vias de administração estudados. Descrever os principais resultados observados. No caso da não apresentação de estudos não clínicos para a avaliação de interações medicamentosas farmacodinâmicas, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada. | |
| 2.3.2 Estudos para avaliação da segurança farmacológica | | | |
| a) Quais foram os estudos de segurança farmacológica conduzidos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2 Resumo escrito de farmacologia 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever os estudos de segurança farmacológica conduzidos. No caso de não apresentação de estudos de segurança farmacológica, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada. | Os estudos de interesse para a avaliação da segurança farmacológica são aqueles que pesquisam os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância teste nas funções fisiológicas dos diversos sistemas orgânicos em relação ao nível de exposição. A partir desses estudos são avaliadas funções vitais desenvolvidas pelos sistemas: nervoso central, cardiovascular e respiratório. Quando necessário, deve-se também avaliar o sistema urinário, nervoso autônomo, digestório, endócrino, imune e muscular esquelético. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| b) Quais modelos animais e biológicos foram estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2 Resumo escrito de farmacologia 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever os modelos animais estudados. | |
| c) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2 Resumo escrito de farmacologia 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever as doses utilizadas nos estudos. | São geralmente realizados com administração única. |
| d) Qual foi a via de administração estudada? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2 Resumo escrito de farmacologia 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever a via de administração estudada. | A via de administração deve ser a mesma avaliada em humanos, quando possível. |
| e) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.2 Resumo escrito de farmacologia 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | Descrever o período de observação do estudo. | A duração deve ser baseada em critérios racionalmente elaborados: a) quando efeitos farmacodinâmicos ocorrem somente depois de certo período de tratamento, ou |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>b) quando resultam de estudos não clínicos de doses-repetidas, ou</p> <p>c) quando resultados da utilização em humanos levam ao aumento de interesse sobre os efeitos na segurança farmacológica.</p> |
| f) Quais foram os metabólitos estudados? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.2 Resumo escrito de farmacologia</p> <p>2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia</p> <p>Análise realizada no item 2.5.1 Farmacocinética</p> | Descrever os metabólitos estudados. | <p>A avaliação dos metabólitos maiores é frequentemente obtida nos estudos em animais do composto principal. Se um ou mais metabólitos importantes para humanos estiverem ausentes ou forem produzidos em quantidades reduzidas nos animais, estudos específicos de segurança farmacológica para esse(s) metabólito(s) devem ser considerados.</p> <p>A caracterização não clínica de metabólito(s) humano(s) deve(m) ser fornecida(s) somente quando tal(is) metabólito(s) for(em) observado(s) em exposição maior que 10% em relação ao total de exposição à substância e em níveis em humanos significativamente maiores que a máxima exposição observada nos estudos de toxicidade.</p> <p>A caracterização não clínica de metabólitos identificados como causa de preocupação toxicológica deve ser considerada caso a caso.</p> <p>A caracterização não clínica dos metabólitos humano(s) deve ser conduzida antes da Fase III. Alguns metabólitos não são toxicologicamente relevantes e sua caracterização não é requerida.</p> |
| g) Quais foram os principais resultados observados? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.2 Resumo escrito de farmacologia</p> | Descrever os principais resultados observados. | Os resultados devem demonstrar a existência ou não de potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância teste em avaliação. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.3 Resumo tabulado de farmacologia | | |
| 2.3.3 Estudos de toxicocinética | | | |
| a) Quais foram os estudos de toxicocinética conduzidos? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética</p> <p>2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética.</p> <p>Análise realizada no item 2.5.1 Farmacocinética</p> | <p>Descrever os estudos de toxicocinética conduzidos.</p> <p>No caso de não apresentação de estudos de toxicocinética, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada.</p> | <p>Toxicocinética é definida como a geração de dados farmacocinéticos tanto como um componente integral na condução de estudos de toxicidade não clínica como em estudos de suporte especificamente desenhados para avaliar a exposição sistêmica.</p> <p>A toxicocinética tem como objetivo primário a descrição da exposição sistêmica obtida em animais e a sua relação com o nível de dose e o tempo. Como objetivos secundários podem-se considerar: relato da exposição obtida em estudos de toxicidade para achados toxicológicos/contribuição para a avaliação da relevância desses achados para a segurança clínica, suporte à escolha de espécies e regimes de tratamento em estudos de toxicidade não clínica e o fornecimento de informações que em conjunto com achados toxicológicos contribuam para o desenho de estudos não clínicos de toxicidade subsequentes.</p> <p>Ensaio de metabolismo in vitro e dados de ligação às proteínas plasmáticas em animais e humanos, além de dados de exposição sistêmica nas espécies utilizadas em ensaios de toxicidade de doses repetidas, devem ser, em geral, avaliados antes do início dos ensaios clínicos.</p> <p>Informações sobre farmacocinética (ex. absorção, distribuição, metabolismo e excreção), nas espécies testadas e informações bioquímicas in vitro relevantes às interações potenciais da substância teste devem estar disponíveis antes</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | da exposição a grande número de seres humanos ou tratamentos de longa duração (normalmente, antes da Fase III). |
| b) Quais foram os modelos animais estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética 2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética. | Descrever os modelos animais estudados. | <p>Deve-se utilizar o modelo animal especificado para os estudos não clínicos de toxicidade e segurança correspondentes. O número de animais a ser utilizado deve ser o mínimo consistente com a produção adequada de dados de toxicocinética. Quando machos e fêmeas são utilizados no estudo, normalmente é estimada a exposição em animais de ambos os sexos, a menos que haja justificativa para não o fazer.</p> <p>Estudos de toxicocinética podem ser realizados tanto em todos como em uma parte representativa dos animais utilizados no estudo principal ou em grupos satélites. Em estudos com animais de grande porte as amostras para toxicocinética podem ser coletadas dos animais do estudo principal. Grupos satélite podem ser necessários para as espécies menores (roedores). O número de animais a ser utilizado deve ser o mínimo necessário para a geração adequada de dados toxicocinéticos.</p> <p>Dados toxicocinéticos não são necessários para estudos de diferentes durações, caso a posologia permaneça inalterada.</p> |
| c) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética 2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética. | Descrever as doses utilizadas nos estudos. | <p>O estabelecimento de níveis de dose nos ensaios de toxicidade é largamente direcionado por achados de toxicidade além das respostas farmacodinâmicas nas espécies testadas.</p> <p>Entretanto, os seguintes princípios toxicocinéticos podem contribuir para o estabelecimento de níveis de dose: Baixa: Nível de dose sem efeito tóxico.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Média: Múltiplo apropriado da exposição de menor dose ou fração da maior dose.</p> <p>Alta: Normalmente determinada por considerações toxicológicas.</p> <p>Os tempos da coleta de amostra de fluidos corpóreos devem ser tão frequentes quanto necessário, sem interferir com a condução normal do estudo ou causar estresse fisiológico desnecessário aos animais.</p> <p>Em cada estudo, o número de vezes da realização da coleta de amostras deve ser justificado demonstrando ser adequado para que se estime a exposição.</p> <p>A justificativa deve ser baseada nos dados cinéticos obtidos em estudos de toxicidade anteriores, estudos pilotos, estudos distintos de mesmo modelo animal, ou em outros modelos que possibilitem a extrapolação.</p> |
| d) Qual foi a via de administração estudada? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética</p> <p>2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética.</p> | Descrever a via de administração estudada. | Similares àquelas preconizadas para uso humano, quando possível. |
| e) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética</p> | Descrever o período de observação do estudo. | O período de observação deve ser suficiente para avaliar toxicocinética da substância, no modelo animal estudado. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética. | | |
| f) Quais foram os principais resultados observados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética 2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética. | Descrever os principais resultados observados. | Os dados obtidos dos estudos de toxicocinética podem ser utilizados na interpretação de achados toxicológicos e na avaliação de sua relevância para a segurança clínica A quantificação da exposição pode ser representada por concentração plasmática (soro ou sangue) ou pela área sob a curva da concentração da substância X tempo (AUC). Acerca da caracterização não clínica dos metabólitos humano(s), cabem as mesmas considerações descritas no item 2.3.1 Estudos para avaliação da segurança farmacológica Outras medidas, como por exemplo, excreções urinárias podem ser mais apropriadas para certas substâncias. Alguns parâmetros derivados, por exemplo, biodisponibilidade, meia-vida, volume de distribuição da substância teste, podem ser importantes na interpretação dos dados de toxicocinética. Portanto, a seleção dos parâmetros e tempo de coleta deve ser feita, caso a caso. |
| h) As possíveis interações medicamentosas farmacocinéticas foram avaliadas por meio de estudos não clínicos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.4 Resumo escrito de farmacocinética 2.6.5 Resumo tabulado de farmacocinética. | Descrever os estudos não clínicos que avaliaram as possíveis interações medicamentosas farmacocinéticas Descrever os modelos animais ou biológicos, doses e vias de administração estudados. Descrever os principais resultados observados. No caso da não apresentação de estudos não clínicos para a avaliação de interações medicamentosas farmacodinâmicas, a justificativa do motivo pelo qual | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | estes estudos foram dispensados deve ser apresentada. | |
| 2.3.4 Toxicidade aguda | | | |
| a) Quais foram os estudos de toxicidade aguda conduzidos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os estudos de toxicidade aguda que foram conduzidos. No caso de não apresentação de estudos de toxicidade aguda, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada. | Os estudos de toxicidade aguda devem preferencialmente ser conduzidos antes do estudo fase I. Caso esses estudos não estejam disponíveis antes do estudo de Fase I, a empresa deverá justificar a ausência. A disponibilidade precoce dos dados de toxicidade aguda pode ser especialmente necessária para indicações terapêuticas que incluam populações em maior risco para superdose em estudos clínicos ambulatoriais. Os estudos de toxicidade aguda devem estar disponíveis para suportar os estudos de fase III. Os dados sobre a toxicidade aguda da droga podem ser obtidos de outros estudos de toxicologia e nesses casos um estudo dedicado não estará disponível. No entanto, é importante que a não apresentação do estudo dedicado seja justificada pela empresa Recomenda-se que os estudos de toxicidade aguda sejam conduzidos em acordo com os princípios das BPLs. No entanto, estudos que não foram conduzidos em acordo com as BPLs podem ser considerados na avaliação se a administração clínica também é suportada por estudos não clínicos adequados de toxicidade de dose repetida conduzidos em acordo com as BPLs. |
| b) Quais foram os modelos animais estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os modelos animais estudados. | Devem ser conduzidos com no mínimo duas espécies de mamíferos. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| c) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever as doses utilizadas nos estudos | A dose limite a ser testada será de 1000 mg/kg/dia para roedores e não roedores. Em situações em que essa dose não resulte em uma margem de 10 vezes a exposição clínica e a dose clínica exceda 1 grama por dia, deve ser considerada a menor dose disponível entre 10 vezes a exposição clínica, 2000 mg/kg/dia ou a máxima dose disponível. |
| d) Quais foram as vias de administração estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever as vias de administração avaliadas no estudo. | Recomenda-se que duas vias de administração sejam avaliadas: (1) a pretendida para administração em humanos e (2) a parenteral. Se a administração endovenosa for a pretendida para uso em humanos, a utilização de apenas esta via para estudos de toxicidade de dose única é suficiente. Quando a via pretendida para uso em humanos for a oral, é recomendável a administração do produto em animais por gavagem. Os estudos de toxicidade aguda poderão ser limitados à via de administração clínica mediante justificativa. |
| e) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia | Descrever o período de observação do estudo. | Período de observação dos animais: no mínimo 14 dias após a administração da substância teste. No dia da administração os animais devem ser observados no mínimo duas vezes. Posteriormente, no mínimo uma vez ao dia. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | |
| f) Quais foram os principais resultados observados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os principais resultados observados. | |
| 2.3.5 Estudos de toxicidade de doses repetidas | | | |
| a) Quais foram os estudos de toxicidade de doses repetidas conduzidos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os estudos de toxicidade de doses repetidas conduzidos. No caso de não apresentação de estudos de toxicidade de dose repetida, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada (ex. medicamentos de dose única). | Os estudos de toxicidade de doses repetidas têm como objetivo, caracterizar o perfil toxicológico da substância pela administração repetida. |
| b) Quais foram os modelos animais estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os modelos animais estudados. | Devem ser conduzidos com no mínimo duas espécies de mamíferos, incluindo uma espécie não roedora. A amostra deve contemplar números iguais de machos e fêmeas (a utilização de apenas um dos sexos deve ser justificada pela indicação). As espécies devem ser selecionadas com base em sua relevância para a extrapolação de dados para seres humanos, considerando a farmacocinética, farmacodinâmica e biodisponibilidade da substância teste, incluindo sua biotransformação. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| c) Qual foi a via de administração estudada? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever a via de administração utilizada no estudo. | Deverá ser utilizada a via em que a droga será administrada em humanos, mas se a absorção em animais for limitada em relação ao homem, também uma via parenteral. |
| d) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever a dose utilizada no estudo. | As doses utilizadas em estudos de administrações repetidas geralmente são estabelecidas a partir das informações produzidas em estudos de toxicidade aguda ou testes piloto para indicação de doses. Geralmente 3 doses são utilizadas, sendo a mais alta escolhida com a expectativa de produzir efeitos tóxicos observáveis, mas não morte nem sofrimento intenso e respeitando-se o limite máximo de 1000 mg/kg/dia em roedores e não-roedores ou as situações particulares discutidas no ponto de análise sobre adequação da dose dos estudos de toxicidade de dose única. As demais doses são estabelecidas em sequência decrescente sugerindo-se intervalos de 2 a 4 vezes. |
| e) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever o período de observação do estudo. | A duração mínima dos estudos de toxicidade de doses repetidas depende do período de intervenção na pesquisa clínica. Quando o período de intervenção na pesquisa clínica for de até 2 semanas, a duração mínima dos estudos de toxicidade de doses repetidas será de 2 semanas, tanto em roedores como em não roedores. Quando o período de intervenção na pesquisa clínica for entre 2 semanas e 6 meses, a duração mínima dos estudos |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>de toxicidade de doses repetidas será a mesma duração da pesquisa clínica, tanto em roedores como em não roedores.</p> <p>Quando o período de intervenção na pesquisa clínica for acima de 6 meses, a duração mínima dos estudos de toxicidade de doses repetidas será de 6 meses em roedores e de 9 meses em não roedores.</p> |
| f) Quais foram os principais resultados observados? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | Descrever os principais resultados observados. | <p>Os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida devem fornecer informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, efeitos na fisiologia do animal, informações hematológicas, bioquímicas, anátomo e histopatológicas, além de informações sobre a indicação do nível de dose sem observação de efeito (sigla em inglês, NOEL) e nível de dose sem observação de efeito adverso (sigla em inglês, NOAEL).</p> <p>Os parâmetros recomendados para essa avaliação em roedores são: mortalidade, sinais clínicos (incluindo parâmetros comportamentais); variações no peso corporal e no consumo de ração e água, patologia clínica (hematologia, bioquímica); duração e reversibilidade da toxicidade; investigações anátomo e histopatológicas.</p> <p>Os parâmetros recomendados para essa avaliação em não roedores são: mortalidade; sinais clínicos (incluindo parâmetros comportamentais); variações no peso corporal e no consumo de ração e água; patologia clínica (hematologia, bioquímica); oftalmologia; duração e reversibilidade da toxicidade; investigações anátomo e histopatológicas.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3.6 Estudos de genotoxicidade | | | |
| a) Quais estudos de genotoxicidade foram conduzidos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os estudos de genotoxicidade conduzidos. | Duas opções de baterias de testes são possíveis: Opção 1: Bateria de testes: 1- Um teste para mutação gênica em bactéria, 2- Um teste citogenético para avaliação de dano cromossômico (teste de aberrações cromossômicas <i>in vitro</i> ou teste de micronúcleo <i>in vitro</i>) ou um teste <i>in vitro</i> de mutação gênica em células tk de linfoma de camundongo, 3- Um teste <i>in vivo</i> para genotoxicidade, geralmente um teste de dano cromossômico em células hematopoiéticas de roedores, podendo ser micronúcleos ou aberrações cromossômicas. Opção 2: Bateria de testes: 1- Um teste para mutação gênica em bactéria, 2- Uma avaliação de genotoxicidade <i>in vivo</i> em dois tecidos, geralmente um teste de micronúcleo em células hematopoiéticas de roedores e um segundo ensaio <i>in vivo</i> . Os testes de genotoxicidade devem estar concluídos anteriormente à realização das Pesquisas Clínicas fase 2. |
| b) Quais modelos animais e biológicos foram estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os modelos animais e biológicos estudados. | Para o teste de mutação gênica recomenda-se a utilização de linhagens de <i>Salmonella typhimurium</i> para detectar mudanças nos sítios de Guanina-Citosina (G-C) como TA1535, TA1537 (ou TA 97, ou TA97a), TA98 e TA100. Para a detecção de pontos de mutação nos sítios de Adenina-Timina (A-T) deve-se utilizar <i>Salmonella typhimurium</i> TA 102, <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA ou <i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA (pKM101). |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Os testes de aberrações cromossômicas em células hematopoiéticas de roedores podem detectar um amplo espectro de mudanças na integridade cromossômica.</p> <p>Os ensaios <i>in vitro</i> devem ser realizados sempre em duas condições: na presença e na ausência de ativação metabólica.</p> <p>Para o teste de micronúcleos <i>in vivo</i> recomenda-se a utilização de roedores (camundongos ou ratos), apenas um sexo, de preferência machos, desde que não haja dados que indiquem a discrepância de toxicidade entre os sexos. Quando substâncias sexo específicas estão sendo testadas, o ensaio deverá ser realizado no sexo apropriado.</p> |
| c) Quais foram as doses estudadas nas avaliações <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> ? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | Descrever as doses utilizadas nos estudos. | <p>Para teste de Ames: Para bactérias, as concentrações máximas recomendáveis são de 5 mg/placa, quando não limitado por solubilidade ou citotoxicidade. Compostos com difícil solubilização têm sua concentração máxima de exposição limitada a sua solubilidade em veículo compatível com o sistema testado.</p> <p>Para células de mamíferos: As concentrações máximas recomendáveis são de 1,0 mM ou 0,5 mg/mL, o que for menor, quando não limitado por solubilidade ou citotoxicidade.</p> <p>Para testes <i>in vivo</i>:</p> <p>Protocolos de curta duração: (geralmente 1-2 administrações): a máxima dose recomendada é uma dose limite de 2000 mg / kg se esta é tolerada, ou a máxima dose em que níveis mais altos seria esperado para a produção de letalidade. Doses mais baixas são geralmente espaçadas em</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>aproximadamente dois a três intervalos de vezes inferiores a essa dose.</p> <p>Protocolos de longa duração (Estudos de Administração Múltipla):</p> <p>Três níveis de doses sendo que a dose máxima deve ser: a máxima dose tolerada, 1000 mg/kg para estudos de 14 dias ou maiores, se esta dose é tolerada ou a dose que leva à saturação da exposição.</p> |
| d) Qual foi a via de administração estudada nas avaliações in vivo? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | Descrever a via de administração utilizada no estudo | A via de administração deve ser a mesma pretendida para uso humano. |
| e) Quais foram os principais resultados observados? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | Descrever os principais resultados observados. | <p>Os testes devem ser capazes de revelar resultados claramente “positivos” ou “negativos”, entretanto, alguns dos resultados dos testes acima não podem ser apresentados na forma de “positivo” ou “negativo” sob critérios pré-determinados, portanto são declarados inconclusivos após a aplicação de interpretações estatísticas e interpretação biológica adequada.</p> <p>Em casos inconclusivos ou fracamente positivos pode haver a necessidade da repetição do ensaio, eventualmente com a modificação do protocolo como, por exemplo, o espaçamento dos níveis das concentrações.</p> <p>Os testes de genotoxicidade devem ser capazes de avaliar os potenciais danos ao DNA que podem ser observados na forma de mutações gênicas e alterações cromossômicas, que podem ser numéricas ou estruturais.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Estas podem estar fortemente relacionadas à produção de alterações hereditárias e em diferentes etapas do desenvolvimento de malignidades.</p> <p>Compostos que apresentam resultados “positivos” nos testes supracitados são potencialmente agentes carcinogênicos e/ou mutagênicos para seres humanos.</p> <p>Apesar da relação entre exposição a agentes químicos e carcinogênese se encontrar estabelecida em humanos, tem sido difícil a avaliação da transmissão hereditária de alterações provocadas por tais agentes, portanto os testes de genotoxicidade têm sido utilizados, principalmente, para a previsão de potencial carcinogênico. Um ensaio de mutação gênica é geralmente considerado suficiente para dar suporte a todos os estudos clínicos de administração única.</p> <p>Estudos com doses múltiplas necessitarão de suporte de pelo menos um dos dois conjuntos de testes descritos como “opção 1” e “opção 2”.</p> |
| 2.3.7 Estudos de carcinogenicidade | | | |
| a) Foram observadas as condições para a necessidade de condução de estudos de carcinogenicidade? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | <p>Descrever a necessidade de condução de estudos de carcinogenicidade.</p> <p>No caso de não apresentação de estudos de carcinogenicidade, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada.</p> | <p>Casos de eventual necessidade de avaliação de potencial carcinogênico:</p> <p>(1) Estudos de carcinogenicidade devem ser realizados para quaisquer fármacos pretendidos para uso clínico contínuo de pelo menos 6 meses. Espera-se que muitos fármacos indicados para tratamento inferiores a 6 meses sejam utilizados de maneira contínua e intermitente. Em tais casos, como por exemplo, em terapias para rinite, depressão e ansiedade, há uma preocupação quanto ao potencial carcinogênico de tais fármacos.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>(2) Produtos da mesma classe de um fármaco cujo potencial carcinogênico foi demonstrado anteriormente.</p> <p>(3) Relação estrutura-atividade sugerindo potencial carcinogênico.</p> <p>(4) Evidência de lesões pré-neoplásicas em estudos de toxicidade em doses repetidas.</p> <p>(5) Retenção do composto ou seus metabólitos nos tecidos resultando em reações locais ou outras alterações patofisiológicas.</p> <p>(6) Quando houver preocupação com o potencial fotocarcinogênico, ensaios com aplicação dérmica (geralmente em camundongos) podem ser necessários.</p> <p>Casos onde ensaios de carcinogenicidade podem não ser necessários:</p> <p>(1) Quando a expectativa de vida da população-alvo for curta (menor que 2 a 3 anos).</p> <p>(2) Substâncias utilizadas topicamente (ex. via dérmica ou ocular) podem necessitar de ensaios de carcinogenicidade. Entretanto, fármacos que demonstrem pouca exposição sistêmica proveniente de uso tópico (dérmica ou ocular) em humanos podem não necessitar de ensaios orais para avaliar o potencial carcinogênico a órgãos internos.</p> <p>(3) Compostos comprovadamente genotóxicos, na ausência de outros dados, são presumidamente carcinógenos a seres humanos e não necessitam de estudos de longo prazo de carcinogenicidade. Entretanto, se o uso pretendido de tal fármaco for para terapias crônicas, um ensaio de toxicidade</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>crônica (de até 1 ano) pode ser necessário para detectar lesões tumorais iniciais.</p> <p>(4) Substâncias endógenas administradas essencialmente como terapias repositórias (isto é, níveis fisiológicos) particularmente se houver experiência clínica com produtos similares (por exemplo, insulinas animais, hormônio do crescimento derivado da pituitária e calcitonina).</p> <p>(5) Substâncias utilizadas por um período curto de exposição ou de maneira infrequente (exemplo, anestésicos ou contrastes e agentes diagnósticos radio-marcados).</p> <p>Para diferentes sais, ácidos ou bases partes do mesmo grupo químico funcional, onde haja ensaios anteriores de carcinogenicidade, devem-se demonstrar evidências de que não haja diferenças significativas na farmacodinâmica, farmacocinética ou toxicidade.</p> <p>Entretanto quando houver diferenças nos níveis de exposição consequente toxicidade, então ensaios adicionais podem ser realizados para se determinar a necessidade ou não da realização de ensaios adicionais de carcinogenicidade. Estudos de mecanismo de ação são úteis para avaliar a relevância dos achados tumorais nos animais, para a segurança humana. Testes adicionais podem ser necessários, quando houver necessidade da confirmação da presença ou ausência de potencial carcinogênico a seres humanos, investigando-se os mecanismos de ação.</p> |
| b) Quais foram os estudos de carcinogenicidade conduzidos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia | Descrever os estudos de carcinogenicidade conduzidos. | O objetivo do estudo de carcinogenicidade é identificar substâncias que possam causar o desenvolvimento potencial de tumores em algum local por algum mecanismo, observando testes animais para o desenvolvimento de lesões como consequência da exposição, durante um |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | tempo considerável de sua vida, por várias doses da substância teste e por uma via de administração apropriada. O esquema padrão de carcinogenicidade compreende um estudo em roedor de longo prazo e: 1- Um estudo de curto e médio prazo em roedores in vivo que podem incluir modelos de iniciação/promoção em roedores, ou modelos de carcinogenicidade usando transgênicos ou roedores neonatais. Ou 2- Estudo a longo prazo de carcinogenicidade em uma segunda espécie roedora. |
| c) Quais foram os modelos animais estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os modelos animais estudados. | As espécies selecionadas devem ser apropriadas, baseadas nas seguintes considerações: a) Farmacologia b) Toxicidade em doses repetidas c) Metabolismo d) Toxicocinética e) Via de administração Na ausência de evidências claras favorecendo uma espécie, é recomendado o uso do rato. |
| d) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever as doses utilizadas nos estudos. | Alguns aspectos a serem considerados na escolha de doses são descritos a seguir, mas não limitados a: a) Toxicidade b) Farmacocinética |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>c) Comparação da Área Sob a Curva em animais e seres humanos</p> <p>d) Saturação da absorção</p> <p>e) Farmacodinâmica</p> <p>f) Dose Máxima Possível</p> <p>g) Dose Limite</p> <p>h) Dose terapêutica humana</p> <p>i) Resposta Farmacodinâmica em humanos.</p> |
| e) Qual foi a via de administração estudada? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | Descrever a via de administração estudada. | Os estudos devem ser conduzidos com administração pela mesma via de administração pretendida na clínica, quando possível. Caso haja demonstração de metabolismo e exposição sistêmica similares por outras vias de administração, então, os ensaios de carcinogenicidade podem ser conduzidos por uma única via, garantindo que órgãos importantes na via clínica sejam expostos adequadamente. A demonstração de exposição de tais órgãos pode ser evidenciada por dados farmacocinéticos. |
| f) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | Descrever o período de observação do estudo. | Para os estudos de longo prazo: 24 meses em ratos e, no mínimo, 18 meses e camundongos e hamsters. |
| g) Quais foram os principais resultados observados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica | Descrever os principais resultados observados. | Todos os animais devem ser avaliados para morbidade ou mortalidade, geralmente no início e final de cada dia. Atenção especial deve ser dada ao desenvolvimento de |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | | <p>tumores: o início, localização, dimensões, aparência, progressão de cada tumor macroscopicamente visível ou palpável. Devem ser verificados periodicamente sinais específicos de importância toxicológica além de peso corporal e consumo de ração/água. Hematologia: Esfregaços sanguíneos são realizados a critério do patologista. Necropsia: Os animais deverão ser submetidos à necropsia completa e detalhada, que inclui: um exame cuidadoso da superfície externa do corpo, dos orifícios e das cavidades craniana, torácica, abdominal e seus conteúdos. O peso dos órgãos não é normalmente parte de um estudo de carcinogênese. Os seguintes tecidos devem ser preservados em meio de fixação mais adequado para o tipo de tecido avaliado bem como para o exame histopatológico: todas as lesões macroscópicas, glândula adrenal, aorta, cérebro (incluindo seções do cérebro, cerebelo, e medula / ponte), ceco, colo do útero, glândula de coagulação, cólon, duodeno, epidídimo, olho (incluindo retina), a vesícula biliar (para outras espécies que não rato), glândula Harderiana, coração, íleo, jejuno, rins, glândula lacrimal (exorbital), fígado, pulmão, linfonodos (superficial e profunda), glândula mamária feminina, esôfago, pâncreas, ovário, glândula paratireóide, nervo periférico, hipófise, próstata, glândula salivar, vesícula seminal, músculo esquelético, pele, medula espinhal (em três níveis: cervical, médiotorácico e lombar), baço, estômago, testículos, timo, glândula tireoide, traqueia, bexiga, útero (incluindo colo do útero), vagina, e uma secção de medula óssea e / ou aspirado de medula óssea). Alguns achados podem sugerir a necessidade de examinar outros tecidos. Além disso, órgãos-alvo com base nas propriedades conhecidas da substância teste devem ser avaliados.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3.8 Estudos de toxicidade reprodutiva | | | |
| a) Quais foram os estudos de toxicidade reprodutiva conduzidos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os estudos de toxicidade reprodutiva que foram conduzidos. No caso de não apresentação de estudos de toxicidade reprodutiva, a justificativa do motivo pelo qual estes estudos foram dispensados deve ser apresentada. | Os estudos de toxicidade reprodutiva devem incluir a avaliação das seguintes fases: 1. Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial. 2. Desenvolvimento pré e pós-natal, incluindo função materna. 3. Desenvolvimento embriofetal. Existe a possibilidade de agrupar as avaliações com roedores em um ou dois estudos. Na abordagem de estudo único, a administração deve se iniciar antes do acasalamento e persistir até o nascimento. A abordagem de dois estudos mais simples consiste em realizar o estudo de fertilidade e associar o estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com o estudo de desenvolvimento embriofetal. Os estudos de desenvolvimento pré e pós-natal deverão ser finalizados e apresentados à autoridade reguladora no dossiê do processo de registro do medicamento. |
| 2.3.8.1 Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial | | | |
| a) Quais foram os modelos animais estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os modelos animais estudados. | Deve ser estudada no mínimo uma espécie roedora, preferencialmente ratos. A proporção adequada de machos e fêmeas é de 1:1. |
| b) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica | Descrever as doses utilizadas no estudo. | A seleção de doses é um dos pontos mais críticos nos desenhos dos estudos de toxicidade reprodutiva. A escolha da dose alta deve ser baseada nos dados de todos os estudos |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | disponíveis (farmacologia, estudos de toxicidade aguda/crônica e toxicocinética). Uma vez determinado a dose alta, as demais doses devem ser selecionadas na sequência descendente e os intervalos entre elas dependem da cinética e de outros fatores de toxicidade. O período de administração poderá ser embasado por dados de estudos de toxicidade de doses repetidas de, no mínimo, um mês de duração. Caso não sejam observados efeitos tóxicos no sistema reprodutor, um intervalo de tratamento pré-acasalamento de 2 semanas para fêmeas e 4 semanas para machos pode ser utilizado. O tratamento deve ocorrer desde o acasalamento e continuar até a eutanásia para os machos e no mínimo até a fase de implantação para as fêmeas. |
| c) Qual foi a via de administração estudada? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever as vias de administração utilizadas no estudo. | A via de administração deve ser a mesma pretendida para uso humano. |
| d) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever o período de observação do estudo. | Fêmea: Período fértil, implantação e desenvolvimento dos estágios embrionários de pré-implantação. Macho: Fase adulta para avaliação de efeitos funcionais (por exemplo, libido, maturação do esperma epididimal) que possam não ter sido detectados em exames histológicos do órgão reprodutor. |
| e) Quais foram os principais resultados observados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia | Descrever os parâmetros que foram avaliados no estudo. | Descrever em que dose os achados foram encontrados e qual a relação dessa dose com a dose máxima tolerada em humanos a fim de avaliar o risco desses achados para humanos. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | <p>Avaliações: maturação de gametas, comportamento no acasalamento, fertilidade, estágio de pré-implantação embrionária, implantação.</p> <p>Durante o estudo: sinais clínicos e mortalidade, alteração de peso corpóreo, consumo de ração, esfregaços vaginais diariamente, pelo menos durante o período de acasalamento, observações relevantes provenientes de outros estudos de toxicidade.</p> <p>Ao final do estudo: necropsia de todos os adultos, preservar órgãos com alterações macroscópicas e órgãos controle para posterior avaliação; preservar testículos, epidídimo, ovários e útero de todos os animais para possível avaliação histológica; contagem e viabilidade de esperma em epidídimo ou testículo; contagem de corpos lúteos e implantações; fetos vivos e mortos.</p> |
| 2.3.8.2 Desenvolvimento pré e pós-natal | | | |
| a) Quais foram os modelos animais estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os modelos animais estudados. | Deve ser estudada no mínimo uma espécie roedora, preferencialmente ratos. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| b) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever a dose utilizada no estudo. | A seleção de doses é um dos pontos mais críticos nos desenhos dos estudos de toxicidade reprodutiva. A escolha da dose alta deve ser baseada nos dados de todos os estudos disponíveis (farmacologia, estudos de toxicidade aguda/crônica e toxicocinética). Uma vez determinada a dose alta, as demais doses devem ser selecionadas na sequência descendente e os intervalos entre elas dependem da cinética e de outros fatores de toxicidade. |
| c) Qual foi a via de administração estudada? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever a via de administração estudada. | A via de administração deve ser a mesma pretendida para uso humano. |
| d) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever o período de observação do estudo. | Período de prenhez e lactação das fêmeas avaliadas. Fêmeas devem ser expostas à substância teste desde a implantação até o final da lactação. |
| e) Quais foram os principais resultados observados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia | Descrever os principais resultados observados | Descrever em que dose os achados foram encontrados e qual a relação dessa dose com a dose máxima tolerada em humanos a fim de avaliar o risco desses achados para humanos. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | <p>Avaliações: Aumento da toxicidade relativa a fêmeas não prenhes, mortalidade pré e pós-natal dos filhotes, crescimento e desenvolvimento alterados, alterações funcionais dos filhotes, incluindo comportamento, maturidade (puberdade) e reprodução.</p> <p>Durante o estudo: sinais clínicos e mortalidade, alteração de peso corpóreo, observações relevantes provenientes de outros estudos de toxicidade, duração da prenhez e parição.</p> <p>Ao Final do Estudo: Necropsia e avaliação macroscópica de todos os adultos, implantações, anormalidades. Contagem de fetos vivos e mortos e peso corpóreo ao nascimento, sobrevivência / crescimento / peso corporal pré e pós-lactação, maturação e fertilidade, desenvolvimento físico, funções sensoriais e reflexas, comportamento da ninhada. Um macho e uma fêmea por ninhada devem ser selecionados para acasalamento na idade adulta com objetivo de avaliar a sua competência reprodutiva.</p> <p>As avaliações não clínicas dos efeitos na lactação são compostas de: transferência para o leite, desenvolvimento dos filhotes lactentes, características físico-químicas e farmacocinéticas da substância, quantidade absorvida estimada e permanência da substância no leite.</p> |
| 2.3.8.3 Desenvolvimento embriofetal | | | |
| a) Quais foram os modelos animais estudados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia | Descrever os modelos animais estudados. | <p>Usualmente duas espécies: uma roedora, preferencialmente ratos, e uma não roedora, preferencialmente coelhos.</p> <p>O uso de outras espécies deverá ser justificado.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | |
| b) Quais foram as doses estudadas? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever as doses utilizadas nos estudos. | A seleção de doses é um dos pontos mais críticos nos desenhos dos estudos de toxicidade reprodutiva. A escolha da dose alta deve ser baseada nos dados de todos os estudos disponíveis (farmacologia, estudos de toxicidade aguda/crônica e toxicocinética). Uma vez determinada a dose alta, as demais doses devem ser selecionadas na sequência descendente e os intervalos entre elas dependem da cinética e de outros fatores de toxicidade. |
| c) Qual foi a via de administração estudada? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever a via de administração estudada. | A via de administração deve ser a mesma pretendida para uso humano. |
| d) Qual foi o período de observação utilizado nos estudos? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever o período de observação do estudo. | Fêmeas devem ser submetidas à eutanásia e examinadas um dia antes da parição. Todos os fetos devem ser identificados individualmente e examinados quanto à viabilidade e anormalidades no dia da eutanásia. |
| e) Quais foram os principais resultados observados? | 2.4 Visão Geral Não Clínica 2.6.6 Resumo escrito de toxicologia 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | Descrever os principais resultados observados. | Descrever em que dose os achados foram encontrados e qual a relação dessa dose com a dose máxima tolerada em humanos a fim de avaliar o risco desses achados para humanos. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Durante o estudo: sinais clínicos e mortalidade, alteração de peso corpóreo, consumo de ração, observações relevantes provenientes de outros estudos de toxicidade.</p> <p>Ao final do estudo: necropsia com avaliação macroscópica de todos os adultos, contagem de corpos lúteos, número de implantações que resultaram em fetos vivos e mortos, peso corpóreo individual fetal, anormalidades fetais, avaliação da placenta, preservar órgãos com achados macroscópicos para possíveis avaliações histopatológicas e órgãos correspondentes em quantidade suficiente para comparação (controle). Nos estudos é necessário que os animais tenham idade e peso comparáveis.</p> |
| 2.3.9 Estudos de tolerância local | | | |
| a) Foram realizados testes de tolerância no local da administração? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | <p>Descrever os resultados dos testes de tolerância no local da administração, quando aplicável.</p> <p>Descrever os modelos animais estudados, as doses utilizadas nos estudos, o local de administração estudado, o período de observação e os principais resultados.</p> | <p>Os testes de tolerância local devem ser realizados nos locais que entrarão em contato com a substância como resultado do método de administração e em locais que poderão entrar em contato acidentalmente ou devido à exposição inevitável ao produto.</p> <p>O local de administração pode ser o mesmo órgão ou tecido, que se destina a ser o alvo terapêutico (por exemplo, a pele para produtos dermatológicos, o olho para medicamentos oftalmológicos), ou o local de administração afastados do alvo terapêutico (por exemplo, sistemas transdérmicos, medicamentos administrados por via endovenosa).</p> <p>No planejamento de ensaios de tolerância local, as seguintes informações devem ser consideradas:</p> <p>As propriedades físico-químicas do produto. Por exemplo, para evitar sofrimentos desnecessários, produtos que são</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>corrosivos pelo seu pH devem ser excluídos de estudos em animais vivos.</p> <p>A farmacodinâmica, dados toxicológicos e farmacocinéticos para a substância ativa, ou a combinação de substâncias ativa, bem como dos excipientes. Avaliação global dos resultados deverá incluir a discussão sobre a adequação do teste de tolerância local e sobre o significado dos resultados para a utilização clínica do produto. O teste de tolerância local pode ser parte de outros estudos sobre toxicidade desde que o medicamento seja administrado sob condições adequadas.</p> |
| b) Foi realizado teste de toxicidade sistêmica? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> <p>2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia.</p> | <p>Descrever resultados do teste de toxicidade sistêmica.</p> <p>Descrever os modelos animais estudados, as doses utilizadas nos estudos, a via de administração estudada, o período de observação e os principais resultados.</p> | <p>Nos casos em que o medicamento não foi testado anteriormente, estudos de avaliação de toxicidade deverão ser conduzidos. Estes estudos devem empregar uma via de administração adequada, que resulta na exposição sistêmica. O ensaio deve incluir as investigações necessárias para revelar sinais de toxicidade em órgãos alvo.</p> <p>Geralmente, estudos para a avaliação da toxicidade sistêmica não serão exigidos nos casos em que:</p> <p>Absorção do produto é tão baixa que a possibilidade de efeitos sistêmicos pode ser excluída;</p> <p>O produto é absorvido, mas a sua toxicidade sistêmica foi previamente investigada.</p> |
| c) Foram realizados testes de tolerância para vias específicas de administração? | <p>2.4 Visão Geral Não Clínica</p> <p>2.6.6 Resumo escrito de toxicologia</p> | <p>Descrever testes de tolerância na via específica de administração, quando aplicável.</p> <p>Descrever os modelos animais estudados, as doses utilizadas nos estudos, a via de administração estudada, o período de observação e os principais resultados.</p> | <p>Via dérmica: Modelo animal a ser utilizado: A seleção das espécies deve ser justificada, geralmente são utilizados coelhos.</p> <p>Parâmetros a serem avaliados: Em relação aos testes de tolerância dérmica, devem ser considerados, no mínimo:</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 2.6.7 Resumo tabulado de toxicologia. | | <p>testes de dose única, doses repetidas e avaliação do potencial de sensibilidade.</p> <p>-Para testes de dose única: 1-Testes relacionados à corrosão da pele poderão ser realizados in vitro. 2-Testes de irritação poderão ser realizados em coelhos. A pele é examinada para avaliar o grau de eritema, edema, descamação, formação de cicatriz e outras lesões. A duração do estudo dependerá das mudanças observadas em 24, 48 e 72 horas depois da administração. Caso as mudanças persistam, poderão ser necessárias observações por período maior que oito dias após a administração.</p> <p>-Para testes de doses repetidas: 1-Deverão ser conduzidos em coelhos (outras espécies animais podem ser utilizadas se adequadamente validadas). 2-A pele deverá ser avaliada durante o mesmo período citado para os testes de dose única. 3-Exames histológicos devem ser considerados caso a caso.</p> <p>-Potencial de Sensibilidade: Sistemas de testes recomendados: Ensaio em cobaia, Ensaio de Linfonodo Local.</p> <p>Via Parenteral: Modelo animal a ser utilizado: A seleção das espécies deve ser justificada.</p> <p>Parâmetros a serem avaliados:</p> <p>-Frequência de administração: Única. Em alguns casos, administrações repetidas (sete dias) podem ser importantes.</p> <p>-Para única administração, observações repetidas dos animais e dos sítios de injeção devem ser realizadas durante 48-96 horas depois da administração. Depois disso, um cuidadoso exame macroscópico dos sítios de injeção e</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>tecidos circundantes deve ser realizado. Caso seja necessário para diagnóstico, um exame histológico poderá ser também realizado.</p> <p>-Para administrações repetidas, observações dos sítios de injeção e de animais devem ser realizadas. Depois da última administração, os procedimentos devem ser os mesmos recomendados para administração única.</p> <p>Via ocular: Modelo animal a ser utilizado: A seleção das espécies deve ser justificada, geralmente são utilizados coelhos.</p> <p>Parâmetros a serem avaliados: O tipo de ensaio de tolerância ocular será determinado pela magnitude da exposição ao produto (por exemplo, produtos que se destinem a ser administrados repetidamente no olho, obviamente requerem estudos mais extensos do que produtos sujeitos a exposição acidental).</p> <p>A avaliação da tolerância para os medicamentos destinados a administração ocular exige: Um teste de tolerância ocular de dose única (normalmente realizado em coelhos). Neste teste, um olho serve como alvo de tratamento e o outro como controle. As áreas em torno dos olhos, incluindo as pálpebras, conjuntiva, córnea e íris, também deverão ser examinadas durante o ensaio. Os olhos devem ser examinados por, pelo menos, 72 horas após a administração. O investigador deve concluir o teste com uma avaliação adequada das reações observadas. O tipo e extensão das investigações realizadas devem ser feitas de forma individual caso a caso. Um teste de tolerância ocular dose repetida (normalmente realizado em coelhos com administração diária durante quatro semanas). O desenho deste teste deve considerar os resultados da tolerância ocular dose única. O</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>exame histológico deverá ser considerado caso a caso. Em ambos os experimentos, avaliações de diferentes tecidos em contato com o produto, bem como o corpo vítreo e do fundo ocular devem ser incluídos. A avaliação da tolerância ocular também é necessária para os produtos que não se destinam a serem administrados aos olhos, mas que se possa razoavelmente esperar que resultem em exposição no decurso da sua utilização clínica normal (por exemplo, loções ou gel utilizados para o tratamento da pele da face, xampu medicinal, etc.). Nestes casos, um teste de tolerância ocular usando uma única administração deverá ser executado.</p> <p>Via Retal: Modelo animal a ser utilizado: A seleção das espécies deve ser justificada, geralmente são utilizados coelhos ou cães.</p> <p>Dosagem: O volume de aplicação é baseado na dose terapêutica humana da formulação galênica ou no volume máximo aplicável à espécie animal. Administração: Normalmente uma ou duas vezes por dia, durante pelo menos 7 dias, de acordo com a utilização clínica.</p> <p>Parâmetros a serem avaliados: Observação da região anal e esfíncter anal, os sinais clínicos (por exemplo, sinais de dor) e fezes (por exemplo, sangue, muco). Eutanásia dos animais após a administração, necropsia e exame macroscópico da mucosa retal. Realização de exame histológico para diagnóstico, se necessário. Como nos medicamentos administrados sobre a pele, potencial de sensibilidade deve ser avaliado por meio de testes validados, geralmente realizados em cobaias.</p> <p>Via Vaginal: Modelo animal a ser utilizado: A seleção das espécies deve ser justificada, geralmente são utilizados coelhos, cães ou ratos. Dosagem: O volume de aplicação é</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>baseado na dose terapêutica humana da formulação galênica ou no volume máximo aplicável à espécie animal. Administração: Normalmente uma ou duas vezes por dia, durante pelo menos 7 dias, de acordo com a utilização clínica.</p> <p>Parâmetros a serem avaliados: Observação da região vaginal, sinais clínicos (por exemplo, sinais de dor) e secreção vaginal (por exemplo, sangue, muco). Se os animais forem submetidos à eutanásia após administração, realizar necropsia e exame macroscópico da mucosa vaginal e do sistema reprodutor. Realização de exame histológico para diagnóstico. Investigações adicionais (isto é, efeitos no muco cervical, ação espermicida) deverão ser consideradas caso a caso. Como nos medicamentos administrados sobre a pele, potencial de sensibilidade deve ser avaliado por meio de testes validados, geralmente realizados em cobaias.</p> |
| 2.3.10 Conclusões da análise não clínica | | | |
| a) Quais documentos relacionados à análise não clínica foram revisados? | Toda a documentação de estudos não clínicos analisada pelo especialista. | Descrever quais documentos foram revisados e considerados para a construção do parecer. | Para os documentos revisados, deve-se identificar sempre o nome e a data do documento. |
| b) Os estudos não clínicos apresentados suportam os estudos clínicos conduzidos com o medicamento? | Análise realizada no item 2.2 Do medicamento que se pretende registrar | Descrever como os resultados não clínicos suportam ou não os estudos clínicos conduzidos com o medicamento para a indicação terapêutica proposta. | Esta avaliação deve ser realizada por meio de uma análise integrada dos estudos de não clínicos apresentados e do plano de desenvolvimento clínico proposto. |
| c) Na avaliação não clínica foi identificado algum risco que necessite de avaliação clínica específica? | Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica | <p>Ao avaliar e interpretar os dados de estudos não clínicos, vários fatores podem afetar o nível de preocupação levantado por um achado não clínico positivo. Estes fatores incluem:</p> <p>a) A presença ou a ausência de relação dose-resposta</p> | Caso estudos clínicos tenham sido conduzidos no Brasil com o medicamento, a análise não clínica deverá ser realizada de modo complementar à análise realizada pela área de pesquisa clínica. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>b) Observação de eventos raros</p> <p>c) Similaridade entre a farmacologia do medicamento e os mecanismos de toxicidade</p> <p>d) Concordância do perfil geral de toxicidade e perfil metabólito entre animais e humanos</p> <p>e) Exposição relativa entre animais e humanos</p> <p>f) Sinais positivos em outros medicamentos da mesma classe terapêutica ou com o mesmo mecanismo de ação</p> <p>Especificamente para a avaliação de toxicidade reprodutiva, os seguintes fatores podem também afetar o nível de preocupação:</p> <p>a) Concordância dos efeitos ao desenvolvimento entre espécies</p> <p>b) Número de achados adversos ao desenvolvimento diferentes</p> <p>c) Efeitos adversos em diferentes estágios do processo de desenvolvimento</p> <p>d) A relação entre toxicidade materna e toxicidade ao desenvolvimento</p> <p>e) Presença ou ausência de toxicidade materna</p> <p>A presença ou a ausência destes fatores pode aumentar ou reduzir o nível de preocupação em relação aos achados não clínicos com o medicamento, porém alguns fatores podem ser mais importantes do que outros dependendo do medicamento em avaliação.</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Descrever quais foram as doses selecionadas para o primeiro estudo clínico em humanos e qual a margem de segurança utilizada para a extrapolação da dose não clínica para a dose clínica. | |
| d) De acordo com o conjunto de dados não clínicos avaliados, as informações de segurança não clínica do medicamento estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | <p>Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> <p>Bula versão do profissional de saúde proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações não clínicas que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente.</p> <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> | <p>A depender dos dados disponíveis, da avaliação de segurança não clínica realizada, dos objetivos específicos de cada item de bula e das orientações descritas neste documento as informações não clínicas, podem ser descritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Na bula do profissional de saúde, no item 3. Características farmacológicas no tópico 3.4 Segurança não clínica e no item 5. Advertências e precauções em tópicos específicos sobre carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva e fertilidade E - Na bula do paciente, no item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Em tópicos específicos sobre potencial do medicamento causar câncer, potencial de toxicidade reprodutiva do medicamento, potencial de comprometimento da fertilidade do medicamento, gravidez e amamentação. <p>Como orientação geral, as informações não clínicas do medicamento descritas em bula devem incluir apenas informações que sejam relevantes para o médico e para o paciente considerando a(s) indicação(ões) terapêutica aprovada(s) e o potencial de reações adversas ao medicamento. Estas informações devem auxiliar o médico em decisões como uso em mulheres ou homens em idade fértil e estratégias para a minimização do risco de reações adversas. Quaisquer frases de precaução a serem incluídas devem estar acompanhadas de uma recomendação prática</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>e relevante para o médico sobre a significância dos achados em animais. Todo o item de bula deve ser escrito com uma linguagem clara para o paciente e para o médico sem conhecimento específico em análise não clínica e apresentar informações acuradas.</p> <p>Normalmente, deve-se incluir informações sobre resultados positivos relevantes. No entanto, informações sobre resultados negativos relevantes também podem ser incluídas se forem julgadas importantes para o uso seguro e eficaz do medicamento e se não estiverem incluídas em outros itens da bula (ex.: ausência de estudos de toxicidade crônica em animais para medicamentos de uso crônico). Se os resultados dos estudos não clínicos não adicionarem informações necessária para o médico, os resultados (tanto positivos quanto negativos) não precisam ser descritos em bula.</p> <p>Como orientação geral, os achados de estudos não clínicos devem ser descritos de modo resumido com frases qualitativas ou com o a descrição das espécies de animais utilizadas nos estudos acompanhados dos resultados, conforme exemplificado a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dados não clínicos não revelaram risco especial para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e ao desenvolvimento. - Efeitos em estudos não clínicos foram observados em exposições consideradas suficientemente maiores em relação a exposição máxima em humanos e indicam pouca relevância para o uso clínico do medicamento. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>- As seguintes reações adversas não foram observadas em estudos clínicos, porém foram vistas em animais em exposições similares aos níveis de exposição clínica e podem ser relevantes para o uso clínico: (...).</p> <p>O texto de bula deve incluir referência cruzada a outros itens da bula nos quais sejam apresentadas informações relacionadas (ex.: item 5. Advertências e precauções da bula do profissional de saúde tópico Uso na gravidez e amamentação, para informações sobre o uso nestas situações clínicas, conforme orientações descritas no item 2.7.14 Análise das informações de segurança relevantes para o texto de bula deste documento).</p> <p>No item 3. Características farmacológicas, tópico 3.4 Segurança não clínica da bula do profissional de saúde, devem ser incluídas informações sobre achados relevantes da avaliação da segurança farmacológica, de toxicocinética, de toxicidade aguda, de toxicidade de doses repetidas e de tolerância local. Em geral, estas informações não clínicas não precisam estar descritas na bula do paciente.</p> <p>No item 5. Advertências e precauções, tópicos específicos sobre carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva e fertilidade da bula do profissional de saúde, devem ser incluídas informações sobre achados relevantes da avaliação de estudos de toxicidade reprodutiva, de genotoxicidade e de carcinogenicidade. Para os estudos de toxicidade reprodutiva devem ser descritas informações sobre os tipos de estudos conduzidos, as espécies animais, as doses em animais ou exposição descrita</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>em termos da dose ou exposição equivalente em humanos e as bases para estes cálculos, duração e tempo da exposição, achados dos estudos, presença ou ausência de toxicidade materna, limitações dos dados. A descrição dos achados maternos e dos filhotes deve incluir informação sobre a relação dose-resposta e severidade dos achados adversos ao desenvolvimento.</p> <p>Achados em estudos não clínicos relevantes para o uso na população pediátrica, incluindo estudos em animais juvenis e estudos peri e pós-natal, devem ser apresentados com uma discussão da sua relevância clínica, sob um tópico específico, se necessário.</p> <p>Informações de carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva e fertilidade também precisam estar descritas na bula do paciente nos tópicos específicos sobre potencial do medicamento causar câncer, potencial de toxicidade reprodutiva do medicamento e potencial de comprometimento da fertilidade do medicamento. Cabe ressaltar que na bula do paciente, as recomendações mais relevantes são àquelas que informam sobre o risco identificado nas avaliações não clínicas e que a descrição dos estudos ou resultados das avaliações não clínicas não é necessária ou informativa para a bula destinada aos pacientes.</p> <p>Os tópicos específicos da bula sobre estudos não clínicos poderão eventualmente serem agrupados a depender dos achados relevantes dos estudos não clínicos citados e do</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>modo de condução do plano de desenvolvimento não clínico do medicamento.</p> <p>É importante ressaltar que dados em humanos sugerindo que o medicamento possa ser carcinogênico, mutagênico, teratogênico ou sugerindo um impacto na fertilidade devem ser descritos nos itens 5. Advertências e Precauções ou item 3. Contraindicações da bula do profissional de saúde e nos itens 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? e item 3. Quando não devo usar este medicamento? da bula do paciente, conforme avaliação de risco dos achados.</p> <p>Da mesma forma, dados em humanos sobre o uso do medicamento durante a gravidez e amamentação devem ser descritos nos itens 5. Advertências e Precauções tópico Uso na gravidez e amamentação ou item 3. Contraindicações da bula do profissional de saúde e nos itens 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? tópico Uso na gravidez e amamentação e item 3. Quando não devo usar este medicamento? da bula do paciente, conforme avaliação de risco dos achados.</p> |
| e) O perfil de segurança não clínico observado com o medicamento pode ser considerado aceitável para a população alvo tendo em vista as informações de segurança não clínica | <p>Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica</p> <p>Bula versão do profissional de saúde revisada</p> | <p>Discutir sobre a aceitabilidade do perfil de segurança não clínico observado com o medicamento para a população alvo e descrever os riscos identificados na análise de segurança clínica que não possam ser adequadamente minimizados por meio do texto de bula revisado.</p> | <p>As conclusões sobre a aceitabilidade do perfil de segurança não clínico pode ser elaborada por meio de uma análise integrada com os dados clínicos revisados nos itens 2.6 Análise de eficácia clínica e 2.7 Análise de segurança não clínica.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| estabelecidas no texto de bula? f) Os dados considerados na análise não clínica realizada são suficientes para caracterizar a segurança não clínica do medicamento para a população alvo? | Bula versão do paciente revisada | Discutir sobre a suficiência dos dados considerados na análise não clínica e descrever as informações faltantes no conjunto de dados considerados na análise. | Para riscos identificados na análise de segurança não clínica que não foram esclarecidos pelos dados clínicos, caso disponíveis, e que não possam ser adequadamente minimizados por meio do texto de bula, o revisor deve solicitar o acompanhamento específico do setor de farmacovigilância. Podem ser estabelecidos compromissos de estudos pós-registro (vide item 2.9 Estudos pós-registro e compromissos assumidos com outras agências reguladoras) para o acompanhamento e investigação detalhada de riscos identificados na análise de segurança não clínica e investigação de incertezas sobre o perfil de eficácia ou segurança do medicamento decorrentes de informações faltantes ou incompletas nos dados avaliados no momento do registro. |
| 2.4 Análise biofarmacêutica | | | |
| 2.4.1 Efeito dos alimentos na biodisponibilidade | | | |
| a) Os alimentos podem influenciar a biodisponibilidade do medicamento? | 2.5.2 Visão Geral de Biofarmacêutica 2.7.1 Resumo dos Estudos Biofarmacêuticos e Metodologias Analíticas 5.3.1 Relatórios de Estudos Biofarmacêuticos | Apresentar dados de estudos clínicos (em voluntários sadios e/ou pacientes) sobre o efeito dos alimentos na biodisponibilidade do medicamento (princípio ativo inalterado ou metabólito ativo), e conclusões relativas à bioequivalência, em relação ao tipo e ao horário da refeição (quando aplicável). Avaliar o efeito dos alimentos na biodisponibilidade do medicamento (princípio ativo inalterado ou metabólito ativo) com base nos parâmetros farmacocinéticos relevantes, em geral área sob a | Os estudos clínicos para avaliação do efeito de alimento sobre a biodisponibilidade do medicamento não devem ser a única evidência para a determinação das recomendações posológicas do medicamento quanto a administração com ou sem alimentos. Outras evidências devem ser consideradas para a determinação da significância clínica do efeito do alimento observado no estudo de biodisponibilidade relativa conforme orientações fornecidas no item 2.8 Análise de informações clínicas relevantes para as recomendações posológicas . |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | curva (AUC), concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) considerando os limites de 80-125%. | |
| b) Quais documentos relacionados à análise biofarmacêutica foram revisados? | Toda a documentação biofarmacêutica analisada pelo especialista. | Descrever quais documentos foram revisados e considerados para a construção do parecer. | Para os documentos revisados, deve-se identificar sempre o nome e a data e do documento. |
| 2.5 Análise de farmacologia clínica | | | |
| a) Quais estudos de farmacologia clínica foram realizados? | <p>2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica</p> <p>2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica</p> <p>5.3.2 Relatórios de Estudos de Farmacocinética Utilizando Biomateriais Humanos</p> <p>5.3.3 Relatórios de Estudos de Farmacocinética em Humanos</p> <p>5.3.4 Relatórios de Estudos de Farmacodinâmica em Humanos</p> | <p>Apresentar uma tabela contendo código e título dos estudos de farmacologia clínica considerados para o resumo de dados apresentado nessa seção.</p> <p>Se disponível, uma tabela com todos os estudos de farmacologia clínica realizados pode ser incluída (a tabela não precisa ser redigitada ou traduzida, pode ser incluído um <i>print</i> da tabela apresentada pela empresa)</p> | <p>Os estudos de farmacologia clínica incluem estudos realizados para avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica em humanos e estudos <i>in vitro</i> realizados em células humanas, tecidos e materiais relacionados (biomateriais humanos).</p> <p>Outras seções podem ser referenciadas quando houver informações relacionadas que sejam relevantes para o entendimento dos dados de farmacologia clínica.</p> <p>Acerca dos estudos <i>in vitro</i> em biomateriais humanos, citar apenas aqueles que sejam importantes para a interpretação dos dados farmacocinéticos ou farmacodinâmicos. Alguns estudos em biomateriais humanos particularmente relevantes são aqueles que avaliam a permeabilidade (ex.: absorção intestinal, passagem na barreira hematoencefálica), a ligação a proteínas, o metabolismo hepático e as interações medicamentosas com base no metabolismo. Essas informações podem ser descritas em conjunto com os dados farmacocinéticos obtidos em humanos no subitem correspondente ao processo farmacocinético relacionado.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.5.1 Farmacocinética | | | |
| a) Os dados farmacocinéticos permitem caracterizar o perfil de absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento? | <p>2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica</p> <p>2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.3.1 Estudos para avaliação da farmacodinâmica primária e secundária</p> | <p>Apresentar dados de absorção, incluindo dados sobre a taxa de absorção (C_{max} e $T_{máx}$), extensão de absorção (AUC) e biodisponibilidade absoluta do medicamento.</p> <p>Apresentar dados de distribuição, incluindo ligação a proteínas plasmáticas e volume de distribuição.</p> <p>Apresentar dados de metabolismo, incluindo vias metabólicas, possíveis efeitos do polimorfismo genético e a formação de metabólitos ativos e inativos.</p> <p>Apresentar dados de excreção, incluindo vias de excreção e meia-vida de eliminação.</p> <p>Identificar se os dados foram obtidos de estudos clínicos específicos, dados obtidos de modelagem (M&S), farmacocinética populacional ou estudos de farmacologia clínica conduzidos com outras formas farmacêuticas, vias de administração ou outras doses.</p> | <p>Informações sobre biodisponibilidade relativa e o efeito dos alimentos na biodisponibilidade apresentadas no item de 2.4 Análise Biofarmacêutica podem ser referenciadas.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>b) Estudos de proporcionalidade de dose foram conduzidos?</p> <p>c) A farmacocinética do medicamento apresenta alterações dependentes do tempo?</p> | <p>2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica</p> <p>2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica</p> | <p>Apresentar dados sobre proporcionalidade de dose ou alterações tempo-dependentes na farmacocinética.</p> <p>Alterações na farmacocinética dependente do tempo devem ser descritas quando aplicável e incluem, por exemplo, alterações nos parâmetros farmacocinéticos decorrentes de autoindução de enzimas hepáticas após doses múltiplas e saturação de enzimas envolvidas no processo de metabolização e excreção.</p> | <p>Os estudos de proporcionalidade de dose avaliam se a concentração da droga, medida geralmente no plasma, é proporcional à dose administrada do medicamento em qualquer período tempo.</p> <p>Os parâmetros farmacocinéticos geralmente utilizados nesses estudos são a AUC e $C_{máx}$, no entanto outros parâmetros dependentes da concentração podem ser utilizados (ex.: $C_{mín}$ no estado de equilíbrio).</p> |
| <p>d) Existe influência de fatores intrínsecos na farmacocinética do medicamento?</p> | <p>2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica</p> <p>2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica</p> | <p>Apresentar dados farmacocinéticos relacionados a fatores intrínsecos (ex.: idade, gênero, etnia ou raça, peso corporal, insuficiência renal e insuficiência hepática).</p> <p>Identificar se os dados foram obtidos de estudos clínicos específicos, dados de análise de subgrupo, dados obtidos de modelagem (M&S) ou farmacocinética populacional.</p> <p>Resultados de estudos e análise de similaridade de dados farmacocinéticos entre regiões ou etnias devem ser resumidos nessa seção.</p> | <p>Caso disponíveis, dados desses estudos que utilizem biomarcadores farmacodinâmicos podem ser incluídos nesse item. Descrições extensas sobre esses estudos que sejam relevantes para a análise poderão ser incluídas no item 2.5.3 Estudos especiais.</p> <p>Guia ICH E5 <i>“Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data”</i></p> |
| <p>e) Existe influência de fatores extrínsecos na farmacocinética do medicamento?</p> | <p>2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica</p> <p>2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica</p> | <p>Apresentar dados farmacocinéticos relacionados a fatores extrínsecos (ex.: fumo, uso de medicamentos ou drogas concomitantes e alimentação).</p> <p>Identificar se os dados foram obtidos de estudos clínicos específicos, dados de análise de subgrupo, dados obtidos de modelagem (M&S) ou farmacocinética populacional. Referenciar, se</p> | <p>Informações sobre a influência dos alimentos na biodisponibilidade apresentadas no item 2.4 Análise Biofarmacêutica podem ser referenciadas e complementadas com informações sobre a influência de alimentos em outros processos farmacocinéticos como o metabolismo (ex.: inibição de enzimas pelo consumo concomitante de <i>grapefruit</i>).</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | necessário, dados de estudos in vitro apresentados no item 2.3. Análise não clínica . Apresentar dados de interações farmacocinéticas clinicamente relevantes com outros medicamentos ou substâncias. | Guia ICH E5 <i>“Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data”</i> |
| f) Existem dados de estudos de farmacocinética populacional? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica | Apresentar dados relacionados à variabilidade inter e intra-individual que possam ser decorrentes de fatores intrínsecos e extrínsecos obtidos por meio de estudos de farmacocinética populacional. | A farmacocinética populacional é o estudo das fontes de variabilidade das concentrações da droga na população alvo que recebeu doses clinicamente relevantes do medicamento em estudo. Algumas características demográficas, fisiopatológicas e terapêuticas como peso corporal, funções metabólicas e de eliminação e o uso de outras terapias geralmente podem alterar as relações de concentração-resposta. A farmacocinética populacional busca identificar os fatores patofisiológicos mensuráveis que alteram a relação dose-resposta e a extensão dessas alterações de forma que as doses do medicamento possam ser alteradas apropriadamente caso tais alterações sejam associadas a mudanças clinicamente significativas do índice terapêutico. |
| g) Existem dados comparativos de farmacocinética obtidos de diferentes estudos? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica | Apresentar dados comparativos de farmacocinética em dose única e em dose múltipla, quando aplicável. | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Apresentar dados farmacocinéticos comparativos entre sujeitos saudáveis e pacientes, se disponíveis. | |
| 2.5.2 Farmacodinâmica | | | |
| a) O mecanismo de ação da droga foi caracterizado? b) Qual o mecanismo de ação da droga? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica Análise realizada no item 2.3.1 Estudos para avaliação da farmacodinâmica primária e secundária | Descrever uma visão geral do mecanismo de ação da droga e de possíveis metabólitos ativos, como informações sobre ligação aos receptores e informações sobre início e/ou término de ação, se disponível. Descrever a classe terapêutica e o código ATC pleiteados pela empresa no pedido, discutir caso haja necessidade de alterações destas informações. Os resultados dos estudos descritos no item 2.3.1 Estudos para avaliação da farmacodinâmica primária e secundária podem ser referenciados. | A informação pode ser apresentada em diferentes níveis, dependendo do que for conhecido, como ao nível celular, de receptor ou membrana, tecido, órgão alvo ou organismo como um todo. A ATC <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> é a sigla para a classificação Anatômica Terapêutico Química, que, em conjunto com a Dose Diária Definida - DDD (<i>Defined Daily Dose</i>), forma o sistema ATC/DDD, que, desde 1996, passou a ser reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como padrão internacional para os estudos de utilização de drogas |
| c) Existem dados de estudos clínicos farmacodinâmicos? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica | Descrever dados sobre os estudos clínicos que avaliaram os efeitos farmacodinâmicos da droga. | Dados da relação entre a dose ou concentração plasmática da droga e a resposta avaliada devem ser avaliados de acordo com o ponto de análise específico. |
| d) Existem dados de estudos de dose-resposta e concentração-resposta (relação farmacocinética/farmacodinâmica)? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica | Apresentar dados da relação entre a dose ou concentração plasmática da droga e a resposta avaliada. Geralmente, estudos de avaliação de dose-resposta ou concentração-resposta (relação farmacocinética/ | A resposta avaliada pode ser um efeito farmacodinâmico favorável (ex.: efeito da droga sobre um desfecho farmacodinâmico substituto do desfecho de eficácia avaliado nos estudos clínicos) ou desfavorável (ex.: efeito da droga sobre a repolarização cardíaca [intervalo QT] ou efeitos adversos previamente associados à classe terapêutica). |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>farmacodinâmica) utilizando desfechos farmacodinâmicos podem ser descritos nessa seção.</p> <p>Adicionalmente, estudos de dose-resposta farmacodinâmicos ou estudos de relação farmacocinética/ farmacodinâmica bem controlados que forneçam evidências importantes de eficácia ou segurança devem ser referenciados nessa seção, porém, discutidos nas seções apropriadas dos tópicos sobre a análise de eficácia ou análise de segurança.</p> | <p>A discussão apresentada nessa seção deve destacar as evidências de suporte para a seleção de doses e os intervalos de dose utilizados nos estudos clínicos confirmatórios. Se existirem informações que possam suportar as instruções de posologia propostas no texto de bula, estas devem ser descritas na seção 2.8 Análise de informações clínicas relevantes para as recomendações posológicas.</p> <p>O guia ICH E4 “Dose-Response Information To Support Drug Registration” pode ser consultado para auxiliar o entendimento de dados da relação dose ou concentração resposta.</p> |
| e) Existem dados de efeitos na eletrofisiologia cardíaca, incluindo informações sobre o efeito no intervalo QT? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica | Apresentar dados da relação entre a dose ou concentração plasmática da droga e os efeitos na eletrofisiologia cardíaca. | Informações específicas sobre a avaliação do efeito da droga na repolarização cardíaca podem ser encontradas no guia ICH E14 “The Clinical Evaluation Of Qt/QtC Interval Prolongation And Proarrhythmic Potential For Nonantiarrhythmic Drugs”. |
| f) Existem dados sobre interações farmacodinâmicas com outros medicamentos ou substâncias? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica | Apresentar dados sobre interações farmacodinâmicas clinicamente relevantes (estudadas ou esperadas) com outros medicamentos ou substâncias. | |
| 2.5.3 Estudos especiais | | | |
| a) Foram conduzidos estudos especiais com o medicamento? | 2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica 2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica | Essa seção deve incluir estudos que forneçam tipos de dados especiais relevantes para determinadas classes de medicamentos (ex.: microbiologia clínica para antimicrobianos, estudos que avaliam | Informações farmacogenéticas de estudos clínicos podem ser descritas, incluindo dados demonstrando uma diferença no benefício ou risco dependendo de um genótipo ou fenótipo específico. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | questões estereoquímicas em drogas que apresentem quiralidade, estudos sobre possíveis efeitos de diferenças genéticas na resposta) ou avaliações específicas de questões relacionadas à farmacologia clínica identificadas ao longo do desenvolvimento do produto. | |
| 2.5.4 Conclusões de farmacologia clínica | | | |
| a) Quais documentos relacionados à análise de farmacologia clínica foram revisados? | Toda a documentação de farmacologia clínica analisada pelo especialista. | Descrever quais documentos foram revisados e considerados para a construção do parecer. | Para os documentos revisados, deve-se identificar sempre o nome e a data do documento. |
| b) Os estudos apresentados permitem caracterizar a farmacologia clínica do medicamento? | Análise realizada no item 2.5 Análise de farmacologia clínica | Avaliar se existem estudos relevantes para a caracterização da farmacologia clínica que não foram apresentados. Discutir os aspectos mais relevantes como evidências que suportem a posologia na população alvo e possíveis alterações posológicas para as populações especiais (ex.: pacientes pediátricos, idosos, insuficiência renal e hepática); inconsistências entre os dados <i>in vitro</i> e os dados clínicos e interações farmacocinéticas ou farmacodinâmica que possam ser clinicamente relevantes. | As conclusões devem ser elaboradas por meio de uma análise integrada dos dados de farmacologia clínica apresentados. |
| c) De acordo com o conjunto de dados de farmacologia clínica avaliados, as características farmacológicas do medicamento estão adequadamente descritas | Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa Análise realizada no item 2.5 Análise de farmacologia clínica | Com base na análise de farmacologia clínica realizada estabelecer as características farmacológicas que devem ser apresentadas no item 3. Características farmacológicas da bula do profissional de saúde e no item 2. Como este medicamento funciona? da bula do paciente. | As características farmacológicas do medicamento descritas em bula devem incluir apenas informações que sejam relevantes para o médico e para o paciente considerando a(s) indicação(ões) terapêutica aprovada(s) e o potencial de reações adversas ao medicamento. Estas informações devem auxiliar o médico em decisões como seleção de dose, |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>nos textos de bula propostos?</p> | | <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>A descrição das características farmacológicas na bula do profissional da saúde deve seguir as seguintes recomendações:</p> <p>O item 3. Características farmacológicas deve ser dividido nos seguintes tópicos:</p> <p>3.1 Mecanismo de ação</p> <p>3.2 Farmacodinâmica</p> <p>3.3 Farmacocinética</p> <p>3.4 Segurança não clínica</p> <p>Tópicos específicos sobre estudos especiais (ex.: dados microbiológicos, farmacogenética) ou dados de farmacologia não clínica podem ser incluídos se houver informações relevantes a serem descritas.</p> <p>As informações que devem constar em cada tópico são:</p> <p>3.1 Mecanismo de ação</p> <p>Descrever informações sobre:</p> | <p>individualização terapêutica e estratégias para a minimização do risco de reações adversas.</p> <p>Normalmente, deve-se incluir informações sobre resultados positivos relevantes. No entanto, informações sobre resultados negativos relevantes também podem ser incluídas se forem julgadas importantes para o uso seguro e eficaz do medicamento.</p> <p>Toda o item de bula deve ser escrito com uma linguagem clara para o paciente e para profissionais de saúde sem conhecimento específico em farmacologia clínica e apresentar informações acuradas. Não deve incluir informações como alegações subjetivas (ex.: efeito rápido, mais rápido) ou com apelo comercial. Indicações de uso não devem ser subentendidas ou sugeridas neste item se não estiverem aprovadas nas indicações de uso do medicamento. Regimes de dose não devem ser subentendidos ou sugeridos neste item se não estiverem aprovados na posologia e modo de usar do medicamento.</p> <p>No tópico 3.1 Mecanismo de ação devem ser apresentadas informações sobre o que se conhece do mecanismo de ação estabelecido do medicamento. A informação pode ser apresentada em diferentes níveis, dependendo do que for conhecido, como ao nível celular, de receptor ou membrana, tecido, órgão alvo ou organismo como um todo.</p> <p>Informações sobre seletividade ao alvo devem ser apresentadas quando os dados sugerirem que a seletividade ao alvo pode ser relacionada à toxicidade ou a eficácia. Informações sobre estudos em animais ou estudos <i>in vitro</i></p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>a) classe terapêutica, podendo ser acompanhada do código ATC b) mecanismo de ação, se conhecido</p> <p>3.2 Farmacodinâmica</p> <p>Descrever resumidamente as propriedades farmacodinâmicas da droga e dos seus metabólitos em humanos. Incluir, se disponíveis e relevantes para a droga, informações sobre:</p> <p>a) Efeito farmacodinâmico principal; b) Efeito em biomarcadores farmacodinâmicos ou em outras medidas clínicas relevantes; c) Tempo para o início do efeito farmacodinâmico e tempo para o pico do efeito farmacodinâmico; d) Reversibilidade do efeito farmacodinâmico; e) Tempo para um efeito farmacodinâmico estável; f) Duração do efeito farmacodinâmico após a retirada da droga ou potencial para efeito rebote; g) Efeitos farmacodinâmicos diferenciados em subgrupos ou populações especiais; h) Relação(ões) farmacocinética/ farmacodinâmica. Descrever a população estudada e a relação entre os parâmetros farmacocinéticos, a dose e a concentração com o efeito avaliado utilizando desfechos farmacodinâmicos; i) Efeitos na eletrofisiologia cardíaca, incluindo informações sobre o efeito no intervalo QT, dose ou intervalo de dose estudado e qualquer relação exposição-resposta identificada.</p> | <p>podem ser incluídas se forem úteis e relevantes considerando a exposição em humanos.</p> <p>Raramente é necessário, porém em casos específicos, a inclusão de uma breve descrição sobre a fisiopatologia da doença pode facilitar o entendimento da farmacologia do medicamento.</p> <p>Se diferentes mecanismos de ação suportarem a resposta em diferentes indicações aprovadas, devem ser apresentadas informações sobre o mecanismo de ação do medicamento para cada indicação aprovada. Se o mecanismo de ação não for conhecido, esta informação deve ser descrita. Não devem ser incluídas informações sobre o mecanismo de ação de indicações terapêuticas não aprovadas.</p> <p>No tópico 3.2 Farmacodinâmica devem ser apresentadas informações sobre as propriedades farmacodinâmicas do medicamento referentes a(s) indicação(ões) terapêutica(s) aprovada(s), incluindo uma descrição de quaisquer efeitos bioquímicos ou efeitos fisiológicos farmacológicos da droga ou de metabólitos ativos que sejam relacionados ao efeito clínico da droga, à reações adversas ou à toxicidades.</p> <p>A relevância do marcador farmacodinâmico depende do grau de relação mecanística entre biomarcador e o efeito clínico ou toxicológico da droga. Podem ser incluídas informações sobre efeitos farmacodinâmicos indesejáveis, com referência cruzada a outros itens da bula, como item reações adversas.</p> <p>Deve ser incluído neste tópico, uma descrição concisa do desenho dos estudos principais e o resultado dos estudos de</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>3.3 Farmacocinética</p> <p>Descrever resumidamente as propriedades farmacocinéticas do medicamento, incluindo informações sobre:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Introdução geral descrevendo as propriedades farmacocinéticas gerais, clinicamente significantes da droga e seus metabólitos relevantes. Por exemplo, essa introdução pode incluir informações sobre a linearidade ou não linearidade da farmacocinética da droga com relação à dose ou ao tempo e apresentar a razão para a não linearidade; se o medicamento é uma pró-droga ou se existem metabólitos ativos; informações sobre quiralidade, solubilidade; informação da população na qual os dados gerais de farmacocinética foram obtidos. 2. Absorção: absorção completa ou incompleta; biodisponibilidade absoluta; a presença, o local (fígado ou intestino) e a extensão do efeito de primeira passagem; $T_{máx}$; a influência dos alimentos na absorção (descrever os parâmetros farmacocinéticos AUC e $C_{máx}$ obtidos nos estudos específicos e informações sobre o tipo de refeição avaliado em relação às calorias e composição, se relevante); a biodisponibilidade sistêmica no caso de medicamentos aplicados localmente. Se disponível, informação sobre o local da absorção no trato gastrointestinal deve ser incluída, pois pode ser importante no caso de administração enteral do medicamento. | <p>interação ou estudos em populações específicas com um impacto clinicamente significativo na farmacodinâmica (que seja independente das alterações farmacocinéticas).</p> <p>Descrever se não existirem efeitos da droga no intervalo QT com base nos resultados do estudo (ex.: Em uma dose X vezes a dose máxima aprovada, o medicamento Y não prolonga o intervalo QT em uma extensão clinicamente relevante.). Se existirem riscos clinicamente significantes associados ao prolongamento do intervalo QT, deve ser feita referência cruzada a outros itens da bula, como advertências e precauções.</p> <p>Resultados de todos os estudos farmacodinâmicos clinicamente relevantes em pacientes pediátricos devem ser descritos neste tópico. Os resultados devem ser apresentados por idade ou por faixas etárias relevantes e devem ser referentes a(s) indicação(ões) terapêutica(s) aprovada(s).</p> <p>Informações farmacogenéticas de estudos clínicos podem ser descritas neste tópico ou em tópico específico (ex.: Farmacogenética) evitando a repetição de informações e com referência cruzada entre os itens.</p> <p>Descrever se não houver dados farmacodinâmicos relevantes ou se o efeito farmacodinâmico for desconhecido.</p> <p>No tópico 3.3 Farmacocinética devem ser apresentadas informações sobre as propriedades farmacocinéticas do</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>3. Distribuição: ligação à proteína plasmática; volume aparente de distribuição por quilograma de peso corporal (L/Kg); concentração tecidual e/ou plasmática; informação sobre os comportamentos de distribuição; envolvimento de proteínas transportadoras.</p> <p>4. Metabolismo: o grau de metabolismo; informação sobre os metabólitos; atividade dos metabólitos e contribuição para o efeito ou para a toxicidade; enzimas envolvidas no metabolismo; local de metabolização.</p> <p>5. Eliminação: meia-vida de eliminação; clearance total; variabilidade inter ou intraindividual no clearance total; vias de eliminação da substância inalterada e dos metabólitos incluindo a fração de eliminação hepática e renal; envolvimento das proteínas transportadoras e mecanismo de eliminação (ex.: secreção ativa, filtração glomerular).</p> <p>6. Efeito farmacocinético em subgrupos ou populações especiais: incluir os resultados de estudos ou análises que avaliaram o potencial de diferenças farmacocinéticas em diferentes subgrupos ou populações especiais de sujeitos de pesquisa ou de pacientes. Descrever, em termos quantitativos, as variações dos parâmetros farmacocinéticos com relação aos fatores idade (pacientes pediátricos e idosos), gênero, etnia, comprometimento renal ou hepático (incluindo informação do grau de comprometimento) ou descrever caso não haja dados sobre alteração dos parâmetros farmacocinéticos para estas subpopulações ou populações especiais. Se</p> | <p>medicamento para a dose recomendada, concentração e formulação comercializada.</p> <p>Se as propriedades farmacocinéticas descritas em bula foram obtidas de outras vias de administração, outras formas farmacêuticas, outras doses, dados obtidos de modelagem (M&S) ou farmacocinética populacional, essa informação deve estar descrita na bula.</p> <p>O uso de termos gerais como “exposição sistêmica” deve ser evitado ou deve estar acompanhado de explicação, como, “exposição sistêmica (isto é, AUC).”</p> <p>Informações sobre o efeito do polimorfismo genético de enzimas ou transportadores na absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação da droga ou dos seus metabólitos podem ser descritas neste tópico ou em tópico específico (ex.: Farmacogenética) evitando a repetição de informações e com referência cruzada entre os itens.</p> <p>Se a variação dos parâmetros farmacocinéticos em subgrupos ou populações especiais de sujeitos de pesquisa ou de pacientes forem consideradas clinicamente significativas deve ser feita referência cruzada a outros itens de bula relevantes, como advertências e precauções e posologia e modo de usar.</p> <p>As informações farmacocinéticas em pacientes pediátricos devem ser referentes a(s) indicação(ões) terapêutica(s) aprovada(s). Descrever os resultados de estudos farmacocinéticos em diferentes grupos pediátricos incluindo comparação com dados em adultos, se disponível. Descrever a(s) forma(s) farmacêutica(s) usadas nos estudos</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>disponíveis, descrever em termos quantitativos as variações dos parâmetros farmacocinéticos com relação a outros fatores como gravidez, peso corporal, fumo e polimorfismo metabólico.</p> <p>7. Estudos de interação medicamentosa: descrever os resultados de estudos de interação medicamentosa <i>in vitro</i> que indicam se o medicamento pode induzir ou inibir enzimas metabolizadoras. Estudos <i>in vitro</i> com resultados negativos podem ser incluídos resumidamente, indicando os medicamentos ou classes terapêuticas com as quais não se espera que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes. Incluir referência cruzada ao item 6. Interações medicamentosas da bula do profissional de saúde.</p> <p>A bula do paciente deve conter as seguintes informações:</p> <p>Conforme Resolução RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009, no item 2. Como este medicamento funciona? da bula do paciente, descrever resumidamente as ações do medicamento em linguagem acessível à população em geral e informar o tempo médio estimado para o início da ação do medicamento, quando aplicável.</p> | <p>farmacocinéticos em pacientes pediátricos e, se apropriado, a dose que produziria exposição similar a observada em adultos. Mencionar as incertezas devido às limitações dos dados disponíveis.</p> <p>Descrever os resultados de estudos farmacocinéticos em pacientes idosos (idade ≥ 65 anos) incluindo comparação com dados em pacientes mais jovens, se disponível. As análises relacionadas à idade podem ser incluídas considerando a idade como uma variável categórica ou contínua. Podem ser usados outros limites de idade ou faixas de idades para descrever os resultados, conforme apropriado (ex.: pacientes de 65 a 75 anos e acima de 75 anos).</p> <p>Descrever, brevemente, os resultados em pacientes ou sujeitos de pesquisa com comprometimento renal incluindo comparação com dados de pacientes ou sujeitos de pesquisa com função renal normal. Incluir informação sobre os critérios utilizados para a classificação do grau de comprometimento renal (ex.: leve, moderado ou grave de acordo com clearance da creatinina ou taxa de filtração glomerular). Descrever, se conhecidas, informações sobre o efeito da hemodiálise, da terapia de substituição renal ou da diálise peritoneal crônica na depuração da droga e dos seus metabólitos.</p> <p>Descrever, brevemente, os resultados em pacientes ou sujeitos de pesquisa com comprometimento hepático incluindo comparação com dados de pacientes ou sujeitos de pesquisa com função hepática normal. Incluir informação sobre os critérios utilizados para a classificação do grau de comprometimento hepático.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>As informações a serem descritas no tópico 3.4 Segurança não clínica da bula do profissional de saúde devem seguir as orientações descritas no item 2.3.9 Conclusões da análise não clínica deste documento.</p> <p>As informações sobre interações medicamentosas clinicamente significativas (com base em dados <i>in vitro</i>, estudos farmacodinâmicos e/ou estudos <i>in vivo</i>) devem ser apresentadas no item 6. Interações medicamentosas da bula do profissional de saúde e no item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? da bula do paciente.</p> |
| 2.6 Análise de eficácia clínica | | | |
| 2.6.1 Visão geral dos estudos de eficácia | | | |
| <p>a) Os estudos clínicos controlados relativos à indicação terapêutica proposta considerados para a avaliação de eficácia estão identificados?</p> <p>b) Os estudos clínicos confirmatórios foram identificados?</p> | <p>2.5.4 Visão Geral de Eficácia 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 5.2 Lista Tabular de todos os estudos clínicos</p> | <p>Listar e identificar (por meio de código e título), todos os estudos clínicos relativos à indicação terapêutica proposta que foram realizados e apresentados pela empresa para a avaliação de eficácia.</p> <p>Identificar os estudos clínicos confirmatórios.</p> | <p>A informação no parecer pode ser apresentada por meio de texto ou tabela. A tabela deve estar em português e pode ser organizada de diferentes modos tais como por propósito do estudo, grupo controle, tamanho, duração, conforme for mais adequado para a revisão dos dados.</p> <p>Os estudos considerados para avaliação de eficácia incluem estudos de eficácia, de dose-resposta, de eficácia comparativa, de eficácia em longo prazo e de eficácia em subgrupos ou populações especiais, se for o caso.</p> <p>Caso haja mais de uma indicação terapêutica pleiteada, a análise de eficácia deve ser separadamente para cada indicação terapêutica.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Os estudos clínicos confirmatórios são aqueles definidos no Guia ICH E8 “ <i>General Considerations for Clinical Trials</i> ” que também podem ser denominados em inglês de “ <i>pivotal studies</i> ”. |
| <p>c) Na análise de eficácia apresentada pela empresa, foram considerados todos os dados relevantes, positivos ou negativos?</p> <p>d) Foram descritas as razões para que estudos aparentemente adequados e bem controlados não tenham sido considerados pela empresa?</p> <p>e) Foram citados os estudos terminados prematuramente?</p> <p>f) O impacto dessa finalização prematura foi considerado na avaliação de eficácia?</p> | <p>2.5.4 Visão Geral de Eficácia</p> <p>2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica</p> <p>5.2 Lista Tabular de todos os estudos clínicos</p> | <p>Descrever o racional apresentado pela empresa que justifique o porquê dados relevantes ou estudos aparentemente adequados e bem controlados não foram considerados na análise de eficácia, incluindo a avaliação crítica do impacto dessas exclusões no conjunto de dados apresentado.</p> <p>Caso o racional apresentado pela empresa não justifique a exclusão de dados relevantes ou estudos aparentemente adequados e bem controlados, descrever a avaliação crítica realizada pelo revisor mencionando os pontos de divergência da análise.</p> | <p>Verificar na Lista Tabular de Estudos Clínicos se há estudo relevante que não foi considerado pela empresa na análise de eficácia apresentada na Visão Geral de Eficácia e no Resumo de Eficácia.</p> <p>Verificar se houve estudo clínico conduzido no Brasil ou estudo clínico que incluiu centros clínicos no Brasil com resultados negativos que possam, eventualmente, não terem sido apresentados pela empresa (vide item 2.2 Do medicamento que se pretende registrar).</p> <p>Avaliar se o racional apresentado pela empresa justifica a exclusão de dados relevantes ou estudos aparentemente adequados e bem controlados.</p> <p>É importante enfatizar que a existência e os resultados de estudos clínicos adequados e bem controlados que não demonstraram um efeito não pode ser ignorada. É importante levar os resultados destes estudos em consideração na avaliação da efetividade da droga em estudo.</p> |
| g) Na análise de eficácia realizada pelo revisor, | Procedimento específico de busca de dados em literatura | Descrever os critérios utilizados para a pesquisa de dados externos ao dossiê de registro, identificar quais | Em situações específicas, outras fontes de dados externas ao dossiê de registro podem ser pesquisadas conforme |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| foram consideradas outras fontes de dados externas ao dossiê de registro? | | dados foram considerados na análise de eficácia e o seu impacto no conjunto de estudos apresentado pela empresa. | procedimento específico de busca de dados em literatura e incluem estudos clínicos, com mesmo grau de evidência dos estudos terapêuticos confirmatórios apresentados pela empresa, conduzidos por outros patrocinadores (como instituições governamentais) com o mesmo medicamento e para a mesma indicação terapêutica em análise. |
| h) No caso de indicação para pacientes pediátricos em que houve extrapolação pediátrica, a estratégia está adequada? | 2.5.4 Visão Geral de Eficácia 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 5.2 Lista Tabular de todos os estudos clínicos | Descrever a justificativa da ausência de estudos de eficácia na população pediátrica com base em estratégia de extrapolação pediátrica. Descrever a avaliação crítica do revisor da racionalidade da extrapolação de dados de estudos conduzidos em adultos ou em outras populações pediátricas. | Guia ICH E11 e E11(R1) adendo <i>“Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population”</i> . |
| 2.6.2 Estudos clínicos confirmatórios | | | |
| a) Quantos estudos clínicos confirmatórios foram apresentados? | 2.5.4 Visão Geral de Eficácia 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 5.2 Lista tabular de todos os estudos clínicos | Descrever o racional apresentado pela empresa sobre a robustez do(s) estudo(s) clínico(s) confirmatórios apresentados, acompanhado de avaliação crítica do revisor. | O número de estudos clínicos confirmatórios apresentados pode variar a depender do contexto da doença e do medicamento em avaliação. |
| b) Foi apresentado racional sobre a robustez do(s) estudo(s) clínico(s) confirmatórios? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | No caso de apresentação de apenas um estudo clínico confirmatório, descrever o racional apresentado pela empresa sobre a robustez do estudo e sobre o contexto da doença e do medicamento em avaliação que justifique a não apresentação de outros estudos clínicos confirmatórios, acompanhado de avaliação crítica do revisor. | Não existe requerimento formal de que sejam apresentados dois ou mais estudos clínicos confirmatórios. Entretanto, um programa de desenvolvimento clínico com vários estudos é o modelo mais apropriado para fornecer a variedade de dados necessária para confirmar o uso adequado do medicamento na população alvo. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| c) No caso de apresentação de estudo clínico confirmatório único, o racional sobre a robustez do estudo e sobre o contexto da doença e do medicamento em avaliação justifica a não apresentação de outros estudos clínicos confirmatórios? | | | <p>Em algumas circunstâncias, a submissão de apenas um estudo clínico confirmatório pode ser aceita. Nesses casos, o estudo deve ser particularmente convincente quanto a sua robustez.</p> <p>A avaliação da robustez do estudo compreende a análise da adequabilidade do desenho do estudo, sua validade interna e externa, relevância clínica, significância estatística, qualidade do dado e consistência interna.</p> <p>A avaliação final sobre a robustez dos estudos clínicos dependerá da análise técnica completa dos dados de eficácia apresentados no processo e deve ser descrita no item 2.6.5 Conclusões de Eficácia Clínica.</p> <p>FDA Guidance for Industry, “Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products”, maio de 1998</p> <p>EMA Guidance “Points To Consider On Application With 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study”, maio 2001</p> <p>ICH E17 “General Principles For Planning And Design Of Multi-Regional Clinical Trials”</p> |
| d) Caso tenha sido apresentado mais de um estudo clínico confirmatório, as características dos estudos (desenho, métodos estatísticos, população e | 2.5.4 Visão Geral de Eficácia 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 5.2 Lista tabular de todos os estudos clínicos 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | No caso em que mais de um estudo clínico confirmatório tenha sido apresentado, avaliar a similaridade das características dos estudos (desenho, métodos estatísticos, população e resultados). | Em geral, orienta-se que a análise seja conduzida no item 2.6.2 Estudos clínicos confirmatórios para submissões que não incluam análises de dados agrupados, que se baseiam na submissão de um único estudo clínico para a aprovação, para a descrição de resultados de busca na literatura e para a revisão de estudos clínicos individuais que sejam parte |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>resultados) são semelhantes?</p> <p>e) Cada estudo clínico confirmatório deve ser descrito individualmente ou podem ser descritos de modo conjunto (por meio de análises comparativas ou combinadas)?</p> | | <p>Descrever a avaliação crítica do revisor do modo escolhido para a descrição dos estudos (descrição individual ou de modo conjunto por meio de análises comparativas ou combinadas) e a justificativa da escolha com base na similaridade das características dos estudos.</p> | <p>essencial para a compreensão das análises agrupadas de eficácia ou segurança.</p> <p>Na maioria dos casos os estudos clínicos individuais para suportar a eficácia podem ser similares e não necessariamente requerem que o revisor descreva as informações dos itens 2.6.2.1 Características do desenho do estudo e 2.6.2.2 Métodos estatísticos do estudo para cada estudo em separado.</p> <p>Se houver vários estudos de desenho similar, é mais eficiente descrever estas informações de modo agrupado, e apontar as diferenças entre os estudos por meio de tabela (ex.: diferenças na duração, tamanho amostral, critério de exclusão).</p> <p>As características da população do estudo e os resultados individuais devem ser descritos separadamente para cada estudo clínico confirmatório.</p> |
| <p>f) O relatório dos estudos de eficácia e segurança submetido contempla todas emendas ao protocolo do estudo realizadas?</p> | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Avaliar nos apêndices do relatório quais foram as emendas ao protocolo realizadas. | |
| <p>g) A empresa declarou ter cumprido as Boas Práticas Clínicas?</p> <p>h) O estudo foi auditado pela empresa? O estudo foi inspecionado pela ANVISA? O estudo foi inspecionado</p> | <p>5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>Análise realizada no item 2.2 Do medicamento que se pretende registrar</p> | <p>Para os estudos clínicos confirmatórios, descrever se as Boas Práticas Clínicas foram cumpridas, conforme declarado pela empresa.</p> <p>Descrever e se houve auditoria do estudo pela empresa e inspeção de BPC realizada pela ANVISA ou por outra agência reguladora, para as situações definidas no item 2.2 deste documento.</p> | Resolução - RDC N° 09, de 20 de fevereiro de 2015 |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| por outras agências reguladoras? | | | |
| 2.6.2.1 Características do desenho do estudo | | | |
| 2.6.2.1.1 Critérios de inclusão e exclusão | | | |
| a) Os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos são adequados à população alvo do(s) estudo(s)? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional | Descrever os critérios de inclusão e exclusão do estudo acompanhados da avaliação crítica. A avaliação crítica deve mencionar como as características da doença (fisiopatológicas e epidemiológicas, como estágio ou gravidade da doença, faixa de idade, medicamentos concomitantes mais frequentes na população alvo de pacientes) relacionadas à indicação proposta estudada estão refletidas nos critérios de inclusão e exclusão. As limitações e o impacto destes critérios na validade interna e externa (generalização) do estudo devem ser mencionados. | Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta. Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre critérios de inclusão e exclusão para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, incluindo critérios de exclusão recomendados com base no perfil de segurança preliminar do medicamento em avaliação ou da classe da terapêutica, e estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica. |
| b) Houve exclusão no(s) estudo(s) clínico(s) confirmatório(s) de populações de pacientes potencialmente relevantes para a indicação proposta? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional | Descrever as populações de pacientes potencialmente relevantes para a indicação proposta não representada no estudo, acompanhado de avaliação crítica do revisor das implicações clínicas da exclusão. | As populações potencialmente relevantes devem ser identificadas a partir das informações disponíveis sobre as características da doença apresentadas no contexto terapêutico (fisiopatológicas e epidemiológicas) e de populações especiais (como crianças, idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática). |
| 2.6.2.1.2 Desenho do estudo e esquemas de tratamento | | | |
| a) As características do desenho do estudo e os | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever brevemente as características do desenho do estudo e os esquemas de tratamento propostos, mencionando os seguintes aspectos: | Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| esquemas de tratamento foram apresentadas? | <p>Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional</p> <p>Análise realizada no item 2.4.1 Efeitos dos alimentos na biodisponibilidade.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - número de centros; - se houve cegamento; - se houve randomização; - fase do estudo (ex.: fase I, II ou III); - períodos do estudo (ex.: aberta, pré-tratamento [run-in], manutenção); - previsão de cruzamento (crossover) entre os grupos de tratamento; - duração do estudo; - critérios para interrupção/ descontinuação do tratamento ou para ingresso em outra fase do estudo; - grupos de tratamento e - doses utilizadas. - condição de administração do medicamento em relação a alimentação (alimentado ou jejum). - forma farmacêutica, concentração e unidades posológicas administradas no estudo. | <p>Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre desenho de estudo e esquemas de tratamento usuais para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, guias gerais de desenho de estudo clínico e o desenho de estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica.</p> <p>A necessidade de estabelecer orientações específicas para a administração do medicamento no estudo clínico em relação ao tipo e ao horário da refeição (quando aplicável) deve ser avaliada com base nas condições observadas no estudo de efeito dos alimentos na biodisponibilidade do medicamento.</p> |
| b) Características não usuais do desenho do estudo foram utilizadas? | <p>5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional</p> | <p>Características não usuais de desenho de estudo e desenhos atípicos como utilização de fase de pré-tratamento [run in] e de métodos de enriquecimento da população recrutada devem ser mencionadas.</p> <p>Descrever a avaliação do impacto dessas características não usuais e desenhos atípicos na validade externa (generalização) do estudo. Por exemplo, uma taxa elevada de exclusões durante a fase de pré-tratamento [run in] assim como um método de enriquecimento não aplicável na prática médica pode afetar a validade externa (generalização) do estudo.</p> | <p>FDA Guidance for Industry “<i>Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products</i>”, draft version, dezembro 2012.</p> <p>FDA Guidance for Industry “<i>Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics</i>”, draft version, fevereiro de 2010.</p> <p>EMA Guideline “<i>Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design</i>”, outubro de 2007.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | FDA Guidance for Industry "Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products", maio de 1998. |
| c) O tipo de grupo controle utilizado no estudo está adequado? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional | Descrever o grupo controle e regime posológico utilizado no estudo acompanhado da justificativa da escolha apresentada pela empresa de acordo com as orientações deste item. Descrever a avaliação crítica da adequabilidade do comparador. | Guia ICH E10 "Choice of control group in clinical trials". Para conduzir a avaliação crítica da adequabilidade de comparador ativo considerar os seguintes cenários: Avaliar se o comparador está registrado no Brasil para mesma indicação terapêutica e condições de uso (linha e esquema de tratamento, população alvo e regime posológico) avaliadas no estudo clínico. Caso a indicação terapêutica e a as condições de uso registradas no Brasil sejam as mesmas utilizadas no estudo clínico, o comparador ativo é considerado válido. Caso haja diferenças entre a indicação terapêutica ou condições de uso registradas no Brasil e as utilizadas nos estudos clínicos ou caso o comparador ativo não tenha registro válido no Brasil, o revisor deverá avaliar criticamente o racional apresentado pela empresa que justifique as diferenças ou a ausência de registro. Caso o registro, a indicação terapêutica ou alguma das condições de uso do medicamento comparador utilizado no estudo clínico tenham sido objeto de indeferimento no Brasil por motivos de eficácia e segurança, o comparador ativo não é considerado válido e o estudo não é aceitável no país. Para os demais casos, a avaliação será realizada caso a caso e o revisor deverá justificar o uso do comparador. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>A existência de outros potenciais comparadores com perfil de eficácia e segurança mais adequado deve ser avaliada. A empresa deverá encaminhar justificativa detalhada da seleção do comparador utilizado nos casos em que exista(m) outro(s) potenciais comparadores com perfil de eficácia e segurança mais adequado.</p> <p>Para conduzir a avaliação crítica da adequabilidade do comparador placebo considerar os seguintes aspectos:</p> <p>Avaliar se o uso de placebo é válido do ponto de vista metodológico e se a taxa de resposta do placebo é constante.</p> <p>A validade do uso do placebo do ponto de vista metodológico deve considerar fatores como o momento histórico em que o estudo foi conduzido, o tempo de administração do placebo dentro do estudo entre outras características do desenho do estudo.</p> <p>A avaliação da constância da taxa de resposta ao placebo pode ser realizada a partir dos resultados de estudos anteriores controlados por placebo avaliados pela Anvisa, estudos publicados, guias acadêmicos.</p> <p>Se estudos controlados por placebo não tiverem sido conduzidos, a presunção de que a taxa de resposta do placebo para a doença indicada é virtualmente constante pode ser obtida a partir das características da doença, correlação farmacocinética, efeitos clínicos, etc.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| d) A duração dos estudos está adequada? | <p>5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional</p> | <p>Descrever a duração do estudo, especificando suas diferentes fases, acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar a relação entre a duração do estudo e fatores como o objetivo do tratamento, o desfecho primário avaliado e a indicação terapêutica proposta.</p> | <p>Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta.</p> <p>Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre desenho de estudo e esquemas de tratamento usuais para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, guias gerais de desenho de estudo clínico e o desenho de estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica.</p> |
| e) O regime posológico do medicamento em estudo selecionado para avaliação nos estudos clínicos confirmatórios é adequado considerando a população alvo geral de pacientes e indicação terapêutica em avaliação? | <p>2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica</p> <p>2.5.4 Visão Geral de Eficácia</p> <p>2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica</p> <p>2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica</p> <p>5.3.5 Relatório dos Estudos de Eficácia e Segurança</p> <p>Análise realizada no item 2.5.2 Farmacodinâmica</p> | <p>Descrever o regime posológico selecionado para avaliação nos estudos clínicos confirmatórios acompanhada de avaliação crítica do revisor.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar como os resultados obtidos nos estudos de dose-resposta anteriores (estudos de farmacologia clínica com desfechos farmacodinâmicos, desfechos substitutos ou, excepcionalmente, com desfechos que meçam o benefício clínico direto) que avaliaram e compararam diferentes regimes posológicos suportam a escolha do regime posológico utilizado nos estudos clínicos confirmatórios.</p> <p>Além da relação exposição-resposta para eficácia e/ou segurança, o índice terapêutico da droga deve ser considerado nesta avaliação.</p> <p>Mencionar caso existam pontos de divergência entre o racional apresentado pela empresa e a análise do revisor.</p> | <p>Guia ICH E4 <i>"Dose-Response Information To Support Drug Registration"</i>.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.6.2.1.3 Desfechos clínicos | | | |
| <p>a) Os desfechos dos estudos (primários, secundários e exploratórios) estão adequados?</p> <p>b) Os métodos utilizados para avaliação dos desfechos são adequados e validados?</p> | <p>2.5.4 Visão Geral de Eficácia 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> | <p>Descrever os desfechos clínicos do estudo, agrupando-os em desfechos primários, secundários e exploratórios.</p> <p>Mencionar se os desfechos clínicos foram definidos prospectivamente, acompanhado de avaliação crítica do revisor de sua adequação ao desenho do estudo proposto e das suas limitações.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar a fonte utilizada como referência para a análise e descrever os seguintes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) a justificativa da empresa para a escolha do desfecho; b) o histórico regulatório quanto à aceitação do desfecho pelas agências reguladoras de referência, EMA e FDA; c) o histórico de validação do desfecho; d) o nível de evidência clínica do desfecho; e) justificativa para o uso de desfechos substitutos, desfechos farmacodinâmicos e biomarcadores. <p>Se com base na avaliação crítica descrita acima for verificado que há limitada experiência clínica ou</p> | <p>Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta.</p> <p>Especificamente para medicamentos oncológicos, considerar também o guia da Anvisa sobre desfechos clínicos denominado "Guia para Desfechos para Estudos Clínicos de Medicamentos Oncológicos" que pode ser útil na avaliação desse tipo de medicamento.</p> <p>Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre desenho de estudo e esquemas de tratamento usuais para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, guias gerais de desenho de estudo clínico e o desenho de estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica.</p> <p>FDA Guidance for Industry "Multiple Endpoints in Clinical Trials", draft version, janeiro 2017.</p> <p>Desfechos clínicos são definidos como uma característica ou variável que reflete como o paciente se sente, funciona ou sobrevive.</p> <p>O nível de evidência clínica do desfecho clínico reflete sua habilidade de fornecer uma avaliação razoável do benefício clínico.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>regulatória com o desfecho, deverá ser conduzida a avaliação dos aspectos descritos abaixo.</p> <p>Essas avaliações são essenciais para o desfecho primário, recomendadas para os desfechos secundários e opcionais para os desfechos exploratórios.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Foi avaliada a validade do desfecho na condição estudada (se o desfecho é validado ou não na condição estudada ou em condição similar que permita extrapolação das conclusões)? b) Foi avaliada a precisão do desfecho (nível de variabilidade e erro da medida)? c) Foi avaliada a confiabilidade do desfecho (reprodutibilidade da medida)? d) Foi avaliada a acurácia do desfecho (exatidão da medida)? e) Foi avaliado o grau de objetividade e subjetividade (nível de interpretação relacionada à medida) do desfecho? | <p>Os desfechos clínicos podem ser uma medida direta de benefício clínico, uma medida substituta (<i>surrogate</i>) validado, uma medida substituta (<i>surrogate</i>) não validado, mas que é razoavelmente capaz de indicar o benefício clínico ou uma medida de qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p>Desfechos farmacodinâmicos e biomarcadores, embora sejam medidas clínicas, fornecem, em geral, um baixo nível de evidência clínica, pois possuem pouca relação com o benefício clínico. A depender do contexto da doença e do medicamento em avaliação, esses desfechos podem ser relevantes para fornecer evidências de eficácia que possivelmente necessitarão de confirmação posterior por meio de avaliação de desfechos de maior relação com o benefício clínico.</p> <p>Limitações do desfecho são características inerentes à medida que reduzem a sua capacidade de prever o real benefício clínico para o paciente, como grau de subjetividade na interpretação da medida.</p> <p>O desfecho primário impacta diretamente o desenho do estudo clínico e o cálculo do tamanho amostral e deve refletir efeitos clinicamente relevantes.</p> <p>Os desfechos secundários, geralmente, apoiam os resultados do desfecho primário, além de serem essenciais para concepção de novas hipóteses.</p> <p>Os desfechos exploratórios, geralmente, não são planejados prospectivamente ou controlados rigorosamente como os desfechos primários e secundários e podem ser usados para</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | análises não planejadas com um objetivo exploratório. Os desfechos exploratórios podem ser de grande importância para a empresa no desenvolvimento do medicamento e para consideração em estudos clínicos futuros, porém tendem a ter pouca relevância para a análise regulatória do registro. |
| c) Houve adjudicação dos desfechos de eficácia? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever como os desfechos de eficácia foram adjudicados (exemplo: usando tomografia computadorizada ou imagens de ressonância magnética ou outra fonte de dados clínicos), se foram adjudicados por revisão independente (exemplo: comitê independente de avaliação, avaliação independente conduzida por especialistas de alguma agência reguladora de referência) acompanhado de avaliação crítica da adequação dos métodos escolhidos. | <p>Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta.</p> <p>Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre desenho de estudo e esquemas de tratamento usuais para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, guias gerais de desenho de estudo clínico e o desenho de estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica.</p> <p>Adjudicação de desfechos é o procedimento pelo qual eventos clínicos identificados como desfechos potenciais são submetidos a um painel independente de revisores de modo cego. Adjudicações são aplicáveis em estudos clínicos baseados em avaliações subjetivas, como exames de imagem, e em desenhos adaptativos.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.6.2.1.4 Randomização | | | |
| a) A estratégia de randomização definida para o estudo está adequada? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | <p>Descrever a estratégia de randomização definida prospectivamente para o estudo (ex.: estudo não randomizado, randomização simples, em bloco de tamanho fixo ou randomizado, estratificada, adaptativa) incluindo informação da proporção de pacientes randomizados para cada grupo de tratamento e o mecanismo proposto para sua implementação, acompanhado de avaliação crítica do revisor da adequação do tipo de randomização escolhida ao desenho do estudo proposto.</p> <p>No caso de randomização em blocos, avaliar a adequação do tamanho dos blocos.</p> <p>No caso de randomização estratificada, descrever as covariáveis utilizadas para estratificação (exemplo: por idade, região, gravidade da doença) e o potencial destas variáveis impactarem o resultado do estudo de forma significativa.</p> | <p>A randomização visa prevenir quaisquer diferenças sistemáticas (vieses) entre os pacientes designados aos tratamentos comparados e é uma premissa crítica para a validade das comparações estatísticas. O propósito da randomização é produzir grupos que sejam comparáveis (balanceados estatisticamente) com relação a fatores conhecidos e desconhecidos.</p> <p>Se covariáveis importantes (ou seja, variáveis que predizem risco ou prognóstico) forem identificadas antes do início do estudo, a estratificação de acordo com esses fatores (ou seja, a randomização destes grupos em separado), deve ser considerada, especialmente se estes fatores forem relativamente incomuns.</p> <p>Guia ICH E9 “<i>Statistical Principles for Clinical Trials</i>”.</p> |
| b) A estratégia de randomização definida foi adequadamente implementada? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | <p>A adequação da implementação da estratégia de randomização deve ser avaliada considerando os seguintes aspectos críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ferramenta utilizada para a definição da randomização (central telefônica, computador); -manutenção do sigilo da alocação randomizada; - modo de implementação da sequência de randomização gerada. | <p>Guia ICH E9 “<i>Statistical Principles for Clinical Trials</i>”.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Descrever falhas de randomização e mencionar o impacto destas falhas na validade dos resultados do estudo. | |
| 2.6.2.1.5 Cegamento | | | |
| a) A estratégia de cegamento definida para o estudo está adequada? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | <p>Descrever o tipo de cegamento definido prospectivamente para o estudo (exemplo: simples-cego, duplo-cego, triplo-cego, duplo-mascarado[double-dummy], simples cego com avaliador independente cego) incluindo informação sobre a definição exata atribuída pelo investigador para o cegamento do estudo e análise crítica da adequação e da relevância do cegamento tendo em vista a subjetividade dos desfechos analisados.</p> <p>No caso de estudos abertos, descrever a justificativa para a escolha deste desenho e mencionar o impacto na validade do estudo.</p> | <p>O cegamento ajuda a reduzir os vieses e assegurar a validade dos achados do estudo, por proteger o estudo contra a possibilidade que diferenças no tratamento em estudo ou na avaliação dos sujeitos possam levar a diferenças espúrias nos resultados que possam ser erroneamente atribuídas ao medicamento em estudo.</p> <p>A definição exata atribuída pelo investigador ao cegamento do estudo deve descrever quais os integrantes envolvidos no estudo que foram submetidos ao cegamento (ex. pacientes, médicos, profissionais de saúde, estatístico, laboratório analítico etc.).</p> <p>Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i>.”.</p> |
| b) A estratégia de cegamento definida foi adequadamente implementada? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | <p>A adequação da implementação da estratégia de cegamento deve ser avaliada considerando os seguintes aspectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocorrência de casos de quebra de cegamento do estudo e os motivos relacionados; | <p>Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i>.”.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>- previsão no protocolo do estudo de casos em que a quebra de cegamento seja aceitável ou seja recomendada (ex.: por questões de eficácia ou de segurança).</p> <p>Descrever se houve quebra de cegamento no estudo e as estratégias que foram utilizadas para o tratamento dos dados nestes casos.</p> <p>Avaliar se a quebra de cegamento ocasionou desequilíbrio entre os braços de tratamento e o impacto deste desequilíbrio na validade dos resultados do estudo.</p> | |
| 2.6.2.1.6 Objetivos do estudo | | | |
| <p>a) O desenho do estudo está adequado ao objetivo do estudo?</p> <p>b) Os desfechos clínicos estão adequados ao objetivo do estudo?</p> | <p>5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> | <p>Descrever o objetivo do estudo (primário e secundário) acompanhado de avaliação crítica do revisor da sua adequação ao desenho do estudo proposto.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar a fonte utilizada como referência para a análise.</p> | <p>Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta.</p> <p>Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre desenho de estudo e esquemas de tratamento usuais para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, guias gerais de desenho de estudo clínico e o desenho de estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica.</p> |
| <p>a) Há alinhamento entre o objetivo do estudo e o objetivo terapêutico do medicamento descrito na indicação pleiteada para o medicamento?</p> | <p>5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>Relacionar o objetivo do estudo com o objetivo terapêutico do medicamento descrito na indicação pleiteada pelo medicamento mencionando se há alinhamento ou divergência entre esses objetivos.</p> | <p>Os objetivos terapêuticos do medicamento podem ser profilático, curativo, paliativo (como tratamento adjuvante, neoadjuvante, para aumento de sobrevida em longo prazo, para redução de sintomas) ou para fins de diagnóstico.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Bula versão do profissional de saúde proposta pela empresa. | | Em caso de divergência, avaliar se o estudo ainda é válido para suportar a indicação pleiteada ou se serão necessárias alterações na indicação terapêutica que deverão ser descritas no item 2.6.5 Conclusões de eficácia clínica . |
| 2.6.2.2 Métodos estatísticos do estudo | | | |
| a) As hipóteses nula e alternativa estão adequadas aos objetivos do estudo? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança 16.1.9 Plano de análise estatística do estudo | Descrever as hipóteses nula e alternativa de acordo com o tipo do estudo proposto (não inferioridade, superioridade ou equivalência) acompanhadas de avaliação crítica do revisor da adequação ao objetivo do estudo proposto. A avaliação crítica deve mencionar a fonte de dados utilizada e deverá contar sempre que necessário com o suporte de especialistas em estatística. | Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i> . EMA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) <i>“Points to consider on switching between superiority and non-inferiority”</i> , julho 2010 |
| b) Para estudos de não inferioridade, a escolha da margem de não inferioridade é adequada? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança 16.1.9 Plano de análise estatística do estudo Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional | Descrever a margem de não inferioridade e a metodologia utilizada para o cálculo da margem, citando a origem dos dados utilizados (estudos prévios, avaliação histórica etc.), acompanhado de avaliação crítica do revisor. A avaliação crítica deve mencionar a evidência que suporte a sensibilidade do estudo e o tamanho do efeito do tratamento documentado para o grupo controle. | FDA Guidance for Industry, <i>“Non-inferiority clinical trials to establish effectiveness”</i> novembro 2016 EMA Guideline, <i>“Guideline on the choice of non-inferiority margin”</i> , julho 2005. Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i> . |
| 2.6.2.2.1 Tamanho de amostra | | | |
| a) O tamanho de amostra escolhido está adequado? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança 16.1.9 Plano de análise estatística do estudo | Descrever o racional que justifique o tamanho de amostra escolhido, incluindo fórmula e valores utilizados no cálculo do tamanho da amostra, acompanhado de avaliação crítica da sua adequação. | Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i> . |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>A avaliação crítica deve mencionar a fonte de dados utilizada e deverá contar sempre que necessário com o suporte de especialistas em estatística.</p> <p>A avaliação crítica deve descrever informações sobre os principais fatores que influenciam o tamanho de amostra, incluindo:</p> <p>a) A escolha do desfecho primário e quaisquer desfechos secundário ou de segurança para os quais uma resposta definitiva no estudo seja importante b) A taxa de evento no grupo controle, para estudos que medem o efeito sobre a ocorrência de eventos c) O efeito do tratamento a ser detectado (diferença positiva entre o controle e a droga em avaliação), em relação ao desfecho primário e desfecho secundário importante d) Erro tipo I (erro alfa, nível de significância, taxa aceitável de falso positivos) e) Erro tipo II (poder, taxa aceitável de falso negativos) f) Taxa de alocação no estudo para droga teste/ controle g) Taxas esperadas de dropout e outros desvios de protocolo</p> | |
| 2.6.2.2.2 Visão geral dos métodos estatísticos | | | |
| a) O plano de análise dos resultados dos estudos está adequado? | <p>5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>16.1.9 Plano de análise estatística do estudo</p> | <p>Descrever informações sobre o plano de análise dos resultados dos estudos acompanhado de avaliação crítica para avaliar a aplicabilidade dos métodos estatísticos escolhidos e eventuais impactos de</p> | <p>As análises que visam suportar o pedido de registro (geralmente as análises para estudos de eficácia fase 3) devem ser identificadas prospectivamente no protocolo e descritas com detalhes. Análises não prospectivas podem ser problemáticas, pois apresentam a possibilidade de que</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>deficiências metodológicas nos resultados observados.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar a fonte de dados utilizada e deverá contar sempre que necessário com o suporte de especialistas em estatística.</p> <p>A avaliação crítica deve descrever informações sobre os principais fatores que influenciam o plano de análise dos resultados, incluindo:</p> <p>a) Análises finais e interinas planejadas b) Ajustes de multiplicidade (especialmente nos casos de avaliação de mais de um desfecho concomitantemente, de desfechos compostos ou de desfechos co-primários) c) Manejo de dados faltantes e descontinuações (exemplo: uso do método da última observação aplicada subsequentemente [LOCF], análise de casos completos [CCA] d) Conjunto de dados considerados (exemplo: por intenção de tratar [ITT], por protocolo [PP], por intenção de tratar modificada [mITT]) e) Análises de subgrupo especificadas</p> | <p>vários métodos estatísticos tenham sido testados e apenas os mais favoráveis tenham sido reportados. Em tais casos, a estimativa do efeito da droga pode ter sido enviesada pela seleção do método de análise e pode ser impossível estabelecer uma correção apropriada para tal viés.</p> <p>Guia ICH E9 “<i>Statistical Principles for Clinical Trials</i>”.</p> |
| 2.6.2.3 Características da população do estudo | | | |
| 2.6.2.3.1 Características demográficas e basais | | | |
| a) As características demográficas e basais da população do estudo estão adequadas? | <p>5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança</p> <p>Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional</p> | <p>Descrever as características demográficas (ex.: idade, sexo, raça e região), outras características basais relevantes (ex.: gravidade, duração, estágio) e tratamentos prévios ou concomitantes dos sujeitos dos estudos por meio de texto ou tabela.</p> | <p>As populações potencialmente relevantes devem ser identificadas a partir das informações disponíveis sobre as características da doença apresentadas no contexto terapêutico (fisiopatológicas e epidemiológicas) e de populações especiais (como crianças, idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática).</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| | | <p>Descrever se as características demográficas e basais da população do estudo estão balanceadas entre os grupos de tratamento do estudo por meio da análise crítica de diferenças relevantes entre as características demográficas e basais dos pacientes nos diferentes grupos de tratamento.</p> <p>Caso seja identificado viés de seleção (<i>selection bias</i>), descrever o impacto na validade interna dos resultados observados.</p> <p>Descrever se as características demográficas e basais da população do estudo refletem as características da população alvo por meio da análise crítica de diferenças entre a população recrutada no estudo e a população alvo.</p> <p>Descrever se foi identificada alguma barreira para o recrutamento de população alvo potencialmente relevante.</p> <p>Caso seja identificado viés de amostragem (<i>sampling bias</i>), descrever o impacto na validade externa (generalização) dos resultados observados.</p> | |
| 2.6.2.4 Resultados individuais do estudo clínico confirmatório | | | |
| 2.6.2.4.1 Resultados do estudo | | | |
| a) As análises conduzidas estão alinhadas com o plano estatístico pré-definido para o estudo? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever as alterações, se existentes, nas análises conduzidas em relação ao plano de análise estatística pré-definido acompanhado de avaliação crítica do | Guia ICH E9 " <i>Statistical Principles for Clinical Trials</i> ". |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | 16.1.9 Plano de análise estatística do estudo | <p>impacto dessas alterações na validade dos resultados obtidos.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar a fonte de dados utilizada e deverá contar sempre que necessário com o suporte de especialistas em estatística.</p> | |
| 2.6.2.4.2 Recrutamento e condução do estudo | | | |
| <p>a) Foram dados detalhes sobre a forma de recrutamento de pacientes ou voluntários para o estudo?</p> <p>b) O estudo está encerrado ou em andamento?</p> | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | <p>Descrever informações sobre a data de início do recrutamento e término do estudo com o propósito de avaliar a necessidade de solicitação de dados atualizados (exemplo: se uma fase aberta do estudo ainda está em andamento ou se o estudo ainda possui outras avaliações de eficácia complementares a serem realizadas).</p> | |
| 2.6.2.4.3 Fluxo de participantes | | | |
| a) O fluxograma de participantes do estudo foi apresentado? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | <p>Descrever o fluxograma de participantes do estudo, incluindo todas as fases do estudo e informações sobre o número e percentual de pacientes recrutados, falhas de recrutamento, randomizados, tratados, perdas de acompanhamento (com as respectivas causas, ex.: retirada de consentimento, perda de contato com o paciente), descontinuados (com as respectivas causas de descontinuação ex.: descontinuação prematura da medicação por eventos adversos intoleráveis), excluídos da análise e que completaram o estudo ou determinadas fases do estudo.</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| | | <p>Descrever se houve violação dos critérios de inclusão ou exclusão do estudo e como estes pacientes foram tratados na análise dos resultados do estudo.</p> <p>Descrever se as violações foram justificadas pela empresa, se o racional apresentado pode ser considerado aceitável e se análises adicionais foram realizadas para avaliar o impacto nos resultados do estudo.</p> | |
| b) O número de perdas de acompanhamento ou saídas do estudo foi relevante? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever se o número de perdas de acompanhamento ou saídas do estudo tem impacto na validade do estudo considerando o tamanho do estudo, a estratégia estatística de manejo de dados adotada para estes casos, a realização de análises de sensibilidade (ex.: análises considerando como não respondedores ou excluindo os indivíduos que descontinuaram o tratamento ou considerando diferentes métodos de imputação de dados) e a avaliação da distribuição das perdas entre os grupos de tratamento. | Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i> . |
| c) O número de casos de descontinuação prematura da terapia ou troca para outras terapias foi relevante? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever se o número casos de descontinuação prematura da terapia ou troca para outras terapias tem impacto na validade do estudo considerando o tamanho do estudo, a estratégia estatística de manejo de dados adotada para estes casos e a realização de análises de sensibilidade. | Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i> . |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| d) O número de falhas de recrutamento foi relevante? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever o número de sujeitos que foram excluídos do estudo (falhas de recrutamento) e as respectivas razões e mencionar se estas exclusões tem impacto na validade externa (generalização) do estudo pela possibilidade de ocorrência de viés de amostragem (<i>sampling bias</i>). | Guia ICH E9 " <i>Statistical Principles for Clinical Trials</i> ". |
| 2.6.2.4.4 Resultados de desfechos primários | | | |
| a) Os resultados das análises do desfecho primário são válidos? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | <p>Descrever os resultados das análises do desfecho primário, acompanhados do valor de p, do intervalo de confiança, do conjunto de dados utilizados para a análise e do tipo de análise com a data de fechamento do banco de dados.</p> <p>Descrever se existe algum fator de confundimento que possa ter um impacto significativo na validade dos resultados.</p> <p>Descrever se foram apresentadas análises que não tenham sido pré-especificadas no plano de análise do estudo e avaliar criticamente sua validade</p> <p>No caso de estudos comparativos que utilizem como comparador o placebo (com ou sem comparador ativo) e cujos resultados sejam apresentados com base em diferenças entre o placebo e o medicamento em avaliação em relação ao valor basal, descrever informações sobre os valores basais e a magnitude do efeito observada em todos os grupos de tratamento.</p> <p>Descrever a avaliação da significância estatística dos resultados.</p> | <p>Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta.</p> <p>Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre desenho de estudo e esquemas de tratamento usuais para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, guias gerais de desenho de estudo clínico e o desenho de estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.6.2.4.5 Resultados de desfechos secundários | | | |
| a) A análise de desfecho(s) secundário(s) no caso em que o desfecho primário falhar em atingir significância estatística é válida? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever se a análise dos desfechos secundários foi pré-especificada, se o tamanho da amostra tem poder para detectar diferenças em relação ao desfecho e se os desfechos secundários foram analisados seguindo uma estrutura de análise hierárquica. | Guia ICH E9 <i>“Statistical Principles for Clinical Trials”</i> . FDA Guidance for Industry <i>“Multiple Endpoints in Clinical Trials”</i> , draft version, janeiro 2017 |
| b) Os resultados das análises dos desfechos secundários foram válidos? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever os resultados das análises dos desfechos secundários, acompanhados do valor de p, do intervalo de confiança, do conjunto de dados utilizados para a análise e do tipo de análise com a data de fechamento do banco de dados, nos casos em que houver análise interina. Descrever se existe algum fator de confundimento que possa ter um impacto significativo na validade dos resultados. Descrever se foram apresentadas análises que não tenham sido pré-especificadas no plano de análise do estudo e avaliar criticamente sua validade. Descrever a avaliação da significância estatística e clínica dos resultados. | Guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta. Caso não exista um guia específico, considerar referências da literatura sobre desenho de estudo e esquemas de tratamento usuais para doença relacionada à indicação terapêutica proposta, guias gerais de desenho de estudo clínico e o desenho de estudos clínicos conduzidos anteriormente com medicamentos aprovados para a mesma indicação terapêutica ou mesma classe terapêutica. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.6.2.4.6 Resultados de análises de subgrupo | | | |
| a) O efeito observado para o tratamento foi consistente entre subgrupos pré-definidos? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica | <p>Descrever o efeito do tratamento observado entre determinados subgrupos definidos por covariáveis consideradas clinicamente relevantes (por exemplo: idade, sexo, estágio ou gravidade da doença, mutação genética e gravidez).</p> <p>Descrever se houve algum subgrupo de pacientes definidos por covariáveis consideradas clinicamente relevantes que não foi avaliado e as implicações da ausência desta análise.</p> | <p>A análise de subgrupo possui limitações reconhecidas e em alguns casos as análises de subgrupo realizadas a partir de dados combinados/agrupados pode ser mais informativa do que a análise de subgrupo realizada a partir dos estudos individuais</p> <p>É importante ressaltar que o propósito dessas análises não deve ser o de fornecer a base para alegações específicas e nem tentar melhorar a evidência de eficácia nos casos em que os resultados sejam insatisfatórios.</p> <p>Embora os resultados das análises de subgrupo devam ser interpretados com cautela e em geral sejam consideradas apenas para geração de novas hipóteses para investigação futura, essas análises também podem fornecer informações que, em conjunto com outras evidências, sejam relevantes para a prática clínica e para recomendações de bula (ex.: alteração de dosagem para uma população idosa).</p> <p>Guia ICH E9 “<i>Statistical Principles for Clinical Trials</i>”</p> |
| b) Foram feitas alegações de eficácia com base em análises de subgrupos? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever se existe diferença no efeito do tratamento observado entre os subgrupos avaliados que seja considerada estatisticamente e clinicamente acompanhado de avaliação crítica. | Guia ICH E9 “ <i>Statistical Principles for Clinical Trials</i> ” |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>A avaliação crítica da plausibilidade das alegações de eficácia para os subgrupos deve considerar os aspectos listados a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) O número de pacientes incluídos e o poder de análise para cada subgrupo b) A pré-especificação da análise do subgrupo no plano estatístico do estudo c) Se as covariáveis que definem os subgrupos avaliados foram as mesmas utilizadas para a randomização do estudo, no caso de randomização estratificada d) A distinção entre as análises definidas a priori e as análises definidas a posteriori e) A consistência da análise de subgrupos com os resultados observados na análise primária f) O potencial de classificação equivocada dos pacientes em determinado subgrupo g) O conjunto de análise utilizado sendo preferível : I) população por intenção de tratar (ITT) para estudos de superioridade; e II) população (PP) para estudos de não inferioridade. h) A existência de plausibilidade biológica ou dados de estudos clínicos que suportem a análise de subgrupo e os resultados obtidos i) O número total de subgrupos avaliados j) A existência de ajuste de multiplicidade k) A realização de testes de interação | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.6.2.4.7 Resultados de desfechos exploratórios e análises de sensibilidade | | | |
| a) As análises de desfechos exploratórios e análises de sensibilidade suportam a análise primária do estudo? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever as análises consideradas válidas e relevantes para a interpretação dos resultados dos desfechos primários e secundários mencionando como estas análises suportam a análise primária do estudo. | A análise de sensibilidade é conduzida por meio da alteração de alguns parâmetros da análise primária como conjunto de análise, data e critérios de censura, data de fechamento do banco de dados com o propósito de avaliar a robustez e corroboram os resultados da análise primária. |
| 2.6.3 Análise de resultados combinados dos estudos | | | |
| a) Foram apresentadas análises de comparação dos resultados dos estudos clínicos confirmatórios ou análises dos dados combinados/ agrupados ou foi enviada justificativa informando os motivos pelos quais estas análises não tenham sido conduzidas? | 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica | <p>Descrever as diferenças relevantes entre os resultados comparados ou combinados/agrupados dos estudos e os resultados dos estudos individuais acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>Mencionar se os resultados comparados ou combinados/agrupados foram avaliados com base no desfecho primário pré-especificado. Caso o desfecho primário comparado envolva variáveis ou pontos de tempo diferentes, descrever se foram considerados outros elementos que possam auxiliar a comparação entre os estudos.</p> <p>A avaliação crítica das análises comparativas ou combinadas/agrupadas apresentadas deve considerar os aspectos críticos ou dados importantes listados a seguir:</p> | <p>Esta seção pode conter informações de estudos que não foram considerados confirmatórios, mas que são relevantes para avaliação de eficácia a fim de permitir a avaliação da extensão com que os resultados das análises combinadas reforçam ou não os resultados individuais dos estudos clínicos confirmatórios.</p> <p>Devido à limitação de tamanho de amostra em estudos individuais, os múltiplos estudos apresentados podem ser avaliados com o objetivo de identificar os efeitos sobre a eficácia de características demográficas e de outras características basais importantes (exemplo: idade, sexo e raça, a gravidade da doença, tratamento prévio, doença concomitante, fármacos concomitantes, álcool, tabaco, peso). Essas análises podem demonstrar que os efeitos alegados para o tratamento são observados de forma consistente em todos os subgrupos ou identificar um subgrupo clinicamente relevante que defina uma população especial de pacientes.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>a) Diferenças importantes no desenho do estudo como desfechos, grupos controles, duração do estudo, métodos estatísticos e dose.</p> <p>b) Diferenças nas populações de estudo, considerando as características basais, as características da doença, os critérios de inclusão e exclusão ou diferenças entre populações incluídas em análises de eficácia relevantes e a população geral de pacientes que se espera receber o medicamento após comercialização.</p> <p>c) Diferenças importantes observadas nos resultados entre estudos com desenho semelhantes, incluindo uma comparação de fatores que possam ter contribuído para essas diferenças.</p> <p>d) Dados de análise de similaridade de eficácia em pacientes de diferentes regiões.</p> <p>e) Análise comparativa de estudos com tempos de duração diferentes</p> <p>f) Dados de análises de subgrupos.</p> <p>g) Dados de análise em populações especiais, incluindo avaliação da possibilidade de extrapolação de dados de eficácia para populações especiais ou da necessidade de investigações adicionais nestas populações.</p> | <p>Populações especiais podem ser definidas com base em características conhecidas da população (ex.: grávidas e lactentes, crianças), características relacionadas à farmacologia específica do medicamento (ex.: polimorfismo genético em uma enzima importante para a metabolização do fármaco), características observadas durante o desenvolvimento clínico inicial (ex.: presença de uma determinada mutação genética) ou em características determinadas com base nos resultados de análises de subgrupo realizadas a partir de dados de estudos individuais ou a partir de análises combinadas (ex.: raça).</p> |
| <p>b) Foram apresentados resultados de análises agrupadas, metanálises, análises comparativas com dados da literatura ou dados históricos incluindo dados de estudos</p> | <p>2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 2.7.5 Referências da Literatura</p> | <p>Caso estejam disponíveis e sejam consideradas relevantes pelo revisor, descrever as análises apresentadas e avaliar criticamente se os resultados de análises agrupadas, metanálises, análises comparativas com dados da literatura ou dados históricos incluindo dados de estudos inconclusivos ou negativos confirmam o resultado obtido nos estudos clínicos individuais.</p> | <p>Dados de análises agrupadas, metanálises, análises comparativas com dados da literatura ou dados históricos incluindo dados de estudos inconclusivos, negativos ou estudos observacionais podem ser relevantes quando houver incerteza substancial em relação aos resultados de eficácia apresentados e sua relevância clínica.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| inconclusivos ou negativos ou estudos observacionais? | | No caso de metanálise dos estudos clínicos, descrever se a análise foi conduzida de acordo com protocolo pré-definido ou como análise post-hoc. | |
| 2.6.4 Persistência da eficácia e/ou efeitos de tolerância | | | |
| a) A avaliação do tempo para o início dos efeitos do tratamento é relevante no contexto da indicação terapêutica pleiteada? | 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever os resultados da avaliação realizada pela empresa acompanhado de avaliação crítica do revisor. | O tempo para o início dos efeitos do tratamento pode ser definido como o tempo mais precoce no qual foi observado evidência estatisticamente convincente de efeito clinicamente relevante e é uma avaliação potencialmente importante no caso de medicamentos para uso agudo, como anti-infecciosos e analgésicos |
| b) Os dados de persistência da eficácia e/ou efeitos de tolerância estão adequados? | 2.7.3 Resumo de Eficácia Clínica 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever o número de sujeitos para os quais os dados de eficácia de longa duração estão disponíveis e a dose e duração do tratamento nestes sujeitos. Descrever se a avaliação da persistência da eficácia e/ou desenvolvimento de tolerância foi realizada com base em estudos controlados especificamente desenhados para coletar dados de eficácia em longo-prazo ou em outros estudos, menos rigorosos, como fases de extensão abertas de estudos clínicos. Descrever se nos estudos de eficácia de longo prazo, foi avaliado o efeito da descontinuação prematura da terapia ou troca para outras terapias e, se aplicável, qualquer relação aparente entre alterações de dose ao longo do tempo e eficácia em longo prazo. Avaliar criticamente os dados e descrever se houve redução dos efeitos do tratamento ao longo do | Esta é uma avaliação potencialmente importante para medicamentos que possuem previsão de uso prolongado ou crônico. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | tempo e se a redução pode ser atribuída a questões de tolerabilidade (sujeitos que experimentaram eventos adversos e descontinuaram o tratamento) ou ao desenvolvimento de resistência ou tolerância ao medicamento. | |
| 2.6.5 Conclusões de eficácia clínica | | | |
| a) Quais documentos relacionados à análise de eficácia clínica foram revisados? | Toda a documentação de eficácia clínica analisada pelo especialista. | <p>Descrever quais documentos foram revisados e considerados para a construção do parecer.</p> <p>Podem ser referenciados dados não clínicos e de farmacologia clínica que tenham sido considerados na análise de eficácia para fornecer uma visão abrangente da experiência de eficácia em humanos.</p> | Para os documentos revisados, deve-se identificar sempre o nome e a data e do documento. |
| <p>b) Os efeitos observados possuem relevância clínica?</p> <p>c) Os dados considerados na análise de eficácia clínica realizada são suficientes para caracterizar a eficácia do medicamento?</p> | Análise realizada no item 2.6 Análise de eficácia clínica | <p>Descrever a conclusão sobre a relevância clínica dos efeitos observados e as expectativas de benefício para a população alvo, considerando toda a análise de eficácia realizada e mencionando os seguintes aspectos críticos:</p> <p>a) A comprovação de equivalência, não inferioridade ou superioridade do medicamento teste em relação ao comparador de acordo com estudos clínicos propriamente desenhados e conduzidos</p> <p>b) A avaliação da robustez do(s) estudo(s) clínico (s) confirmatório(s) apresentados para a avaliação de eficácia. Esta avaliação é particularmente importante no caso da apresentação de um estudo clínico confirmatório único. Caso o racional apresentado pela empresa (descrito no item</p> | <p>A estimativa do efeito mínimo esperado pode ser verificada no cálculo do tamanho de amostral do(s) estudo(s) clínico(s) confirmatório(s). Outros artigos sobre o efeito mínimo esperado do tratamento e guias das agências reguladoras de referência específicos para a doença relacionada à indicação proposta também podem ser considerados para esta análise. Para ajudar a interpretar a relevância clínica dos efeitos observados com o medicamento em análise, dados comparativos de eficácia obtidos por comparações indiretas com outros medicamentos registrados no Brasil para a mesma indicação terapêutica e população alvo são recomendadas. No entanto, comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela.</p> <p>A avaliação da robustez do estudo compreende a análise da adequabilidade do desenho do estudo, sua validade interna</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>2.6.2 do parecer) não justifique a robustez do estudo clínico confirmatório único, descrever a avaliação crítica realizada pelo revisor mencionando os pontos de divergência na análise.</p> <p>c) A existência de discrepâncias entre resultados de estudos clínicos confirmatórios.</p> <p>d) A duração do acompanhamento dos estudos.</p> <p>e) A conclusão sobre a eficácia do medicamento na população pediátrica com base no racional de extrapolação, nos casos em que estratégias de extrapolação pediátrica foram utilizadas.</p> <p>Discutir as incertezas sobre a eficácia do medicamento decorrentes da limitação dos dados apresentados.</p> | <p>e externa, relevância clínica, significância estatística, qualidade do dado e consistência interna.</p> <p>Podem ser estabelecidos compromissos de estudos pós-registro para a confirmação de um benefício esperado com base na análise de eficácia e investigação de incertezas sobre a eficácia do medicamento decorrentes de informações faltantes ou incompletas nos dados avaliados no momento do registro (vide item 2.9 Estudos pós-registro e compromissos assumidos com outras agências reguladoras).</p> |
| <p>d) Os resultados apresentados suportam a indicação terapêutica pleiteada na bula do medicamento?</p> | <p>Análise realizada no item 2.6 Análise de eficácia clínica</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> <p>Bula versão do profissional de saúde proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise de eficácia clínica realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer a indicação terapêutica que deve ser apresentada no item 1. Indicações da bula do profissional de saúde e item 1. Para que este medicamento é indicado? da bula do paciente.</p> | <p>A indicação terapêutica deve mencionar a doença ou condição à que o medicamento se destina, o objetivo terapêutico, a população alvo e, quando aplicável, a linha ou esquema de tratamento apropriados.</p> <p>O objetivo terapêutico do medicamento pode ser profilático, curativo, paliativo (como tratamento adjuvante, neoadjuvante, para aumento de sobrevida em longo prazo, para redução de sintomas) ou para fins de diagnóstico.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>Descrever como os resultados de eficácia suportam ou não a indicação terapêutica proposta na bula do medicamento.</p> <p>Caso alterações na indicação terapêutica proposta na bula sejam necessárias em decorrência da análise de eficácia realizada, descrever o racional para as alterações e referenciar, se necessário, outros itens de análise.</p> | <p>A população alvo (ex.: idade, pacientes adultos, pacientes adultos com mutação de BRAF V600E, pacientes pediátricos acima de 2 anos), a linha de tratamento (ex.: como segunda linha de tratamento, em pacientes virgens de tratamento) e os esquemas de tratamento (ex.: em monoterapia, em associação dupla com, em terapia sequencial à) deverão ser especificados conforme dados clínicos disponíveis.</p> |
| <p>e) Os resultados apresentados suportam os resultados de eficácia descritos no item 2. Resultados de eficácia da bula do profissional de saúde?</p> <p>f) Foram feitas alegações de eficácia em outros itens da bula do profissional de saúde?</p> <p>g) Foram feitas alegações de eficácia na bula do paciente?</p> | <p>Análise realizada no item 2.6 Análise de eficácia clínica</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> <p>Bula versão do profissional de saúde proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise de eficácia clínica realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer os resultados de eficácia que devem ser apresentadas no item 2. Resultados de eficácia da bula do profissional de saúde.</p> <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>Avaliar se os resultados de eficácia do medicamento apresentados no item 2. Resultados de Eficácia da bula do profissional de saúde proposta pela empresa estão em conformidade com os resultados de eficácia que foram analisados e considerados válidos na análise de eficácia.</p> | <p>Não é preciso copiar os resultados de eficácia que foram descritos na bula do profissional de saúde aprovada após revisão. Porém, é importante mencionar no parecer se o item 2. Resultados de Eficácia está adequado, de acordo com as orientações abaixo, e mencionar quais foram os aspectos da análise de eficácia incluídos no item (ex.: foi incluída uma tabela com os resultados do desfecho primário de acordo com a análise interina e análise final; gráfico com resultados da análise de subgrupos determinados por sexo, raça e região geográfica).</p> <p>O item 2. Resultados de eficácia da bula do profissional de saúde deve, em geral, incluir informação apenas dos estudos clínicos robustos que forneceram os dados de eficácia considerados suficientes para a concessão do registro do medicamento na indicação proposta. Esta seção não deve descrever todos os dados de eficácia disponíveis. Dados de segurança (incluindo informações sobre o desenho de</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>Avaliar se foram feitas alegações de eficácia pela empresa em outros itens da bula do profissional de saúde ou na bula do paciente. Caso tenha sido identificada esta situação, solicitar revisão ou exclusão das alegações pela empresa.</p> <p>De acordo com a RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009, a bula deve apresentar o resultado de eficácia do grupo tratado com o medicamento em questão e o grupo controle, incluindo diferenças que permitam uma maior visualização da relevância do tratamento e citando as referências bibliográficas.</p> | <p>estudos clínicos de segurança, conforme apropriado) devem ser incluídos no item 9. Reações adversa</p> <p>Os dados de estudos clínicos confirmatórios de eficácia conduzidos na população pediátrica devem ser descritos nesse item. Os resultados devem ser apresentados por idade ou por faixas etárias relevantes e devem ser referentes a(s) indicação(ões) terapêutica(s) aprovada(s).</p> <p>O objetivo primário do item 2. Resultados de eficácia deve ser resumir 1) a evidência que suporta a eficácia para a indicação aprovada 2) os aspectos críticos do desenho dos estudos, incluindo as populações estudadas e os desfechos medidos e 3) os resultados dos estudos e as limitações importantes da evidência disponível.</p> <p>Ao descrever a evidência que suporta a eficácia, o código do estudo deve ser mencionado. Quando o estudo possuir um acrônimo ou nome, é recomendado que o acrônimo ou nome seja mencionado em substituição ao código. Os estudos não devem ser identificados apenas por termos genéricos como "Estudo 1" ou "Estudo A".</p> <p>Ao descrever o desenho do estudo, os aspectos críticos principais que devem ser identificados incluem: tipo de estudo (não inferioridade, superioridade ou equivalência); tipo de cegamento; tipo de controle; duração do estudo; método de randomização; uso de fase de pré-tratamento [<i>run-in</i>] para identificar potenciais respondedores e excluir</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>respondedores ao placebo das próximas fases do estudo; terapias concomitantes relevantes. A dose, regime e qualquer procedimento de titulação devem ser identificados em cada braço do estudo. Terapias concomitantes relevantes devem ser incluídas. Identificar as características da população do estudo com base nas características demográficas e basais que são importantes para entender como interpretar e aplicar os resultados dos estudos. Incluir informação sobre as populações potencialmente relevantes que foram excluídas dos estudos, para as quais não há dados de eficácia e se desconhece dados de segurança com o medicamento e para as quais a não aprovação do uso do medicamento não esteja descrita ou possa ser diretamente inferida a partir da indicação terapêutica aprovada.</p> <p>Desfechos críticos para estabelecer a eficácia devem ser identificados e aqueles não usuais devem ser definidos. Os desfechos críticos devem ser descritos em ordem decrescente de importância e com ênfase apropriada (ex.: tabela e figuras para desfechos primários e descrição textual para desfechos secundários relevantes). Em geral, os desfechos críticos são aqueles que foram prospectivamente definidos e que apresentaram um efeito bem documentado, estatisticamente e clinicamente significativo. Desfechos exploratórios não devem ser descritos. Excepcionalmente, análises de subgrupo podem ser descritas se foram consideradas válidas e informativas, porém devem ser identificadas e apresentadas de um modo equilibrado que reflita a robustez limitada destas observações secundárias, tanto positivas quanto negativas.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Ao descrever os resultados dos estudos, os seguintes aspectos críticos devem ser incluídos: de pacientes nos grupos de tratamento e efeito do tratamento (acompanhado de valor de p e intervalo de confiança).</p> <p>Avaliar se as referências bibliográficas foram corretamente citadas no item 2. Resultados de eficácia da bula do paciente. As referências bibliográficas são definidas como a fonte da informação utilizada para a revisão do texto de bula (relatório do estudo ou dados de literatura). Revisar se todos os dados descritos na bula constam na fonte citada como referência bibliográfica.</p> <p>FDA Guidance for Industry “<i>Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Content and Format</i>”, janeiro de 2006.</p> <p>Resolução RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009</p> |
| 2.7 Análise de segurança clínica | | | |
| 2.7.1 Visão geral de segurança | | | |
| a) Os estudos utilizados para a avaliação de segurança foram identificados? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica 5.2 Lista Tabular de todos os estudos clínicos | <p>Identificar os estudos utilizados para a avaliação de segurança por meio de código e, opcionalmente, pelo título do estudo.</p> <p>Descrever, brevemente, o desenho de estudos clínicos que não tenham sido apresentados na Visão Geral de Eficácia.</p> <p>Descrever se os estudos tiveram um Comitê de Monitoramento de Segurança.</p> | <p>A informação pode ser descrita por meio de texto ou tabela.</p> <p>Além dos dados dos estudos que avaliaram eficácia e segurança, os estudos utilizados para avaliação de segurança abrangem estudos não controlados que avaliaram informações de segurança, estudos que avaliaram questões especiais de segurança (ex.: sedação, efeitos de abstinência e rebote, função sexual, efeitos na habilidade de dirigir ou ausência de um evento adverso de classe).</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Estudos para indicações terapêuticas diferentes da pleiteada e estudos em andamento também podem ser considerados se contribuírem para avaliação de segurança. |
| <p>b) Na análise de segurança apresentada pela empresa, foram considerados todos os dados relevantes, positivos ou negativos?</p> <p>c) Foram descritas as razões para que estudos aparentemente adequados e bem controlados não tenham sido considerados pela empresa?</p> <p>d) Foram citados os estudos finalizados prematuramente ou que foram interrompidos temporariamente por questões de segurança? O impacto dessa finalização prematura ou da interrupção temporário dos estudos foi considerado na avaliação de segurança?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> <p>5.2 Lista Tabular de todos os estudos clínicos</p> | <p>Descrever o racional apresentado pela empresa que justifique o porquê dados relevantes ou estudos aparentemente adequados e bem controlados não foram considerados na análise de segurança, incluindo a avaliação crítica do impacto dessas exclusões no conjunto de dados apresentado.</p> <p>Caso o racional apresentado pela empresa não justifique a exclusão de dados relevantes ou estudos aparentemente adequados e bem controlados, descrever a avaliação crítica realizada pelo revisor mencionando os pontos de divergência da análise.</p> | <p>Verificar na lista tabular de estudos clínicos se há estudo relevante que não foi considerado pela empresa na análise de segurança.</p> <p>Em geral, todos os sujeitos incluídos nos estudos clínicos que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo devem ser incluídos nas avaliações de segurança.</p> <p>Uma justificativa deve ser apresentada caso as avaliações de segurança tenham sido conduzidas utilizando outra abordagem.</p> |
| e) As populações de segurança consideradas para a | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> | Descrever as populações de segurança consideradas pela empresa para a avaliação de segurança clínica | A informação pode ser apresentada por meio de texto ou tabela. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| avaliação de segurança clínica foram identificadas? | 5.2 Lista Tabular de todos os estudos clínicos | mencionando o(s) estudo(s) clínicos utilizado(s) para constituir estas populações. | As populações de segurança podem ser obtidas de estudos individuais ou de agrupamentos de estudos. |
| f) Nos casos em que as populações de segurança forem constituídas por dados de segurança agrupados de diferentes estudos, o racional para o agrupamento dos estudos está adequado? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | <p>Descrever o racional para o agrupamento dos estudos acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>A avaliação crítica do racional de agrupamento deve considerar os aspectos críticos ou dados importantes listados a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) É mais apropriado combinar os dados de estudos com desenhos similares (ex.: dose semelhante, duração, métodos de determinação de eventos adversos e população). b) Se a incidência de um evento adverso específico diferir substancialmente entre os estudos individuais, a estimativa obtida por meio do agrupamento é menos informativa. c) Qualquer estudo com padrão de evento adverso não usual deve ser apresentado separadamente. | <p>Nos casos em que a maioria dos dados de segurança relevantes são derivados de um pequeno número de estudos (ex.: um ou dois estudos) ou quando populações muito diferentes forem recrutadas nos estudos realizados, a apresentação dos dados de segurança individualizada por estudo é frequentemente utilizada.</p> <p>Entretanto, quando os dados de segurança relevantes não estão concentrados em um pequeno número de estudos, geralmente é considerada a opção de agrupar os estudos e agregar os resultados para melhorar a precisão das estimativas e a sensibilidade às diferenças.</p> <p>Embora frequentemente útil, o agrupamento dos dados de segurança entre estudos deve ser visto com cautela, pois em alguns casos a interpretação dos dados pode ser difícil e o agrupamento pode mascarar diferenças reais.</p> <p>É mais apropriado considerar a apresentação dos dados por estudo nos casos em que as diferenças forem aparentes.</p> |
| g) A(s) população (ões) de segurança utilizada(s) para a avaliação de segurança estão adequadas? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | <p>Descrever o racional apresentado pela empresa que justifique as populações de segurança avaliadas, acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>Caso o racional apresentado pela empresa não justifique a escolha da(s) população(ões) de segurança avaliada(s), descrever a avaliação crítica</p> | <p>A principal população de segurança deve ser derivada de estudos controlados por placebo se esses dados estiverem disponíveis e se o banco de dados de segurança for suficientemente grande para ser informativo. Se esses dados não estiverem disponíveis ou não foram suficientemente informativos, a população principal deve ser baseada em dados de estudos com controle ativo. Se</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>realizada pelo revisor mencionando os pontos de divergência na análise.</p> <p>As populações de segurança obtidas a partir de agrupamentos de estudos que podem ser utilizados na análise de segurança incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Todos os estudos controlados ou subconjuntos de estudos controlados, como todos os estudos controlados por placebo, estudos com qualquer controle ativo, estudos com controle ativo específico, estudos em indicação específica realizados em populações diferentes. b) Todos os estudos, excluindo os de curta duração em sujeitos saudáveis. <p>Outros agrupamentos menos relevantes que podem ser utilizados na análise de segurança incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> c) Todos os estudos utilizando uma via de administração ou regime específico ou uma terapia concomitante específica. d) Estudos nos quais relatos de eventos adversos são obtidos por meio de <i>check-list</i>, questionário direto ou por meio de relato voluntário. e) Estudos agrupados por região. | <p>dados de estudos controlados não tiverem disponíveis, os dados de estudos de braço único ou estudos <i>add on</i> (medicamento teste e placebo são adicionados ao tratamento padrão) bem controlados podem ser utilizados.</p> <p>A descrição das informações de segurança solicitadas nos itens 2.7.2, 2.7.3, 2.7.4 e 2.7.5 a seguir deve ter foco na população de segurança considerada como principal para a avaliação de segurança. Resultados observados em outras populações de segurança avaliadas devem ser destacados se forem considerados clinicamente relevantes.</p> <p>O agrupamento descrito no item a é considerado a melhor fonte de informação sobre eventos adversos comuns e podem distinguir eventos adversos relacionados à droga de eventos adversos espontâneos. Uma comparação das frequências de eventos adversos no grupo de tratamento e no grupo controle entre os dados agrupados deve ser apresentada.</p> <p>O agrupamento descrito no item b é o mais útil para avaliação de eventos raros.</p> <p>Os demais agrupamentos realizados poderão variar conforme o medicamento avaliado e os resultados obtidos nos estudos individuais</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.7.2 Exposição e características demográficas | | | |
| a) A exposição está adequada considerando o número de pacientes incluído na avaliação de segurança e a duração da exposição? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | <p>Descrever a extensão da exposição consideradas na avaliação de segurança, tanto para o medicamento teste quanto para os tratamentos controle, acompanhada de avaliação crítica do revisor.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar a aspectos relevantes da extensão da exposição e suas implicações na capacidade de prever a segurança do medicamento na população alvo.</p> | <p>Aspectos relevantes da extensão da exposição incluem dose, duração, via de administração, número de pacientes e tipo de pacientes.</p> <p>Os níveis de dose considerados na avaliação da exposição podem ser a dose máxima recebida, a dose com duração de exposição mais longa, a dose média diária ou a dose cumulativa, conforme apropriado.</p> <p>As doses podem ser expressas como dose diária total (em mg), dose em mg/Kg ou dose em mg/m², conforme apropriado.</p> <p>Se disponíveis e relevantes, dados de exposição individuais (ex.: concentração no momento da ocorrência do evento adverso, concentração plasmática máxima e área sob a curva) podem ser úteis para a correlação com a ocorrência de eventos adversos ou alterações de variáveis laboratoriais.</p> <p>Guia ICH E1A <i>“The extent of population exposure to assess clinical safety: for drugs intended for long term treatment of non-life threatening conditions”</i></p> |
| b) As características demográficas e outras características importantes da população de segurança relevante estão adequadas? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | Descrever as características demográficas e outras características importantes da população de segurança relevante (exemplo: gravidade da doença, hospitalizações, comprometimento da função renal e/ou hepática, doenças concomitantes, utilização concomitante de medicamentos e localização | A descrição completa solicitada é aplicável somente se a população de segurança principal for diferente da população de eficácia dos estudos clínicos confirmatórios. O revisor deve distinguir a população de eficácia da população de segurança quando houver diferenças notáveis. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>geográfica) por meio de texto ou tabela, acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar os seguintes aspectos críticos:</p> <p>a) as características demográficas e basais estão balanceadas entre os grupos de tratamento do estudo ou há diferenças relevantes que possam impactar os resultados de segurança.</p> <p>b) foram excluídas populações potencialmente relevantes dos estudos</p> | <p>Limitações do banco de dados podem estar relacionadas a fatores como critérios de inclusão e exclusão ou dados demográficos dos sujeitos dos estudos.</p> <p>As populações potencialmente relevantes devem ser identificadas a partir das informações disponíveis sobre as características da doença apresentadas no contexto terapêutico (fisiopatológicas e epidemiológicas) e de populações especiais (como crianças, idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática).</p> |
| 2.7.3 Eventos adversos | | | |
| <p>a) Existe algum risco que tenha sido sugerido pela farmacologia do medicamento ou por riscos observados com medicamentos farmacologicamente relacionados?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.5 Análise de farmacologia clínica</p> | <p>Mencionar os riscos previstos com base na análise não clínica e de farmacologia clínica e abordagens utilizadas para monitorá-los (ex.: oftálmicos, prolongamento do intervalo QT).</p> <p>Discutir sobre a adequação dos esforços da empresa para detectar eventos adversos específicos ou que são previstos com base na classe terapêutica do medicamento.</p> <p>Discutir sobre achados negativos pertinentes (ausência de achados esperados) para o medicamento.</p> | <p>Em geral, é útil identificar no início da revisão riscos principais que possam ter sido sugeridos pela farmacologia do medicamento ou por riscos identificados em medicamentos farmacologicamente relacionados (ex.: as vias de metabolismo e eliminação do medicamento podem sugerir interações medicamentosas potenciais)</p> <p>Deve-se discutir cada reação adversa que merece consideração especial (mesmo que não tenha sido observada), a abordagem que foi usada para detectá-la e sua adequação.</p> <p>Exemplo: se hipotensão ortostática foi esperada como uma reação adversa, porém não foi observada, o revisor deve determinar se a empresa realizou os esforços necessários</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | para detectar este evento e se sua abordagem (ex.: tempo e frequência dos sinais vitais) foi adequada para a detecção. |
| b) Qual foi o dicionário padronizado de referência utilizado para a categorização de eventos adversos? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | Descrever qual foi o dicionário padronizado de termos médicos utilizado para a descrição de eventos adversos | O dicionário padronizado de termos médicos recomendado é o MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). |
| c) A categorização dos eventos adversos está adequada? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica Tabela de eventos adversos dos relatórios individuais dos estudos clínicos baseada no termo literal usado pelo investigador para eventos (apêndice do relatório do estudo) | Descrever se foram encontradas divergências relevantes a partir da comparação de termos preferenciais adotados pela empresa com os termos literais usados pelos investigadores e sujeitos de pesquisa. Ao revisar a categorização dos eventos adversos, o revisor deverá considerar: - Se os termos estão muito restritos (<i>splitting</i>), resultando em uma subestimação da incidência real para um evento ou síndrome particular (ex.: sonolência, tontura, sedação e sono provavelmente se referem ao mesmo evento) - Se os termos estão muito amplos (<i>lumping</i>), de modo que eventos importantes que devam ser examinados separadamente estão diluídos por eventos menos importantes (ex.: perda de | O revisor deve comparar os termos preferenciais adotados pela empresa com os termos literais usados pelos investigadores e sujeitos de pesquisa para, pelo menos, um subgrupo selecionado de eventos. Deve-se focar nos casos em que eventos importantes possam ter sido ocultados quando termos preferenciais foram usados para agrupar os termos literais. Em geral, termos de eventos adversos associados com descontinuação ou eventos adversos graves devem ser avaliados em maiores detalhes, porém as outras classificações devem ser ao menos conferidas. Se forem verificadas divergências relevantes na categorização de eventos adversos, o revisor deverá exigir que a empresa recalcule as taxas usando termos alternativos ou diferentes grupos de termos. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>consciência e síncope agrupados sob eventos hipotensivos ou hipotensão)</p> <p>- Se os termos não tem um significado comumente entendido (ex.: desordem bucal, desordem dentária, desordem gastrointestinal) e se a incidência de eventos individuais agrupados sob estes termos deve ser expressa separadamente ou mapeada para um termo preferencial diferente</p> <p>- Se os termos exageram um achado (ex.: falência hepática aguda para elevação de transaminase) ou minimizam a importância do evento (ex.: hipotensão para um episódio de síncope)</p> <p>- Se a codificação de eventos adversos é similar entre grupos de tratamento</p> | |
| <i>2.7.3.1 Eventos adversos emergentes do tratamento</i> | | | |
| a) O reporte de eventos adversos emergentes do tratamento está adequado? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | Descrever, por meio de tabelas, todos os eventos adversos ocorrendo ou piorando após o tratamento ter começado (sinais e sintomas emergentes do tratamento, aqueles eventos adversos não observados no basal e aqueles que pioraram mesmo se presentes no basal). | <p>A tabela deve listar cada evento, o número de sujeitos nos quais o evento ocorreu e a frequência de ocorrência em sujeitos tratados com o medicamento em avaliação, com o comparador e com o placebo.</p> <p>A tabela também pode apresentar os resultados por dose e podem ser modificadas para mostrar o resultado por outros fatores relevantes como, frequência de eventos adversos</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | por severidade, por tempo desde o início da terapia ou por avaliação de causalidade. |
| 2.7.3.2 Eventos adversos comuns | | | |
| a) O reporte de eventos adversos comuns está adequado? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | <p>Descrever, por meio de tabelas, os eventos adversos comuns para comparação da frequência desses eventos nos grupos de tratamento e controle acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>Para estas análises pode ser útil combinar os eventos em categorias de severidade e causalidade, se relevantes, para tornar mais simples e informativa a comparação entre os grupos de tratamento.</p> <p>A avaliação crítica pode os eventos adversos mais comuns que parecem ser relacionados ao medicamento (ex.: aqueles que demonstraram uma dose resposta ou uma diferença clara na frequência entre o grupo de tratamento e o grupo placebo) com fatores relevantes como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose; - Dose em mg/kg ou mg/m²; - Regime de dose; - Duração do tratamento; - Dose total; - Características demográficas como idade, sexo, raça; - Uso de medicação concomitante; - Outras características basais como função renal ou hepática; - Resultados de eficácia; | Ainda que as categorias de causalidade possam ser reportadas, a apresentação dos dados deve incluir todos os eventos adversos (relacionados ou não ao tratamento), uma vez que avaliações de causalidade são inerentemente subjetivas e podem excluir eventos adversos inesperados que são de fato relacionados ao tratamento. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | - Concentração plasmática do medicamento, quando disponível. | |
| 2.7.3.3 Óbitos | | | |
| a) A identificação dos óbitos relevantes para a análise de segurança está adequada? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica 5.3.5 Relatórios dos estudos de eficácia e segurança | <p>Descrever os óbitos que foram identificados pela empresa para a análise de segurança, acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>A avaliação crítica deve mencionar os seguintes aspectos críticos:</p> <p>a) O critério da empresa para incluir mortes na submissão (se o critério é razoável, se o critério foi atingido);</p> <p>b) O método usado pela empresa para detectar e classificar as mortes;</p> <p>c) O método da empresa para avaliar mortalidade geral e mortalidade por causas específicas</p> <p>d) O julgamento da empresa da relação com o medicamento dos eventos associados com os óbitos</p> | <p>Óbitos ocorrendo durante os seguintes períodos ou sob as seguintes condições devem ser avaliados:</p> <p>a) Durante a participação em qualquer estudo clínico, ou durante qualquer outro período de exposição ao medicamento</p> <p>b) Após o paciente sair do estudo clínico ou descontinuar o medicamento em estudo, independente se o paciente completou o estudo para o desfecho, se a morte:</p> <p>- For resultado de um processo iniciado durante o estudo clínico ou outra exposição ao medicamento, independente de quando ocorreu</p> <p>- Ocorreu dentro de período que possa refletir a toxicidade do medicamento para um paciente deixando o estudo clínico ou descontinuando o medicamento. Para medicamentos de ação rápida e tempo de meia vida relativamente curto, 4 semanas é um período razoável. Para medicamentos com meia vida de eliminação particularmente longa ou classes de medicamentos com potencial reconhecido de causar efeitos tardios (ex.: análogos de nucleosídeos), mortes ocorrendo em períodos maiores após a descontinuação do medicamento devem ser avaliadas.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| b) A mortalidade geral no grupo de tratamento com o medicamento teste foi maior do que no grupo controle? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica 5.3.5 Relatórios dos estudos de eficácia e segurança | Descrever os dados de mortalidade geral considerando todos os estudos de fase 2 e fase 3 e reportar os valores em todos os grupos de tratamento. Avaliar se a incidência de eventos gerais de mortalidade foi maior no grupo tratado com o medicamento teste do que no grupo controle. | |
| c) A mortalidade por causas específicas no grupo de tratamento com o medicamento teste foi maior do que no grupo controle? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica 5.3.5 Relatórios dos estudos de eficácia e segurança | Descrever dados de mortalidade por causas específicas considerando todos os estudos de fase 2 e fase 3 e reportar os valores em todos os grupos de tratamento. Avaliar se a incidência de eventos de mortalidade por causas específicas foi maior no grupo tratado com o medicamento teste do que no grupo controle. | |
| d) Existem casos de óbitos que podem ser potencialmente relacionados com o medicamento em avaliação? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica 5.3.5 Relatórios dos estudos de eficácia e segurança | Descrever os óbitos considerados pela empresa como potencialmente relacionados com o medicamento em avaliação acompanhado de avaliação crítica do revisor. A avaliação crítica deverá mencionar se existem diferenças na avaliação apresentada pela empresa e na avaliação realizada pelo revisor sobre a relação do medicamento teste com eventos médicos associados com casos de óbitos. | Algumas causas de óbito são de natureza inesperada na ausência do uso de medicamentos, mesmo em bancos de dados extensos (ex: anemia aplástica, leucoencefalopatia multifocal progressiva ou necrose hepática aguda, arritmia associada ao prolongamento do intervalo QT). Esses eventos podem ser potencialmente relacionados ao medicamento em avaliação e necessitam de avaliação individual detalhada. Outras causas de óbito ocorrem em determinada frequência na população geral de modo que a ocorrência é esperada em bancos de dados extensos mesmo na ausência do uso do medicamento (ex.: ataques cardíacos ou acidentes |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>Descrever a avaliação individual detalhada dos óbitos considerados potencialmente relacionados com o medicamento em avaliação (aqueles com frequência maior que o controle ou de natureza inesperada), incluindo avaliação das limitações e incertezas da análise.</p> <p>Em casos de incerteza sobre a relação do medicamento com o óbito ou em casos de diferença na avaliação apresentada pela empresa e na avaliação realizada pelo revisor, a avaliação individual detalhada dos óbitos deve ser realizada.</p> | <p>vasculares cerebrais fatais). Nesses casos uma avaliação individual detalhada não é requerida, mas é necessário avaliar se a frequência desses eventos está aumentada. Essa avaliação deve ser realizada primariamente por meio da comparação com o grupo controle (no estudo individual ou no agrupamento). Se nenhum grupo controle estiver disponível, a frequência pode ser comparada em banco de dados de outros medicamentos utilizados na mesma população.</p> <p>Óbitos inesperados atribuídos às doenças concomitantes devem ser avaliados individualmente.</p> <p>Se a frequência de óbitos com o medicamento em avaliação for maior do que no grupo controle ou no banco de dados utilizado como referência, a avaliação individual detalhada dos óbitos deverá ser realizada.</p> <p>Para doenças com alta mortalidade como cânceres avançados ou estudos nos quais a mortalidade a partir da doença é o desfecho primário, somente óbitos que foram claramente relacionados à doença de acordo com as definições estabelecidas no protocolo do estudo e não foram relacionadas ao medicamento em estudo devem ser excluídos da análise de causalidade com o medicamento em avaliação.</p> <p>No entanto, esses óbitos também devem ser examinados para qualquer padrão inesperado entre os grupos de tratamento e, adicionalmente avaliados se diferenças não explicadas forem observadas.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.7.3.4 Outros eventos adversos graves | | | |
| a) O reporte de outros eventos adversos graves está adequado? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica 5.3.5 Relatórios dos estudos de eficácia e segurança | <p>Descrever os outros eventos adversos graves (exceto os óbitos, mas incluindo os outros eventos adversos graves associados temporalmente ao óbito ou precedendo a sua ocorrência) acompanhado de avaliação crítica. Descrever os critérios utilizados pela empresa para classificar eventos adversos graves, caso sejam diferentes daqueles definidos na RDC Nº 47/09.</p> <p>Mencionar as alterações laboratoriais significativas, sinais vitais e observações físicas anormais que foram consideradas eventos adversos graves.</p> <p>A avaliação crítica pode mencionar a relação entre os eventos adversos graves com fatores relevantes como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose; - Dose em mg/kg ou mg/m²; - Regime de dose; - Duração do tratamento; - Dose total; - Características demográficas como idade, sexo, raça; - Uso de medicação concomitante; - Outras características basais como função renal; - Resultados de eficácia; - Concentração plasmática do medicamento, quando disponível. | <p>De acordo com a RDC Nº 47, de 08 de setembro de 2009, eventos adversos graves são definidos como óbitos, ameaça à vida, quando há risco de morte no momento do evento; hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, caracterizada como um atendimento hospitalar com necessidade de internação ou um prolongamento da internação devido a um evento adverso; incapacidade significativa ou persistente, quando ocorre uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal; anomalia congênita; qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento e evento clinicamente significativo, caracterizado como qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que ocasione a necessidade de intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.</p> <p>Como a definição de eventos adversos graves pode estar sujeita a alguma interpretação, o revisor deve deixar claro os critérios utilizados pela empresa (conforme descrito no relatório dos estudos) e avaliar se há divergências entre os critérios adotados pelo investigador e pela empresa e os critérios definidos na RDC Nº 47/09. A definição de eventos adversos graves pode ser encontrada no relatório dos estudos de eficácia e segurança.</p> <p>Eventos adversos graves devem ser avaliados por frequência ao longo do tempo, particularmente para medicamentos que podem ser usados cronicamente.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.7.3.5 Outros eventos adversos significativos | | | |
| a) O reporte de outros eventos adversos significativos está adequado? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | <p>Descrever os outros eventos adversos significativos acompanhados de avaliação crítica do revisor.</p> <p>Avaliar as razões para a descontinuação prematura do medicamento (ex.: eventos adversos, falha do tratamento, perda de acompanhamento) e comparar as frequências de descontinuação entre estudos e entre os grupos de tratamento (placebo ou controle ativo).</p> <p>A avaliação crítica pode mencionar a relação entre os outros eventos adversos significativos com fatores relevantes como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose; - Dose em mg/kg ou mg/m²; - Regime de dose; - Duração do tratamento; - Dose total; - Características demográficas como idade, sexo, raça; - Uso de medicação concomitante; - Outras características basais como função renal; - Resultados de eficácia; - Concentração plasmática do medicamento, quando disponível. | <p>O guia ICH E3 <i>Structure and Content of Clinical Study Reports</i> define a categoria de eventos adversos “<i>outros eventos adversos significativos</i>” que incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades laboratoriais e hematológicas marcantes, exceto aqueles que atinjam a definição de eventos adversos graves. - Qualquer evento que leva a uma intervenção, incluindo descontinuação do medicamento em teste/ produto investigacional, redução de dose ou adição de terapia concomitante significativa, exceto aqueles que atinjam a definição de eventos adversos graves. <p>Essa categoria de eventos adversos também pode incluir outros eventos adversos que a empresa tenha classificado como eventos adversos de interesse especial.</p> <p>Eventos que levaram a descontinuação prematura do medicamento em estudo representam uma preocupação de segurança importante e merecem atenção especial na análise de segurança por duas razões.</p> <p>Primeiramente, mesmo para eventos esperados (ex.: aqueles baseados na atividade farmacológica), a necessidade de descontinuar ou alterar o tratamento reflete a severidade e a importância do evento percebida pelo paciente e pelo médico.</p> <p>Além disso, a descontinuação pode representar um evento relacionado ao medicamento que ainda não foi reconhecido</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>como tal. Eventos adversos que levam a descontinuação do tratamento devem ser considerados possivelmente relacionados ao medicamento, mesmo que isso não tenha sido reconhecido inicialmente e mesmo que o evento tenha sido considerado como uma intercorrência médica.</p> <p>O revisor deve considerar eventos de saída do estudo (<i>dropouts</i>) ou descontinuação do tratamento como possivelmente relacionadas a eventos adversos e sempre avaliar esses eventos em maiores detalhes (ex.: consulta a descrição das causas e aos critérios de classificação adotados pela empresa, a narrativa dos casos ou aos formulários de relatos do caso)</p> <p>Adicionalmente, uma análise de eventos adversos severos deve ser incluída nesta seção. Estes eventos são caracterizados pela severidade da intensidade (ex.: leve, moderada ou severa), porém não atingem as definições regulatórias de eventos adversos graves.</p> |
| 2.7.3.6 Análise de eventos adversos por sistema de órgãos ou síndromes | | | |
| a) O reporte da análise de eventos adversos por sistemas de órgãos ou síndromes está adequado? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | Descrever os eventos adversos por sistema de órgãos ou síndromes, caso seja relevante para a avaliação de causalidade dos eventos adversos observados com o medicamento. | Frequentemente a avaliação da causalidade e de fatores de risco para óbitos, outros eventos adversos graves e outros eventos adversos significativos é dificultada pelo fato desses eventos serem incomuns. Como resultado, considerar os eventos relacionados como um grupo, incluindo eventos menos importantes de patofisiologia potencialmente relacionada, pode ser de valor crítico para o entendimento do perfil de segurança do medicamento em avaliação. Por exemplo, a relação de uma morte súbita isolada com o tratamento pode se tornar mais clara no contexto dos casos de síncope, palpitações e arritmias assintomáticas. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Portanto, é geralmente útil descrever os eventos adversos por classe de sistema de órgãos de forma que eles possam ser considerados em um contexto de eventos potencialmente relacionados, incluindo anormalidades laboratoriais.</p> <p>Se alguns eventos adversos tendem a ocorrer em forma de síndromes (ex.: síndrome de sintomas gripais, síndrome de liberação de citocinas), essas síndromes podem ser apresentadas separadamente da classe de sistema de órgãos.</p> |
| 2.7.4 Avaliações de exames laboratoriais, sinais vitais, achados físicos e outras observações de segurança | | | |
| a) Houve alterações de parâmetros laboratoriais, sinais vitais, achados físicos e outras observações relacionadas à segurança clinicamente significativas? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica | <p>Descrever uma visão geral das alterações de parâmetros laboratoriais, de sinais vitais, de achados físicos e de outras observações relacionadas à segurança que foram consideradas clinicamente significativas.</p> <p>Mencionar caso exista divergência entre a análise da significância clínica reportada pela empresa e conduzida pelo revisor.</p> <p>Alguns aspectos críticos para avaliação da significância clínica das alterações laboratoriais, de sinais vitais, de achados físicos e de outras observações relacionadas à segurança e sua provável relação com o tratamento são:</p> <p>a) a análise da relação com a dose e com a concentração plasmática da droga</p> | <p>Os parâmetros laboratoriais devem estar acompanhados dos valores de referência, preferencialmente, em unidade internacional padrão e das medidas de tendência central (média e mediana) e variabilidade (intervalo).</p> <p>Os valores dos parâmetros laboratoriais podem ser estratificados por número de sujeitos com valores anormais ou por faixas de valores (ex.: 2 vezes o limite superior normal, 5 vezes o limite superior) conforme relevante para a interpretação clínica dos resultados.</p> <p>Alterações clinicamente significativas são aquelas que podem levar a ocorrência de eventos adversos, incluindo eventos de descontinuação do medicamento em estudo (ex.: redução significativa na contagem de hemácias que pode resultar em um quadro de anemia, alteração da pressão arterial que pode levar a um quadro de hipertensão). Atenção especial deve ser dada a alterações que não foram avaliadas como variáveis de eficácia.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>b) o desaparecimento da alteração com a continuidade do tratamento</p> <p>c) o desaparecimento da alteração após a retirada do medicamento (<i>positive dechallenge</i>), reaparecimento do quadro clínico descrito com a readministração do medicamento suspeito ou após reexposição (<i>positive rechallenge</i>).</p> <p>d) a natureza da terapia concomitante.</p> <p>A avaliação crítica pode mencionar a relação entre as alterações laboratoriais e alterações de sinais vitais, achados físicos e outras observações relacionadas à segurança clinicamente significativas com fatores relevantes como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose; - Dose em mg/kg ou mg/m²; - Regime de dose; - Duração do tratamento; - Dose total; - Características demográficas como idade, sexo, raça; - Uso de medicação concomitante; - Outras características basais como função renal; - Resultados de eficácia; - Concentração plasmática do medicamento, quando disponível. | <p>A avaliação de quais pacientes experimentaram anormalidades extremas de valores laboratoriais (<i>outliers</i>) pode ser útil para identificar subgrupos de indivíduos que estão sob risco particular de certos eventos adversos.</p> <p>Exemplos de alterações de sinais vitais, achados físicos e outras observações relacionadas à segurança incluem frequência cardíaca, pressão sanguínea, temperatura, frequência respiratória, peso, outros dados como eletrocardiograma e raio X.</p> <p>Dados de estudos desenhados para avaliar questões específicas de segurança (ex.: avaliações de ECGs em estudo para avaliar prolongamento do intervalo QT) podem ser referenciados nesse item, se relevantes.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| b) Os testes clínicos de rotina realizados nos pacientes estão adequados? | 5.3.5 Relatório dos estudos de eficácia e segurança | Descrever uma avaliação crítica sobre a adequação dos testes clínicos de rotina realizados nos pacientes nos estudos clínicos, incluindo os esforços para elucidar dados de eventos ou monitorar parâmetros laboratoriais, sinais vitais e ecocardiograma. | Ao revisar a adequação dos testes clínicos, o revisor deve considerar a adequação dos métodos e testes usados e a frequência dos testes. Esta revisão deve focar nos estudos clínicos que compõem a população de segurança principal para a análise de segurança. |
| 2.7.5 Análise de reações adversas | | | |
| a) De acordo com o conjunto de dados de segurança avaliados, quais são as reações adversas ao medicamento? | 2.5.5 Visão geral de segurança 2.7.4 Resumo de segurança clínica Análise realizada no item 2.7.3 Eventos adversos Análise realizada no item 2.7.4 Avaliações de exames laboratoriais, sinais vitais, achados físicos e outras observações de segurança | Descrever as reações adversas que foram identificadas pela empresa para a análise de segurança, acompanhado de avaliação crítica do revisor. Mencionar caso exista divergência entre a análise reportada pela empresa e a análise conduzida pelo revisor. A definição de reações adversas não inclui todos os eventos adversos observados durante o uso do medicamento. Reações adversas limitam-se aqueles eventos para os quais existe alguma base para acreditar em uma relação causal entre a ocorrência do evento adverso e o uso do medicamento. A decisão sobre se há algum embasamento para estabelecer uma associação causal entre o medicamento e o evento adverso é uma questão de julgamento da força da evidência de associação causal. | A identificação das reações adversas deve ser justificada pela empresa no documento 2.5.5 Visão geral de segurança, no 2.7.4 Resumo de segurança clínica ou em documento específico a ser enviado na submissão. A análise das reações adversas deve ser baseada na melhor evidência de todos os eventos adversos observados e todos os fatores relevantes para a avaliação de causalidade, severidade e frequência. A empresa deve ser solicitada a enviar justificativa sobre a identificação das reações adversas caso não tenha apresentado essas informações no processo. Conforme definição da RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009, reação adversa é qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não-intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica. Alguns fatores para considerar ao avaliar se existe evidência razoável de associação causal entre o medicamento e o evento adverso incluem: |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>As reações adversas devem ser avaliadas quanto a sua gravidade, frequência e significância clínica.</p> <p>Reações adversas graves ou clinicamente significativas não observadas em estudos clínicos, porém previstas com base no conhecimento sobre a farmacologia, a química ou a classe terapêutica do medicamento ou nos dados não clínicos, devem ser descritas neste item.</p> <p>Estas reações adversas previstas podem ser descritas em bula nas contraindicações, advertências e precauções ou reações adversas, conforme orientações específicas apresentadas no item 2.7.14 Análise das informações de segurança relevantes para o texto de bula deste documento.</p> | <p>a) A frequência do reporte;</p> <p>b) Se a taxa do evento adverso no grupo de tratamento com o medicamento excede a taxa no grupo placebo e no grupo de controle ativo nos estudos clínicos;</p> <p>c) Evidência de uma relação dose-resposta;</p> <p>d) O quanto o evento adverso é consistente com a farmacologia do medicamento;</p> <p>e) A associação temporal entre a administração do medicamento e o evento;</p> <p>f) A existência de experiência de retirada do medicamento e de reexposição ao medicamento (<i>dechallenge</i> e <i>rechallenge</i>);</p> <p>g) Se o evento adverso é conhecido por ser causado por medicamentos relacionados</p> <p>Para eventos adversos graves que são não usuais na ausência de terapia medicamentosa (ex.: necrose hepática, agranulocitose, síndrome de Steven-Johnson, rabdomiólise, púrpura trombocitopênica idiopática, intussuscepção), existe uma base para se acreditar em uma relação causal entre o medicamento e o evento mesmo com uma taxa de ocorrência muito baixa. Portanto, esses eventos são geralmente listados como reações adversas mesmo na ocorrência de um ou dois eventos reportados, exceto se estiver claro que a relação causal possa ser excluída.</p> <p>Para a avaliação da gravidade da reação adversa, considerar as orientações apresentadas no item 2.7.3.4 Outros eventos adversos graves deste documento.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>Alguns fatores para considerar ao avaliar se uma reação adversa é clinicamente significativa incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) A gravidade da reação adversa em relação a gravidade da doença ou condição a ser tratada; b) A frequência de incidência da reação adversa; c) A possibilidade de levar a desfechos potencialmente graves a não ser que o regime posológico seja ajustado, o medicamento seja descontinuado ou outro medicamento seja administrado para prevenir a ocorrência deste desfecho; d) A possibilidade de levar a desfechos potencialmente graves e que possam ser prevenidos ou manejados com a seleção apropriada dos pacientes, o monitoramento ou a restrição de uso de medicamentos concomitantes; e) A possibilidade de afetar significativamente a adesão dos pacientes, especialmente quando a falta de adesão ao tratamento tem consequências potencialmente graves. <p>Alguns fatores a se considerar na avaliação da estimativa de frequência das reações adversas incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) A estimativa de frequência das reações adversas depende da fonte de dados (isto é, estudos clínicos, estudos de segurança pós-mercado, relatos espontâneos), da qualidade dos dados coletados e da avaliação de causalidade. b) Se a escolha da categoria de frequência for baseada em diferentes fontes, a categoria representando a |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>frequência mais alta deve ser escolhida, exceto se um método mais específico tiver sido aplicado e resulte em uma estimativa de validade claramente superior (ex.: análise agrupada entre estudos clínicos apropriados). Não é recomendado determinar a frequência com base em um subconjunto dos eventos reportados para os quais os investigadores individuais acreditem que exista relação causal com a exposição ao medicamento. Excluir eventos do cálculo da frequência com base no julgamento de investigadores individuais introduz viés e inconsistência na determinação das frequências.</p> <p>c) Os dados devem usar a população exposta as doses e a duração do tratamento que serão recomendadas na bula</p> <p>d) Para reações adversas de estudos clínicos, a frequência deve representar as taxas de incidência brutas e não diferenças ou risco relativo calculado em relação ao placebo ou outro comparador</p> <p>e) Os termos devem ser categorizados considerando as orientações apresentadas no item 2.7.3 Eventos adversos deste documento</p> <p>f) A população de segurança deve ser escolhida considerando as orientações apresentadas no item 2.7.1 Visão geral de segurança deste documento</p> <p>Algumas circunstâncias em que se pode prever a ocorrência de reações adversas graves ou clinicamente significativas incluem:</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>a) Quando a ocorrência da reação adversa parece provável com o medicamento baseado no conhecimento sobre a farmacologia, a química ou a classe terapêutica (ex.: um medicamento com um efeito extenso de prolongamento do intervalo QT seria provável de causar <i>Torsades des Pointes</i> ou arritmia mesmo que tais eventos não tenham sido observados);</p> <p>b) Quando dados não clínicos apontam preocupação relevante sobre a ocorrência da reação adversa em humanos (ex.: dados em animais demonstrando que o medicamento tem efeitos teratogênicos).</p> |
| 2.7.6 Segurança em subgrupos, populações e situações especiais | | | |
| 2.7.6.1 Fatores demográficos ou fatores intrínsecos | | | |
| <p>a) Foram identificados riscos com base na influência de fatores demográficos ou fatores intrínsecos?</p> <p>b) Estes riscos levaram a necessidade de individualização da dose ou de manejo diferenciado de subgrupos de pacientes definidos com base em fatores demográficos ou intrínsecos?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> | <p>Descrever as análises relevantes para a identificação de riscos com base na influência de fatores demográficos ou fatores intrínsecos.</p> <p>Descrever as conclusões sobre a segurança do medicamento em relação à individualização de dose e ao manejo de subgrupos de pacientes definidos com base em fatores demográficos ou fatores intrínsecos.</p> <p>Caso tenha sido incluído um número suficientemente grande de sujeitos com comorbidades clinicamente relevantes diante da doença ou condição em estudo, avaliar se a comorbidade afetou a segurança do medicamento estudado.</p> | <p>Exemplos de fatores demográficos ou fatores intrínsecos relevantes para a análise de segurança solicitada são idade, sexo, altura, peso, massa corporal magra, polimorfismos genéticos, composição corporal, outras doenças e disfunções orgânicas.</p> <p>A influência de fatores intrínsecos no perfil de segurança do medicamento a ser descrita deve fornecer uma análise integrada das informações de segurança com base em evidências de segurança obtidas a partir de estudos clínicos fase I, II e III, dados não clínicos, quando apropriado.</p> <p>Guia ICH E5 "<i>Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data</i>"</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Guia ICH E7 “ <i>Studies in support of special populations: geriatrics</i> ” |
| 2.7.6.2 Fatores extrínsecos | | | |
| <p>a) Foram identificados riscos com base na influência de fatores extrínsecos?</p> <p>b) Estes riscos levaram a necessidade de individualização da dose ou de manejo diferenciado de subgrupos de pacientes definidos com base em fatores extrínsecos?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> | <p>Descrever as análises relevantes para a identificação de riscos com base na influência de fatores extrínsecos.</p> <p>Descrever as conclusões sobre a segurança do medicamento em relação à individualização de dose ou ao manejo de subgrupos de pacientes definidos com base em fatores extrínsecos.</p> | <p>Fatores extrínsecos são aqueles associados ao ambiente do paciente como a utilização de outros medicamentos, de álcool, de tabaco e hábitos alimentares.</p> <p>A influência de fatores extrínsecos no perfil de segurança do medicamento a ser descrita deve fornecer uma análise integrada das informações de segurança com base em evidências de segurança obtidas a partir de estudos clínicos fase I, II e III, dados não clínicos, quando apropriado.</p> <p>Apesar do uso de outros medicamentos ser considerado um fator extrínseco, os dados de segurança pertinentes às interações medicamentosas deverão ser resumidos no item 2.7.7 deste documento devido à sua relevância.</p> |
| 2.7.7 Interações medicamentosas | | | |
| <p>a) Foram identificados riscos com base no potencial de interações medicamentosas do medicamento em avaliação?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.5 Análise de farmacologia clínica</p> | <p>Descrever as análises relevantes para a identificação dos riscos com base no potencial de interações medicamentosas do medicamento em avaliação.</p> <p>Descrever informações sobre o potencial do medicamento em avaliação ter seus efeitos alterados pelo uso concomitante de outros medicamentos, alimentos, substâncias químicas (com destaque para álcool e nicotina), plantas medicinais ou doenças concomitantes ou de alterar os efeitos de outros</p> | <p>Entende-se por interação medicamentosa uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação de medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-substância química (com destaque para o álcool e nicotina), medicamento-exame laboratorial e não laboratorial, medicamento planta medicinal, medicamento-doença cujo resultado pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de eventos adversos.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>b) Quais são as interações medicamentosas clinicamente significantes com o medicamento em avaliação?</p> | | <p>medicamentos, plantas medicinais, doenças concomitantes ou exames laboratoriais e não laboratoriais.</p> <p>Discutir as alterações no perfil de eventos adversos, alterações nas concentrações plasmáticas da droga que podem ser associadas a riscos ou alterações no efeito do medicamento</p> <p>Descrever as interações medicamentosas clinicamente significantes identificadas pela empresa, acompanhada de avaliação crítica do revisor, mencionando os pontos de divergência na análise, caso existam.</p> <p>Para cada interação medicamentosa clinicamente significativa, definir uma medida de manejo de risco apropriada, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - contraindicação do uso concomitante - não recomendação do uso concomitante -estabelecimento de precauções, incluindo recomendações de ajuste de dose quando houver uso concomitante. <p>Para definir as medidas de manejo de risco adequadas, o revisor deverá considerar, mas não se limitar, a avaliação dos seguintes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. gravidade da interação; 2. possibilidade de prevenção ou manejo da interação; | <p>Os resultados dos estudos de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas com medicamentos ou com alimentos devem ser apresentados nos subitens 2.5.1 e 2.5.2. do item 2.5 Análise de Farmacologia Clínica.</p> <p>O potencial efeito das interações medicamentosas no perfil de segurança do medicamento deve ser embasado por uma análise integrada das informações de segurança obtidas a partir de estudos não clínicos, de farmacologia clínica (farmacocinética e farmacodinâmica) e observações clínicas que podem incluir dados e resultados de estudos prospectivos de interações medicamentosas (ex.: estudos de interações medicamentosas específicos ou avaliações de interação realizadas dentro de outro <i>estudo</i>), análises de farmacocinética populacional, modelagens e simulações, relatos pós-comercialização e dados extrapolados de outras informações.</p> <p>As interações medicamentosas identificadas a partir de relatos pós-comercialização são parte do conjunto de análise de dados de farmacovigilância e não devem ser objeto da análise de eficácia e segurança para registro.</p> <p>Interações medicamentosas clinicamente significantes podem ser previstas ou observadas a partir dos dados disponíveis. Uma interação é clinicamente significativa se o uso concomitante dos produtos leva a preocupações de segurança, eficácia ou tolerabilidade maiores do que aquelas presentes quando o medicamento for administrado isoladamente.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | 3. evidência de causalidade; 4. probabilidade do uso concomitante com o medicamento. | EMA Guideline on the Investigation of Drug Interactions, junho de 2012. FDA Guidance for Industry “Clinical Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis and Clinical Implications”, outubro de 2017 |
| 2.7.8 Uso na gravidez e amamentação | | | |
| a) Foram identificados riscos em relação ao uso do medicamento durante a gravidez e amamentação? | 2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica Análise realizada no item 2.5 Análise de farmacologia clínica | Descrever as análises relevantes para a identificação dos riscos em relação ao uso do medicamento durante a gravidez e amamentação, acompanhado de avaliação crítica do revisor. | Os riscos em relação ao uso do medicamento durante a gravidez e amamentação identificados devem ser embasados por uma análise integrada das informações de segurança obtidas a partir de dados de estudos não clínicos (ex.: estudos toxicidade reprodutiva), dados obtidos durante o desenvolvimento clínico (ex.: dados de farmacocinética e exposições acidentais) ou a partir de outras fontes (ex.: efeitos relacionados à classe farmacológica). O revisor deve discutir achados positivos e negativos. FDA Reviewer Guidance “Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies”, abril 2005 FDA Guidance for Industry “Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Content and Format Guidance for Industry (Small Entity Compliance Guide)”, junho 2015. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | FDA Guidance for Industry “ <i>Pharmacokinetics in Pregnancy – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling</i> ”, novembro 2011. |
| 2.7.9 Superdose | | | |
| <p>a) Os efeitos da superdose do medicamento foram adequadamente estudados?</p> <p>b) Foram identificados riscos de segurança quanto a ocorrência de superdose do medicamento?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> | <p>Descrever as informações clínicas relevantes relativas à superdose informando a dose máxima testada em humanos, acompanhado de avaliação crítica do revisor em relação aos riscos em casos de superdose.</p> <p>Incluir informações disponíveis sobre sinais e sintomas, achados laboratoriais, medidas terapêuticas/ tratamentos e antídotos, eficácia de antídotos específicos e da diálise.</p> <p>Incluir orientações, se disponíveis, sobre medidas preventivas que amenizem o dano até a obtenção do socorro médico.</p> | <p>A avaliação dos efeitos da superdose do medicamento deve ser embasada por uma análise integrada das informações de segurança obtidas a partir de estudos de farmacologia clínica (estudos de dose única e de dose múltipla) e observações clínicas, incluindo exposições acidentais.</p> <p>Os dados de farmacologia clínica devem ser revisados para identificar pacientes que possam ter recebido doses maiores do que aquelas testadas em fases posteriores nos estudos clínicos.</p> <p>Adicionalmente, populações especiais podem fornecer dados relevantes sobre as implicações clínicas de casos de superdose (ex.: exposição aumentada em pacientes com comprometimento renal, hepático ou em decorrência de interações medicamentosas).</p> |
| 2.7.10 Abuso e dependência | | | |
| <p>a) O potencial de abuso e dependência com o uso do medicamento foi adequadamente estudado?</p> <p>b) Foram identificados riscos quanto ao potencial de abuso e dependência com o uso do medicamento?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> <p>5.3.5 Relatórios dos estudos, caso tenha sido realizado estudos específicos para avaliar potencial de abuso e dependência</p> | <p>Identificar se houve estudos específicos para avaliar o potencial de abuso e dependência do medicamento.</p> <p>Identificar populações de pacientes particularmente susceptíveis.</p> <p>Descrever as conclusões e os riscos sobre o potencial de abuso e dependência com o uso do medicamento, acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> | <p>O mecanismo de ação da droga, estudos de ligação a receptores reconhecidamente envolvidos em mecanismos de abuso e dependência, estudos pré-clínicos com animais susceptíveis, estudos em humanos utilizando escalas validadas podem fornecer informações relevantes para a avaliação do potencial de abuso e dependência.</p> <p>Normalmente, estudos clínicos são conduzidos para avaliar o potencial de abuso e dependência para classes de drogas</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.5 Análise de farmacologia clínica</p> | <p>Com base na avaliação do risco de abuso e dependência, consultar o setor de medicamentos controlados com o propósito de verificar a pertinência do controle especial da droga conforme legislação específica.</p> | <p>específicas que apresentam histórico de ocorrência desses eventos (ex.: sedativos, hipnóticos e ansiolíticos).</p> <p>O revisor deve avaliar se efeitos característicos de medicamentos conhecidos pelo potencial de abuso e dependência (ex.: euforia, relaxamento, alucinação, estado dissociativo) foram observados com o medicamento em avaliação nos estudos clínicos.</p> <p>Caso esses efeitos tenham sido observados durante os estudos clínicos, mas nenhum estudo específico sobre o potencial de abuso e dependência tenha sido conduzido, avaliar a necessidade de solicitar avaliações específicas para a elucidação do potencial de abuso e dependência do medicamento em avaliação.</p> <p>Portaria N.º 344, de 12 de maio de 1998</p> <p>FDA Guidance for Industry “Assessment of Abuse Potential of Drugs”, janeiro 2017</p> |
| 2.7.11 Efeitos de abstinência e rebote | | | |
| <p>a) O potencial do medicamento causar efeitos de abstinência ou efeito rebote foi adequadamente estudado?</p> <p>b) Foram identificados riscos quanto ao potencial do medicamento causar efeitos de abstinência ou efeito rebote?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> | <p>Identificar se houve estudos específicos para avaliar o potencial do medicamento causar efeitos de abstinência ou efeito rebote ou se os dados foram obtidos de estudos clínicos desenhados com outros objetivos, mas que avaliaram esses efeitos.</p> <p>Identificar populações de pacientes particularmente susceptíveis.</p> <p>Descrever as conclusões e os riscos sobre o potencial do medicamento causar efeitos de abstinência ou</p> | <p>Dados de efeitos de tolerância relacionados à eficácia do produto devem ser apresentados no item 2.6.4 deste documento.</p> <p>Para avaliação do potencial de efeitos de abstinência e rebote o revisor deve indicar se a avaliação da empresa foi conduzida de modo prospectivo ou <i>post hoc</i> e mencionar o impacto dessa avaliação na interpretação dos resultados do estudo.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>efeito rebote, acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>Descrever quaisquer estudos ou informações relevantes relativas ao potencial de abstinência ou efeito rebote de um novo medicamento em animais e humanos, acompanhado de avaliação crítica.</p> <p>A avaliação crítica deverá mencionar eventos que ocorram ou que sejam agravados após a descontinuação do medicamento nos estudos, para confirmar se são resultado da retirada do medicamento e incluir estudos que foram desenhados especificamente para avaliar abstinência ou rebote.</p> | <p>Normalmente, estudos clínicos são conduzidos para avaliar o potencial de efeitos de abstinência e rebote para classes de drogas específicas que apresentam histórico de ocorrência desses eventos (ex. sedativos, hipnóticos e ansiolíticos). Para outras classes de medicamentos, eventos adversos ocorridos após a descontinuação do medicamento devem ser avaliados para determinar se podem indicar um potencial efeito de abstinência ou rebote.</p> |
| 2.7.12 Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da habilidade mental | | | |
| a) Foram identificados riscos em relação aos efeitos do medicamento na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da habilidade mental? | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança</p> <p>2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> <p>5.3.5 Relatórios dos estudos, caso tenha sido realizado estudos específicos para avaliar efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da habilidade mental.</p> | <p>Descrever os dados de segurança relacionados a qualquer prejuízo aos sentidos, coordenação ou qualquer outro fator que poderia resultar em diminuição na habilidade de dirigir um veículo ou operar máquinas (ex.: sonolência, tontura, fadiga excessiva) ou que poderia prejudicar a habilidade mental (ex.: alucinação), acompanhado de avaliação crítica.</p> | <p>Estudos específicos sobre efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da habilidade mental deverão ser descritos nesta seção, se disponíveis.</p> <p>FDA Guidance for Industry <i>“Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle”</i>, novembro de 2017.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.7.13 Potencial para uso off label e possíveis riscos associados a esse uso | | | |
| <p>a) Em quais situações ou populações existe potencial para o uso <i>off label</i> do medicamento?</p> <p>b) Quais os riscos associados ao uso <i>off label</i> do medicamento?</p> | <p>2.5.5 Visão Geral de Segurança 2.7.4 Resumo de Segurança Clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.3 Análise não clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.5 Análise de farmacologia clínica</p> <p>Análise realizada no item 2.6 Análise de eficácia</p> | <p>Descrever as situações ou populações nas quais existe potencial de uso <i>off-label</i> do medicamento (ex.: uso pediátrico; uso para indicação terapêutica não estudada; uso em posologia ou via de administração diferente da aprovada; uso em uma subpopulação de pacientes determinada por fatores demográficos ou intrínsecos relevantes para a indicação terapêutica estudada, mas que não foi adequadamente representada nos estudos clínicos, como pacientes com determinadas mutações ou idosos), acompanhado de avaliação crítica do revisor.</p> <p>Incluir informações no texto de bula que possam minimizar o uso <i>off label</i> para as situações ou populações que foram identificadas (ex.: Não existe informações sobre a eficácia ou a segurança do medicamento em pacientes pediátricos; o medicamento não foi estudado em pacientes idosos).</p> <p>Caso seja possível prever riscos decorrentes do uso <i>off-label</i> em certas situações ou populações, advertências específicas devem ser descritas (ex.: Não existe informações sobre a eficácia ou a segurança do medicamento em pacientes pediátricos. No entanto, resultados de estudos em animais juvenis demonstraram ocorrência de malformação óssea que pode antecipar um risco em crianças abaixo de 2 anos).</p> | <p>O potencial de uso <i>off label</i> do medicamento deve ser avaliado a partir da análise integrada das informações obtidas a partir de estudos não clínicos, de farmacologia clínica e de estudos clínicos, incluindo estudos em andamento para outras indicações terapêuticas.</p> <p>O revisor deve buscar prever situações potenciais para uso <i>off label</i> do medicamento tendo em vista o princípio da precaução que baliza as ações dos agentes reguladores e com base em particularidades conhecidas do sistema de saúde e da prática médica brasileira.</p> <p>Espera-se que a bula forneça informações sobre o uso seguro e eficaz nas indicações aprovadas. Entretanto, se uma questão de segurança importante for identificada como uso <i>off label</i>, pode-se incluir uma advertência para alertar os profissionais de saúde referente a esse risco.</p> <p>Para medicamentos novos geralmente ainda não existe avaliação pós mercado pela Farmacovigilância e o uso <i>off label</i> pode ser desconhecido.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.7.14 Análise das informações de segurança relevantes para o texto de bula | | | |
| a) As informações de segurança descritas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente estão baseadas na população de segurança principal avaliada na análise de segurança? | Item 3.5.1 Visão geral de segurança Item 3.5.2 Exposição e características demográficas Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa | Descrever se as informações de segurança descritas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente estão baseadas na população de segurança principal avaliada na análise de segurança. Caso as informações de segurança descritas na bula não considerem a população de segurança principal, descrever e avaliar a justificativa apresentada pela empresa. | Em geral, as informações de segurança descritas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente devem ser baseadas na população de segurança principal avaliada na análise de segurança. Caso as informações de segurança descritas na bula não considerem a população de segurança principal, a empresa deverá encaminhar justificativa para a escolha da população de segurança que deverá ser avaliada pelo especialista. |
| b) De acordo com o conjunto de dados de segurança avaliados, quais são as advertências e precauções necessárias para o uso correto e seguro do medicamento? | Análise realizada no item 2.7 Análise de segurança clínica Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa | Com base na análise de segurança clínica realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as advertências e precauções que devem ser apresentadas no item 5. Advertências e precauções da bula do profissional de saúde e no item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? da bula do paciente. | As advertências e precauções devem identificar e descrever um conjunto de reações adversas e outros riscos potenciais que são graves ou são clinicamente significantes por terem implicações nas decisões do médico e no manejo dos pacientes. |
| c) As advertências e precauções necessárias estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | | Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada. Devem ser incluídas nas advertências e precauções na bula do profissional de saúde e na bula do paciente: | As situações clínicas nas quais estas reações adversas ou riscos podem ocorrer e as ações relevantes para a prevenção, monitoramento e manejo das reações adversas e riscos listados devem ser descritas. Os riscos potenciais incluídos nesta seção devem ter uma evidência razoável de associação causal com o medicamento, no entanto, a relação causal não precisa estar definitivamente estabelecida (isto é, os eventos não precisam necessariamente terem sido classificados como reações adversas, embora este fosse o cenário ideal). |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>a) Reações adversas classificadas como graves para as quais o profissional de saúde precise ser advertido.</p> <p>b) Reações adversas que não se enquadrem na definição de reações adversas graves, porém sejam clinicamente significativas devido as suas implicações nas decisões médicas e no manejo dos pacientes;</p> <p>c) Reações adversas graves ou clinicamente significativas previstas se:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseado no conhecimento sobre a farmacologia, química ou classe terapêutica do medicamento parece provável que a reação adversa é causada pelo medicamento OU - Dados em animais levantam preocupações substanciais sobre o potencial de ocorrência da reação adversa em humanos (ex.: dados em animais demonstrando que o medicamento tem efeito teratogênico) <p>Geralmente, se for considerado relevante para o médico, deve-se informar que a reação adversa descrita não foi observada com o medicamento, porém, espera-se que possa ocorrer.</p> <p>d) Reações adversas graves ou clinicamente significativas que sejam associadas com usos <i>off-label</i> do medicamento conhecidos, informando que a segurança e a eficácia do medicamento não foi estabelecida para a indicação relativa e que o uso não está aprovado;</p> <p>e) Informações sobre reações de hipersensibilidade ao produto, à substância ativa, a quaisquer um dos excipientes ou resíduos do processo de fabricação.</p> | <p>Reações adversas previstas difere de “possibilidades teóricas”. Reações adversas previstas são aquelas que embora não tenham sido observadas com o medicamento, espera-se que possam ocorrer com o uso do medicamento. Reações adversas previstas são suportadas por dados (ex.: dados dos efeitos farmacológicos conhecidos, efeitos de classe, relações químicas com outros medicamentos conhecidos por causar aquela reação adversa, estudos animais) e podem ser consideradas para a seção de advertência e precauções.</p> <p>Geralmente, deve-se incluir nas advertências e precauções informações sobre o monitoramento de testes laboratoriais para avaliar a segurança do medicamento. Informações sobre o monitoramento de testes laboratoriais para avaliar a eficácia devem ser incluídas na posologia e modo de uso, entretanto, em alguns casos pode haver uma repetição de informações.</p> <p>Subgrupos de pacientes ou populações especiais podem apresentar um risco aumentado ou serem o único grupo que apresenta um risco de reações adversas (geralmente graves ou comuns) relacionadas ao medicamento ou a uma classe de medicamento. Nesses casos, advertências e precauções específicas para esses subgrupos de pacientes ou populações especiais podem ser necessárias.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>f) Informações sobre cuidados e advertências para subgrupos e populações especiais, quando aplicável, de acordo com as orientações descritas neste documento;</p> <p>g) Informações sobre populações potencialmente relevantes não incluídas nos estudos clínicos, de acordo com as orientações descritas neste documento;</p> <p>h) Informações sobre alterações de condições fisiológicas, incluindo aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas, quando aplicável, de acordo com as orientações descritas neste documento.</p> <p>i) Interações medicamentosas que impliquem a não recomendação de uso concomitante.</p> <p>j) Situações clínicas nas quais há riscos específicos associados com o início da administração do medicamento (efeitos de primeira dose), com efeitos de retirada do medicamento (efeitos rebote ou de abstinência) ou com o potencial de abuso e dependência.</p> <p>Devem ser incluídas nas advertências e precauções na bula do profissional de saúde:</p> <p>a) Informações sobre teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução, de acordo com as orientações descritas no item 2.3.9 Conclusões da análise não clínica deste documento.</p> | <p>Na maioria dos casos populações potencialmente relevantes não incluídas nos estudos clínicos devem ser mencionadas nas advertências e precauções da bula. Essas populações devem ser descritas nas contraindicações apenas se questões de segurança puderem ser previstas (ex.: uso de substâncias eliminadas por via renal e com janela terapêutica estreita em pacientes com comprometimento renal). Os casos de pacientes excluídos dos estudos devido a contraindicações com base em preocupações de segurança também devem ser descritos nas contraindicações. Se aplicável, deve ser feita referência cruzada em bula entre os itens de advertências e precauções e contraindicações.</p> <p>Resolução RDC Nº 137 de 29 de maio de 2003</p> <p>Resolução RDC Nº 1548 de 23 de setembro de 2003</p> <p>Site da World Anti-doping Agency (WADA)</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>Conforme Resolução RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009, adicionalmente, incluir nas advertências e precauções na bula do profissional de saúde e na bula do paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Informações sobre sensibilidade cruzada, quando aplicável; b) No caso de medicamentos destinados ao tratamento de doenças infectocontagiosas, incluir orientações sobre as medidas de higiene recomendadas em cada caso; c) Nos casos de advertências e precauções para uso do medicamento por mulheres grávidas incluir, em negrito, de acordo com o período gestacional, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica (RDC Nº 1548 de 23 de setembro de 2003); d) No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica (RDC Nº 137 de 29 de maio de 2003); e) Para medicamentos que podem causar doping, conforme especificação do Comitê Olímpico Internacional - COI, incluir a seguinte frase, em negrito "Este medicamento pode causar doping." A lista de medicamentos que pode causar doping pode ser verificada no site da WADA (World Antidoping Agency); | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>f) Incluir a frase, em negrito: "Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.";</p> <p>g) Para os medicamentos vendidos sob prescrição médica, incluir a seguinte frase, em negrito: "Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.".</p> | |
| <p>d) De acordo com o conjunto de dados de segurança avaliados, existem contraindicações ao uso do medicamento em algum grupo de pacientes?</p> <p>e) As contraindicações necessárias estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos?</p> | <p>Análise realizada no item 2.7 Análise de segurança clínica</p> <p>Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise de segurança clínica realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as contraindicações que devem ser apresentadas no item 4. Contraindicações da bula do profissional de saúde e no item 3. Quando não devo usar este medicamento? da bula do paciente.</p> <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>Devem ser incluídas nas contraindicações na bula do profissional de saúde e na bula do paciente:</p> <p>a) Situações clínicas nas quais há um risco de reações adversas que supera qualquer benefício potencial para qualquer paciente, com base na probabilidade e na severidade da reação adversa, e na relação causal bem estabelecida entre a exposição ao medicamento e a reação adversa;</p> | <p>As contraindicações devem incluir apenas as situações clínicas para as quais o risco do uso claramente supera qualquer possível benefício terapêutico. Podem ser usados como base para contraindicações apenas riscos conhecidos e não possibilidades teóricas.</p> <p>Exemplos de situações clínicas que podem levar a contraindicações incluem um diagnóstico clínico particular, doenças concomitantes, fatores demográficos (ex.: idade, sexo) ou predisposições (ex.: fatores metabólicos ou imunológicos, um genótipo em particular e reações adversas prévias ao medicamento ou a classe terapêutica).</p> <p>Em geral, somente a falta de dados em uma população potencialmente relevante não deve levar a uma contraindicação. Assim, na maioria dos casos populações potencialmente relevantes não incluídas nos estudos clínicos devem ser mencionadas nas advertências e precauções da bula. Essas populações devem ser descritas nas contraindicações apenas se questões de segurança puderem ser previstas (ex.: uso de substâncias eliminadas por via renal e com janela terapêutica estreita em pacientes com</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>b) Pacientes excluídos dos estudos devido a uma contraindicação com base em preocupações de segurança ou quando questões de segurança puderem ser previstas;</p> <p>c) Situações clínicas nas quais há um risco de reações adversas previstas que supera qualquer benefício potencial para qualquer paciente, com base na probabilidade e na severidade da reação adversa E:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseado no conhecimento sobre a farmacologia, química ou classe terapêutica do medicamento parece altamente provável que a reação adversa é causada pelo medicamento OU - Dados em animais levantam preocupações substanciais sobre o potencial de ocorrência da reação adversa em humanos (ex.: dados em animais demonstrando que o medicamento tem efeito teratogênico) <p>Nesse caso, informar que a reação adversa descrita não foi observada com o medicamento, porém, espera-se que possa ocorrer.</p> <p>Podem ser incluídas nas contraindicações na bula do profissional de saúde e na bula do paciente:</p> <p>a) Informações sobre gravidez e amamentação, se forem expressamente contraindicadas;</p> | <p>comprometimento renal). Os casos de pacientes excluídos dos estudos devido a contraindicações com base em preocupações de segurança devem ser descritos nas contraindicações. Se aplicável, deve ser feita referência cruzada em bula entre os itens de advertências e precauções e contraindicações.</p> <p>Reações adversas previstas difere de possibilidades teóricas. Reações adversas previstas são aquelas que embora não tenham sido observadas com o medicamento, espera-se que possam ocorrer com o uso do medicamento. Reações adversas previstas são suportadas por dados (ex.: dados dos efeitos farmacológicos conhecidos, efeitos de classe, relações químicas com outros medicamentos conhecidos por causar aquela reação adversa, estudos animais) e podem ser consideradas para a seção de contraindicação.</p> <p>Reações de hipersensibilidade e sensibilidade cruzada (reações entre medicamentos com estruturas químicas semelhantes ou quando a sensibilidade cruzada for um fenômeno reconhecido da classe farmacológica) devem ser incluídas como contraindicação na bula apenas quando o risco do uso claramente supera qualquer possível benefício terapêutico. Outros casos de reações de hipersensibilidade ou sensibilidade cruzada devem estar descritos em bula nas advertências e precauções ou nas reações adversas.</p> <p>A contraindicação deve ser baseada em casos demonstrados de hipersensibilidade com o produto ou caso estas reações possam ser previstas com base em dados de medicamentos similares (ex.: medicamentos da mesma classe farmacológica ou com estruturas químicas semelhantes ou quando a sensibilidade cruzada for um fenômeno</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>b) Informações sobre reações de hipersensibilidade ao produto, à substância ativa, a quaisquer um dos excipientes ou resíduos do processo de fabricação ou reações de sensibilidade cruzada;</p> <p>c) Informações sobre interação medicamentosa que implique a não utilização do medicamento.</p> <p>k) Situações clínicas nas quais há riscos específicos associados com o início da administração do medicamento (efeitos de primeira dose), com efeitos de retirada do medicamento (efeitos rebote ou de abstinência) ou com o potencial de abuso e dependência.</p> <p>Conforme Resolução RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009, adicionalmente, incluir nas contraindicações na bula do profissional de saúde e na bula do paciente:</p> <p>a) Para populações especiais, incluir as seguintes frases, em negrito: "Este medicamento é contraindicado para uso por (informar a população especial)." e "Este medicamento é contraindicado para menores de (citar a idade em meses ou anos)";</p> <p>b) No caso de contraindicação de uso do medicamento por homens ou mulheres, incluir</p> | <p>reconhecido da classe farmacológica). Informações adicionais sobre estas reações de hipersensibilidade devem ser descritas no tópico 9.3 Descrição de reações adversas selecionadas da bula do profissional de saúde.</p> <p>Resolução RDC Nº1548 de 23 de setembro de 2003</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>uma das seguintes frases, em negrito: "Este medicamento é contraindicado para uso por homens." ou "Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.";</p> <p>c) No caso de contraindicação do uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica (RDC Nº 1548 de 23 de setembro de 2003). Os medicamentos com enquadramento na categoria X de risco de uso em mulheres grávidas devem ser contraindicados nessa população.</p> <p>d) No caso de contraindicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica (RDC Nº 137 de 29 de maio de 2003).</p> | |
| f) As reações adversas ao medicamento estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | <p>Análise realizada no item 2.7.5 Análise de reações adversas</p> <p>Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise de segurança clínica realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as reações adversas que devem ser apresentadas no item 9. Reações Adversas da bula do profissional de saúde e no item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? da bula do paciente.</p> <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> | <p>Conforme definição da RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009 reação adversa é qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não-intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas, em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica.</p> <p>O julgamento do revisor e da empresa é crítico para avaliar como e quais informações apresentar nas reações adversas a serem reportadas em bula.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>A descrição das reações adversas na bula do profissional da saúde deve seguir as seguintes recomendações:</p> <p>O item 9. Reações Adversas deve ser dividido nos seguintes subitens:</p> <p>9.1 Resumo da população e do perfil de segurança.</p> <p>9.2 Reações adversas</p> <p>9.3 Descrição de reações adversas selecionadas</p> <p>9.4 Perfil de reações adversas em subgrupos e populações especiais</p> <p>9.5 Reações adversas na experiência pós-comercialização.</p> <p>As informações que devem constar em cada subitem são:</p> <p>9.1 Resumo da população e do perfil de segurança.</p> <p>Descrever a população de segurança utilizada para a caracterização das reações adversas, incluindo dados de exposição geral (número de pacientes, esquema de dose, duração), dados demográficos da população exposta, desenho dos estudos nos quais a exposição ocorreu (controlado por placebo, controle ativo) e exclusões críticas do banco de dados de segurança. Se</p> | <p>O revisor e a empresa devem avaliar fatores como gravidade, severidade, frequência e força da relação causal de associação para determinar que reações adversas devem ser reportadas em bula.</p> <p>As reações adversas que devem ser incluídas em bula são as definidas na análise apresentada no item 2.7.5 deste documento.</p> <p>As reações adversas identificadas a partir de dados pós-comercialização são parte do conjunto de análise de dados de farmacovigilância e não devem ser objeto da análise de eficácia e segurança para registro, incluindo a descrição no item 9.5 da bula.</p> <p>As reações adversas em bula devem incluir apenas informações que sejam úteis para o médico tomar decisões de tratamento, monitorar e advertir os pacientes.</p> <p>Listas exaustivas de cada evento adverso reportado, incluindo aqueles que são pouco frequentes ou menos graves, comumente observados na ausência da terapia ou sem relação plausível com o medicamento em estudo são pouco informativas para o médico e são, portanto, inapropriadas para inclusão nos textos de bula. Eventos adversos sem pelo menos uma relação causal suspeita com o medicamento também não devem ser incluídos como reações adversas.</p> <p>As reações adversas reportadas em bula devem incluir todas as reações adversas de estudos clínicos, estudos de</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>todas as características da população de segurança forem idênticas a da população descrita no item 2. Resultados de eficácia ou no item 3. Características Farmacológicas (no caso específico de dados pediátricos obtidos por extrapolação de estudos farmacocinéticos/ farmacodinâmicos), a repetição das informações não é necessária e referência a esse item deve ser realizada.</p> <p>Para as reações adversas mais graves ou as mais frequentes observadas na população de segurança, descrever o tempo para a ocorrência (ex.: mais frequente no início do tratamento ou no uso do medicamento em longo prazo) e a incidência percentual, se conhecidos.</p> <p>9.2 Reações adversas</p> <p>As reações adversas devem ser categorizadas por frequência, nas categorias de muito comum, comum, incomum, raro e muito raro, conforme estabelecido na RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009. Na bula do paciente, representar as frequências por meio de percentual acompanhado de texto explicativo: reação muito comum (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento), reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação rara (ocorre entre 0,01% e</p> | <p>segurança pós-mercado e relatos espontâneos para os quais, após uma análise completa, uma relação causal entre o medicamento e o evento adverso é uma possibilidade pelo menos razoável.</p> <p>Toda a seção deve ser escrita com uma linguagem concisa e específica e não deve incluir informações como alegações sobre ausência de reações adversas específicas, afirmações sobre frequências comparativas (exceto as previstas abaixo), afirmações de frequência (ex.: raro, infrequente, frequente) sem as faixas de frequência especificadas ou afirmações sobre boa tolerabilidade em geral como "bem tolerado", "reações adversas são normalmente raras", etc. Afirmações sobre a falta de prova de associação causal não devem ser incluídas.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).</p> <p>Na bula do profissional de saúde, representar as frequências por meio de frações: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e < 1.000) e reação muito rara ($< 1/10.000$)).</p> <p>As reações adversas devem ser apresentadas em formato de tabela e conforme o sistema de classificação de órgãos do dicionário MedDRA.</p> <p>Dentro de cada sistema de órgãos as reações adversas devem ser ordenadas das muito comuns para as mais raras. Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas devem ser apresentadas em ordem decrescente de gravidade.</p> <p>Informações sobre a frequência de ocorrência da reação adversa observada no grupo comparador não devem ser incluídas. Quando reações adversas muito comuns, comuns ou graves (ex.: suicídio) também ocorrerem no grupo placebo com uma frequência importante, informações adicionais incluindo a incidência nos dois grupos, devem ser apresentadas no subitem 9.3 a seguir com o propósito de fornecer</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>dados comparativos para o julgamento do risco pelo profissional da saúde.</p> <p>Quando informações adicionais sobre as reações adversas foram descritas no subitem 9.3, a reação adversa deve ser destacada, por exemplo, com asterisco e a frase “vide subitem 9.3” no rodapé da tabela.</p> <p>Recomenda-se o uso de uma única tabela de reações adversas. Tabelas separadas podem ser apresentadas nos casos excepcionais em que o perfil de reações adversas seja substancialmente diferente entre situações de uso do medicamento.</p> <p>9.3 Descrição de reações adversas selecionadas</p> <p>Em geral, este subitem deve descrever informações adicionais sobre as reações adversas incluídas nas advertências e precauções. Deve-se fazer referência cruzada entre os itens de bula e evitar a repetição de informações.</p> <p>Outras reações adversas podem ser selecionadas para descrição de informações adicionais nesse subitem com base na sua gravidade, frequência ou na ocorrência de casos particularmente severos.</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>As informações adicionais que devem ser apresentadas para as reações adversas selecionadas incluem, frequência numérica, reversibilidade, severidade, gravidade, relação dose-resposta, relação da reação adversa com a duração do tratamento, mecanismo da reação ou relação com fatores de risco.</p> <p>Podem ser apresentadas informações adicionais sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reações adversas observadas nos casos de efeito de abstinência ou rebote; - diferenças no perfil de reações adversas no caso de indicações terapêuticas, formulações ou vias de administração diferentes; - perfil de reações adversas específico (se conhecido) dos insumos farmacêuticos ativos de um medicamento em combinação em dose fixa; - reações adversas específicas relacionadas à excipientes ou resíduos do processo de fabricação; - reações adversas específicas relacionadas a hipersensibilidade ao produto. <p>9.4 Perfil de reações adversas em subgrupos e populações especiais</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>Descrever as diferenças clinicamente significantes no perfil de reações adversas (ex.: tipo de reações adversas observadas, frequência, gravidade, reversibilidade ou necessidade de monitoramento) em subgrupos, populações e situações especiais. Deve-se fazer referência cruzada a outros itens de bula e evitar a repetição de informações.</p> <p>Descrever a população de segurança utilizada para a caracterização das reações adversas nos pacientes pediátricos, incluindo dados de exposição geral (número de pacientes, esquema de dose, duração), dados demográficos da população exposta, desenho dos estudos nos quais a exposição ocorreu (controlado por placebo, controle ativo) e exclusões críticas do banco de dados de segurança.</p> <p>Descrever também as diferenças clinicamente significantes entre o perfil de segurança em adultos e nas populações pediátricas (ou entre diferentes grupos de idade). Uma tabela separada que liste as reações adversas por categoria de frequência e que inclua os grupos de idade relevantes pode ser apresentada. A frequência numérica deve ser descrita para as reações adversas comuns e muito comuns.</p> <p>Informações disponíveis sobre a segurança do uso do medicamento em longo prazo em crianças (ex.: influência no crescimento, desenvolvimento mental e maturação sexual) devem ser descritas, se positivas</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>ou negativas, e deve-se fazer referência cruzada ao item de bula 3. Características Farmacológicas.</p> <p>Se o perfil de segurança observado for semelhante em adultos e nas populações pediátricas (ou entre diferentes grupos de idade), essa observação pode ser incluída na bula.</p> <p>Todas as informações de segurança sobre a população pediátrica apresentadas na bula devem ser referentes a(s) indicação(ões) terapêutica(s) aprovada(s).</p> <p>Informações sobre sintomas de síndrome de abstinência neonatal devem ser listadas e deve-se fazer referência cruzada ao item de bula 5. Advertências e precauções.</p> <p>Descrever caso não haja informação sobre diferenças ou similaridades no perfil de reações adversas em subgrupos, populações e situações especiais e explicar o motivo da falta de informação (ex.: não foram desenhados estudos clínicos com poder suficiente para realizar esta comparação).</p> <p>9.5 Reações adversas na experiência pós-comercialização.</p> <p>As reações adversas identificadas a partir de dados pós comercialização (ex.: estudos de segurança pós-</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>mercado e relatos espontâneos agrupados no relatório de farmacovigilância, etc) devem ser descritas separadamente.</p> <p>Não é recomendada a inclusão do número de relatos espontâneos, pois este dado pode rapidamente tornar-se desatualizado.</p> <p>A descrição das reações adversas na bula do paciente deve seguir as seguintes recomendações:</p> <p>As reações adversas devem ser categorizadas por frequência conforme estabelecido na RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009: reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento). As reações devem ser ordenadas das muito comuns para as muitas raras. Dentro de cada categoria de frequência as reações adversas devem ser apresentadas em ordem decrescente de gravidade.</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>A categorização por sistema de órgãos é pouco informativa para os pacientes e não deve ser utilizada.</p> <p>Descrever as diferenças clinicamente significantes no perfil de reações adversas (ex. tipos de reações adversas observadas, frequência, gravidade, reversibilidade ou necessidade de monitoramento) em subgrupos, populações e situações especiais.</p> <p>No caso específico de populações pediátricas, descrever as diferenças clinicamente significantes entre o perfil de segurança em adultos e nas populações pediátricas (ou entre diferentes grupos de idade). Uma tabela separada que liste as reações adversas por categoria de frequência e que inclua os grupos de idade relevantes pode ser apresentada. A frequência numérica deve ser descrita para as reações adversas comuns e muito comuns.</p> <p>Se o perfil de segurança observado for semelhante em adultos e nas populações pediátricas (ou entre diferentes grupos de idade), essa observação pode ser incluída na bula.</p> <p>Descrever separadamente as reações adversas identificadas a partir de dados pós comercialização (ex.: estudos de segurança pós-mercado e relatos</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>espontâneos agrupados no relatório de farmacovigilância, etc).</p> <p>Conforme Resolução RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009, adicionalmente, incluir nas reações adversas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Na bula do paciente, frase legal em negrito “Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.” b) Na bula do profissional de saúde, frase legal em negrito “Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www._____, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.” (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA). c) Para medicamento novo, referente a molécula nova isolada ou em associação, no Brasil, em condições normais de comercialização ou dispensação durante os cinco primeiros anos de comercialização, inserir frase legal, em negrito, em substituição a frase do item b ou c acima: “Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.____, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.” (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)”</p> <p>d) Para medicamento novo, quando já houver passado o prazo dos cinco primeiros anos para a molécula nova isolada ou em associação, e incluí-la durante cinco anos de comercialização do medicamento com nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação no país, inserir frase legal, em negrito, em substituição a frase do item b, c ou d acima: “Atenção: este produto é um medicamento que possui _____ no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.____, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.” (incluindo</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | no primeiro espaço o termo: nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação, conforme o caso; e no último espaço, o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)". | |
| g) As informações sobre o uso do medicamento em subgrupos e populações especiais estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | <p>Análise realizada no item 2.7.6.1 Fatores demográficos ou fatores intrínsecos</p> <p>Análise realizada no item 2.7.6.2 Fatores extrínsecos</p> <p>Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre o uso do medicamento em subgrupos e populações especiais que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente.</p> <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>Descrever se existem preocupações de segurança decorrentes dos dados de segurança obtidos ou da ausência de experiência clínica com o uso do medicamento em subgrupos e populações especiais, mencionando como as informações pertinentes estão descritas nos textos de bula propostos.</p> | <p>A depender dos dados disponíveis, da avaliação de segurança realizada, dos objetivos específicos de cada item de bula e das orientações descritas neste documento as informações sobre o uso do medicamento em subgrupos ou populações especiais, podem ser descritas:</p> <p>- Na bula do profissional de saúde, nos itens 3. Características farmacológicas da bula do profissional de saúde, 4. Contraindicações, 5. Advertências e precauções, 6. Interações medicamentosas, 8. Posologia e modo de usar ou item 9. Reações adversas E</p> <p>- Na bula do paciente, nos itens 3. Quando não devo usar este medicamento?, 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?, 6. Como devo usar este medicamento? ou item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?.</p> <p>O texto de bula deve incluir referência cruzada entre os itens para facilitar a leitura e compreensão das informações.</p> |
| h) As informações sobre interações medicamentosas estão adequadamente descritas | Análise realizada no item 2.7.7 Interações medicamentosas | Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre interações medicamentosas que devem ser | Entende-se por interação medicamentosa uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação de medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-substância química (com destaque para o |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>nos textos de bula propostos?</p> | <p>Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente.</p> <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>A descrição das interações medicamentosas na bula do profissional de saúde deve seguir as seguintes recomendações:</p> <p>O item 6. Interações medicamentosas deve ser subdividido nos subitens abaixo:</p> <p>6.1 Efeitos de outros medicamentos no <i>medicamento em avaliação</i>*</p> <p>6.2 Efeito do <i>medicamento em avaliação</i>* em outros medicamentos *substituir pelo nome comercial do medicamento em avaliação.</p> <p>6.3 Outras interações</p> <p>Utilizar o subitem 6.3 para descrever informações sobre interações medicamento-alimento, medicamento-substância química (com destaque para o álcool e nicotina), medicamento-exame laboratorial e não laboratorial, medicamento planta medicinal, medicamento-doença</p> <p>Devem ser descritas informações sobre:</p> <p>a) Incluir informações sobre o potencial de interações medicamentosas clinicamente significantes com base nas propriedades</p> | <p>álcool e nicotina), medicamento-exame laboratorial e não laboratorial, medicamento planta medicinal, medicamento-doença cujo resultado pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de eventos adversos.</p> <p>São consideradas interferências com exames laboratoriais clinicamente significativas:</p> <p>a) aquelas cuja confiança no resultado errado do teste possa influenciar a decisão clínica (ex.: teste de hemocultura falso positivo).;</p> <p>b) quando o resultado do teste está impreciso porque o medicamento interfere na sensibilidade do teste (ex.: um resultado de teste falso positivo ou falso negativo é obtido e não reflete precisamente a quantidade, presença ou ausência do analito). Não é considerado como interferência com exames laboratoriais os casos em que o resultado do teste é preciso, porém, fora da faixa normal devido aos efeitos fisiológicos causados pela droga ou seus metabólitos.</p> <p>A depender dos dados disponíveis, da avaliação de segurança realizada, dos objetivos específicos de cada item de bula e das orientações descritas neste documento as informações sobre interações medicamentosas podem ser descritas:</p> <p>- Na bula do profissional de saúde, nos itens 3. Características farmacológicas da bula do profissional de saúde, 4. Contraindicações, 5. Advertências e precauções, 6. Interações medicamentosas, 8. Posologia e modo de usar ou item 9. Reações adversas E</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>farmacodinâmicas e estudos farmacocinéticos <i>in vivo</i> com o medicamento.</p> <p>Estes estudos incluem resultados de interação <i>in vivo</i> que sejam importantes para extrapolar o efeito em uma substância marcadora (“sonda”) para outros medicamentos que tenham as mesmas propriedades farmacocinéticas do marcador. Interações não estudadas <i>in vivo</i>, porém previstas de estudos <i>in vitro</i> ou dedutíveis a partir de outras situações ou estudos, devem ser descritas se resultarem em uma alteração do uso do medicamento, com referência cruzadas aos itens de características farmacológicas, advertências e precauções, contraindicações ou posologia e modo de usar, conforme aplicável.</p> <p>b) Interferências com exames laboratoriais que sejam clinicamente significativas.</p> <p>Testes laboratoriais que podem ser úteis ou necessários para identificar possíveis reações adversas ou prevenir reações adversas graves. Se disponível, devem ser incluídas informações sobre a frequência de testes e as faixas esperadas de valores normais e anormais.</p> | <p>- Na bula do paciente, nos itens 3. Quando não devo usar este medicamento?, 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?, 6. Como devo usar este medicamento? ou item 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?.</p> <p>O texto de bula deve incluir referência cruzada entre os itens para facilitar a leitura e compreensão das informações.</p> <p>De acordo com a análise realizada da significância clínica da interação medicamentosa, as recomendações podem ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> - a contraindicação do uso concomitante. Neste caso, incluir a interação no item sobre contraindicações e descrever maiores detalhes no item sobre interações medicamentosas; - a não recomendação do uso concomitante. Neste caso, incluir a interação no item sobre advertências e precauções e descrever maiores detalhes no item sobre interações medicamentosas; - precauções incluindo recomendações específicas de ajuste de dose quando houver uso concomitante. Neste caso, descrever a interação no item sobre interações medicamentosas e descrever as modificações de dose devido à interação medicamentosa no item sobre posologia e modo de usar. <p>Detalhes de estudos de interação farmacocinética que forem descritos no item sobre farmacologia clínica (3. Características farmacológicas) da bula do profissional de saúde não devem ser repetidos no item 6. Interações medicamentosas.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>Descrever as interações medicamentosas, ordenadas por potencial de significância clínica, esclarecendo quanto às consequências e prejuízos para o paciente ou para o tratamento, agrupando os casos similares e dispondo informações, quando aplicável, sobre:</p> <p>a) as manifestações clínicas e efeitos no nível plasmático e AUC do composto ou metabólitos ativos resultantes da interação;</p> <p>b) a duração da interação quando um medicamento com uma interação clinicamente significativa (ex.: indutor ou inibidor enzimático) for descontinuado;</p> <p>c) os mecanismos da interação por meio de uma breve discussão. Por exemplo, uma interação devido à inibição ou indução do citocromo P450 deve ser apresentada neste item, com referência cruzada ao item de bula 3. Características farmacológicas no qual os resultados <i>in vitro</i> do potencial de inibição e indução devem ser resumidos;</p> <p>d) orientações práticas sobre como modificar a administração do medicamento para permitir a condução do teste laboratorial ou não laboratorial com o qual haja interação medicamentosa;</p> <p>e) grupos de pacientes nos quais o impacto das interações seja mais grave ou de maior</p> | <p>Se forem necessários ajustes de dose ou se houver recomendações específicas sobre períodos de <i>washout</i> quando os medicamentos forem usados consecutivamente, estas informações devem ser descritas no item sobre posologia e modo de usar.</p> <p>Caso a interação seja relacionada a uma classe terapêutica, exemplificar com os princípios ativos mais importantes.</p> <p>Resultados de estudos de interações medicamentosas <i>in vivo</i> que indiquem a ausência de interação medicamentosa, geralmente, não devem ser incluídos na bula exceto se esta informação for clinicamente relevante para o prescritor (ex.: se dois medicamentos forem normalmente usados em combinação ou se o medicamento não tiver a mesma interação que outros medicamentos da mesma classe terapêutica).</p> <p>Quando estudos de interações medicamentosas potencialmente relevantes não tiverem sido conduzidos, esta informação deve ser descrita na bula.</p> <p>Em relação ao modo de apresentação, as informações podem ser apresentadas na bula do modo que melhor acomode a extensão e a complexidade das informações e que garanta a sua clareza e entendimento (ex.: por meio de tabelas, subtítulos), respeitando o formato de itens e subitens especificado.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>magnitude (ex.: populações especiais como pacientes com comprometimento renal ou idosos);</p> <p>f) polimorfismo das enzimas metabolizadoras ou certos genótipos que possam influenciar o perfil de interação medicamentosa do medicamento.</p> <p>Caso o medicamento seja indicado para pacientes pediátricos, incluir informações específicas para esta população, pois a exposição resultante e as consequências clínicas de uma interação farmacocinética ou farmacodinâmica podem diferir entre adultos e crianças ou entre diferentes faixas etárias de crianças. Se os estudos de interação tiverem sido conduzidos em adultos, incluir a frase “Estudos de interação foram conduzidos apenas em adultos.”. Descrever se for conhecido que a extensão da interação é similar entre o grupo de pacientes pediátricos e adultos ou descrever se esta informação não for conhecida. No caso de interação com alimentos levando a uma recomendação de coadministração com uma refeição ou com um alimento específico deve ser especificado se esta informação é relevante para pacientes pediátricos (especialmente para recém-nascidos e crianças pequenas cuja dieta é diferente).</p> <p>Na bula do paciente, todas as informações sobre interações medicamentosas clinicamente significantes devem ser apresentadas no item 4. O</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | que devo saber antes de usar este medicamento?. Deve-se utilizar linguagem apropriada e de fácil compreensão e seguir as mesmas orientações de formato da bula do profissional de saúde. Não é necessário descrever as informações dos tópicos do subitem b acima ou dados de interações medicamentosas estudadas apenas <i>in vitro</i> . | |
| i) As informações sobre o uso do medicamento durante a gravidez e a amamentação estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | Análise realizada no item 2.7.8 Uso na gravidez e amamentação Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa | Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre gravidez e amamentação que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente. Avaliar a categoria de risco na gravidez e as frases de advertência padrão a serem incluídas no texto de bula, de acordo com a legislação específica e com os dados não clínicos e clínicos analisados. Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada considerando os seguintes aspectos críticos: a) a necessidade de recomendação de métodos contraceptivos para mulheres ou homens e, a depender do risco, a descrição dos métodos | As informações sobre o uso do medicamento durante a gravidez e amamentação devem ser apresentadas no item 5. Advertências e precauções da bula do profissional de saúde no tópico Uso na gravidez e amamentação e no item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? da bula do paciente no tópico Uso na gravidez e amamentação. A depender da análise de risco, as informações podem ser incluídas no item 3. Contraindicações da bula do profissional de saúde e no item 3. Quando não devo usar este medicamento? da bula do paciente. O texto de bula deve incluir referência cruzada a outros itens da bula nos quais sejam apresentadas informações relacionadas (ex.: item 5. Advertências e precauções da bula do profissional de saúde para os tópicos específicos com dados não clínicos de toxicidade reprodutiva e teratogenicidade, conforme orientações descritas no item 2.3.9 Conclusões da análise não clínica deste documento) Resolução Nº 1548 de 23 de setembro de 2003. |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>contraceptivos recomendados. Caso seja recomendado método contraceptivo hormonal, verificar se há dados de interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente relevantes com o medicamento em avaliação que possam diminuir a eficácia do método.</p> <p>b) a necessidade de manutenção após a interrupção do tratamento das contraindicações ou advertências e precauções recomendadas em relação ao uso do medicamento durante a gravidez e amamentação. Essas recomendações podem ser embasadas em diferentes dados, como parâmetros farmacocinéticos de distribuição e eliminação do medicamento ou dados de experiência pós-comercialização. A depender do risco, a manutenção das recomendações pode ser prolongada.</p> <p>c) a necessidade de realização de teste de gravidez prévio ao início do tratamento ou periodicamente durante o tratamento. A definição da periodicidade pode ter como base as orientações dos protocolos de estudos clínicos relevantes.</p> <p>d) a necessidade de recomendações específicas de restrição de doação de sangue e sêmen devido ao risco de teratogenicidade do medicamento.</p> | |
| <p>j) As informações sobre superdose estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos?</p> | <p>Análise realizada no item 2.7.9 Superdose</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre superdose que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente.</p> | <p>As informações sobre superdose devem ser apresentadas no item 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? da bula do paciente e no item 10. Superdose da bula do profissional de saúde.</p> <p>Resolução RDC Nº 47 de 8 de setembro de 2009</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Bula versão do profissional de saúde proposta pela empresa | <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>As seguintes informações devem ser descritas:</p> <p>a) Sinais e sintomas, achados laboratoriais, medidas terapêuticas/ tratamentos e antídotos, eficácia de antídotos específicos e da diálise.</p> <p>b) Medidas preventivas que amenizem o dano até a obtenção do socorro médico.</p> <p>c) Frase legal “Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações”</p> | |
| k) As informações sobre potencial de abuso e dependência, quando aplicáveis, estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | <p>Análise realizada no item 2.7.10 Abuso e dependência</p> <p>Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre abuso e dependência que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente.</p> <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> <p>Caso a droga seja sujeita a controle especial, avaliar se as frases de restrições de venda, uso e dispensação</p> | <p>Informações sobre potencial de abuso e dependência podem estar presentes em diferentes itens de bula (ex.: advertências e precauções, contraindicações, posologia e modo de usar), a depender dos dados disponíveis, da avaliação de segurança realizada e dos objetivos específicos de cada item de bula.</p> <p>Portaria N.º 344, de 12 de maio de 1998</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | previstas na norma específica para produtos controlados estão descritas na bula. | |
| l) As informações sobre o potencial do medicamento causar efeitos de abstinência e rebote, quando aplicáveis, estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | Análise realizada no item 2.7.11 Efeitos de abstinência e rebote. Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa | Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre efeitos de abstinência e rebote que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente. Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada. | Informações sobre potencial do medicamento causar efeitos de abstinência e rebote podem estar presentes em diferentes itens de bula (ex.: advertências e precauções, contraindicações, posologia e modo de usar, descrição de reações adversas selecionadas ou no item 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de tomar este medicamento? da bula do paciente), a depender dos dados disponíveis, da avaliação de segurança realizada e dos objetivos específicos de cada item de bula. |
| m) As informações de bula sobre os efeitos do medicamento na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou no comprometimento da habilidade mental estão adequadamente descritas nos textos de bula propostos? | Análise realizada no item 2.7.12 Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou comprometimento da habilidade mental Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa Bula versão do paciente proposta pela empresa | Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre efeitos na habilidade de dirigir ou operar veículos que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente. Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada. | As informações sobre os efeitos do medicamento na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou no comprometimento da habilidade mental são, normalmente, descritas nas advertências e precauções que devem ser apresentadas no item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? da bula do paciente e no item 5. Advertências e precauções da bula do profissional de saúde. |
| n) Os riscos associados ao potencial uso <i>off label</i> do medicamento, quando aplicável, podem ser | Análise realizada no item 2.7.13 Potencial para uso off label e possíveis riscos associados a esse uso | Com base na análise realizada e nas orientações descritas neste item, estabelecer as informações sobre potencial de uso <i>off label</i> que devem ser apresentadas na bula do profissional de saúde e na bula do paciente. | Informações para minimização do uso <i>off label</i> do medicamento e informações sobre riscos associados ao potencial uso <i>off label</i> podem estar presentes em diferentes itens de bula (ex.: restrição de uso, advertências e precauções, contraindicações, posologia e modo de usar), a |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>minimizados com base no texto de bula proposto?</p> <p>o) É necessário descrever na bula os riscos associados a algum(ns) caso(s) previsto(s) de uso <i>off label</i> do medicamento?</p> | <p>Bula versão do profissional da saúde proposta pela empresa</p> <p>Bula versão do paciente proposta pela empresa</p> | <p>Revisar o texto de bula proposto pela empresa, verificando a adequação das informações apresentadas e da linguagem utilizada.</p> | <p>depende dos dados disponíveis, da avaliação de segurança realizada e dos objetivos específicos de cada item de bula. Na maioria dos casos, não é necessário descrever em bula os riscos associados ao potencial uso <i>off label</i> do medicamento considerando que o texto de bula proposto seja capaz de minimizar a sua ocorrência (ex.: população alvo bem especificada, instruções posológicas claras).</p> <p>No entanto, a depender da análise de risco realizada, pode-se considerar necessário e relevante para o paciente e profissional de saúde enfatizar informações e riscos associados ao uso <i>off-label</i> potencial do medicamento (ex.: este medicamento não foi estudado em pacientes sem a mutação X. Não há dados de eficácia e segurança nesta população).</p> <p>Espera-se que a bula forneça informações sobre o uso seguro e eficaz nas indicações aprovadas. Entretanto, se uma questão de segurança importante for identificada com uso <i>off label</i>, pode-se incluir uma advertência para alertar os profissionais de saúde referente a esse risco.</p> <p>Para medicamentos novos geralmente ainda não existe avaliação pós mercado pela Farmacovigilância e o uso <i>off label</i> pode ser desconhecido.</p> |
| 2.7.15 Conclusões de segurança clínica | | | |
| <p>Quais documentos relacionados à análise de segurança clínica foram revisados?</p> | <p>Toda a documentação de segurança clínica analisada pelo especialista.</p> | <p>Descrever quais documentos foram revisados e considerados para a construção do parecer.</p> | <p>Para os documentos revisados, deve-se identificar sempre o nome e a data e do documento.</p> |
| <p>a) O perfil de segurança observado com o</p> | <p>Análise realizada no item 2.7 Análise de segurança clínica</p> | <p>Discutir sobre a aceitabilidade do perfil de segurança observado com o medicamento para a população</p> | <p>Para riscos identificados na análise de segurança que não possam ser adequadamente minimizados por meio do texto</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>medicamento pode ser considerado aceitável para a população alvo tendo em vista as informações de segurança estabelecidas no texto de bula?</p> <p>b) Os dados considerados na análise de segurança realizada são suficientes para a caracterizar o perfil de segurança do medicamento para população alvo?</p> | <p>Bula versão do profissional de saúde revisada</p> <p>Bula versão do paciente revisada</p> | <p>alvo e descrever os riscos identificados na análise de segurança clínica que não possam ser adequadamente minimizados por meio do texto de bula revisado.</p> <p>Discutir sobre a suficiência dos dados considerados na análise de segurança clínica e descrever as informações faltantes no conjunto de dados considerados na análise.</p> <p>Discutir as incertezas sobre a segurança do medicamento decorrentes da limitação dos dados apresentados.</p> | <p>de bula, o revisor deve solicitar o acompanhamento específico do setor de farmacovigilância.</p> <p>Podem ser estabelecidos compromissos de estudos pós-registro (vide item 2.9 Estudos pós-registro e compromissos assumidos com outras agências reguladoras) para o acompanhamento e investigação detalhada de riscos identificados na análise de segurança e investigação de incertezas sobre o perfil de segurança do medicamento decorrentes de informações faltantes ou incompletas nos dados avaliados no momento do registro.</p> |
| 2.8 Análise de informações clínicas relevantes para as recomendações posológicas | | | |
| <p>a) De acordo com o conjunto de dados de farmacologia clínica, eficácia e segurança avaliados, quais são as recomendações posológicas necessárias para o uso correto e seguro do medicamento?</p> | <p>2.5 Visão Geral Clínica</p> <p>2.7.3.4 Análise de informações clínicas relevantes para as recomendações posológicas</p> <p>Todas as informações avaliadas nos itens 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 e 2.7 e previamente descritas no parecer que possam ter impacto nas recomendações posológicas descritas em bula</p> | <p>Descrever as conclusões da análise integrada dos dados de farmacologia clínica, eficácia e segurança que suportam as recomendações posológicas definidas na bula, incluindo recomendações de dose inicial e dose máxima, de titulação de dose, administração em estado de jejum ou alimentado e quaisquer outras instruções relacionadas à individualização de dose, recomendações de monitoramento da concentração plasmática e recomendações sobre a posologia para populações especiais.</p> <p>Descrever quaisquer desvios identificados relativos às relações dose-resposta ou concentração-resposta devidos à não linearidade na farmacocinética, efeitos tardios, tolerância ou indução enzimática e qualquer</p> | <p>Informações de dose-resposta e concentração-resposta, relacionadas tanto a eficácia como a segurança, podem contribuir para a determinação de recomendações posológicas.</p> <p>Essas informações podem ser provenientes de estudos de farmacocinética, outros estudos de farmacologia clínica, estudos clínicos controlados e não controlados a partir de análises individuais dos estudos, análises de estudos combinados ou análises de subgrupos.</p> <p>A princípio, essa seção não possui o propósito de descrever os estudos que suportam as recomendações posológicas em bula, devendo fazer referência à outras seções do parecer.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | evidência de diferenças nas relações dose-resposta resultantes da idade, sexo, raça, doença ou outros fatores relativos ao paciente que tenham impacto nas recomendações posológicas. | <p>As definições de restrições de uso; restrições de destinação; restrição de prescrição podem ser verificadas na RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009.</p> <p>A decisão sobre a administração do medicamento com ou sem alimentos deve ser baseada nos dados dos estudos biofarmacêuticos que avaliaram o efeito dos alimentos na biodisponibilidade do medicamento e nos dados clínicos disponíveis, incluindo informações da relação de exposição-resposta do medicamento.</p> <p>A necessidade de estabelecer orientações específicas para a administração do medicamento na bula em relação ao tipo e ao horário da refeição (quando aplicável) deve ser avaliada com base nas condições observadas no estudo de efeito dos alimentos na biodisponibilidade do medicamento e nos estudos clínicos confirmatórios.</p> |
| b) A posologia e o modo de uso do medicamento estão adequadamente descritos nos textos de bula propostos? | <p>Todas as informações avaliadas e previamente descritas no parecer que possam ter impacto nas recomendações posológicas descritas em bula</p> <p>Bula versão do profissional da saúde revisada pelo especialista. Bula versão do paciente revisada pelo especialista.</p> | <p>Conforme Resolução RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009, avaliar se o texto da posologia e modo de uso do medicamento descritos nas bulas do profissional da saúde e do paciente apresenta as seguintes informações:</p> <p>a) as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento. Incluir orientações sobre a administração do medicamento com ou sem alimentos nos casos aplicáveis. Incluir o risco de</p> | <p>As informações sobre posologia e modo de uso devem ser apresentadas no item 6. Como devo usar este medicamento? e item 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? da bula do paciente e no item 8. Posologia e modo de usar da bula do profissional de saúde.</p> <p>Informar e discutir se as apresentações pleiteadas (número de unidades posológicas) estão de acordo com o regime posológico proposto, especialmente quando se tratarem de medicamentos de uso crônico ou antibióticos.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.</p> <p>b) Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir: o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração; o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s); o volume final do medicamento preparado; concentração do medicamento preparado.</p> <p>c) Para soluções de uso parenteral, apenas na bula do profissional da saúde, incluir informações sobre incompatibilidade esclarecendo as consequências e possíveis prejuízos para o tratamento.</p> <p>d) Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose para forma farmacêutica e concentração, expresse, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo; - a dose inicial e de manutenção, quando aplicável; - intervalos de administração (em minutos ou horas); - duração de tratamento. Ainda que o tratamento seja crônico sem duração pré-definida, essa informação deve constar em bula e deve ser incluída a seguinte frase nesses casos " O tratamento deve ser continuado durante o tempo definido pelo médico" | <p>Informar e discutir se a forma farmacêutica pleiteada é adequada para administração na população alvo proposta, especialmente nos casos de população pediátrica.</p> <p>Identificar e discutir a pertinência dos casos em que haja a recomendação no texto de bula para que o comprimido seja partido, macerado ou dissolvido em água e consultar o setor de avaliação de dados de tecnologia farmacêutica acerca das provas apresentadas para suportar essas recomendações.</p> <p>Identificar e discutir os casos em que se recomenda a titulação de dose no regime posológico, mas a requerente não está pleiteando o registro da concentração que permita esta titulação.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - vias de administração; -orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas; -orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro; -orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais. - orientações sobre monitoramento, ajuste de dose devido a interações medicamentosas e recomendações específicas sobre períodos de <i>washout</i> quando os medicamentos forem usados consecutivamente. <p>e) Para os medicamentos com apresentação líquida para uso sistêmico, expressar a dose do medicamento em unidade de medida, em massa ou Unidade Internacional (UI) do princípio ativo, por quilograma (kg) corpóreo ou superfície corporal.</p> <p>f) Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.</p> <p>g) Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.</p> <p>h) Conforme característica da forma farmacêutica, incluir a seguinte frase, em negrito: "Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado." (para comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>outras que couber) "Este medicamento não deve ser cortado." (para adesivos e outras que couber)</p> <p>i) Para os medicamentos vendidos sob prescrição médica, incluir no item 6 da bula do paciente as seguintes frases, em negrito: "Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."</p> <p>j) Para os medicamentos isentos de prescrição médica, incluir no item 6 da bula do paciente a seguinte frase, em negrito: "Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista."</p> <p>Na bula do paciente, item 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?, incluir:</p> <p>k) Informações sobre a conduta necessária, caso haja esquecimento de administração.</p> <p>l) Orientação sobre a atitude adequada quando houver a possibilidade de síndrome de abstinência.</p> <p>m) Frase legal em negrito "Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista."</p> | |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Descrever o histórico das razões das alterações da posologia e modo de uso pleiteados referenciando, se necessário, outras seções do parecer | |
| 2.9 Estudos pós-registro e compromissos assumidos com outras agências reguladoras | | | |
| a) Existem compromissos assumidos pela empresa com as agências reguladoras EMA e FDA? b) Quais destes compromissos são relativos à mesma indicação terapêutica pleiteada no Brasil? | Declaração enviada pela empresa da situação regulatória mundial, informando eventuais compromissos assumidos junto a outras autoridades reguladoras. | Descrever os compromissos assumidos com agências reguladoras EMA e FDA, relativos à mesma indicação terapêutica pleiteada no Brasil, quanto à realização de estudos complementares de segurança clínica, eficácia clínica, farmacologia clínica ou toxicologia não clínica, acompanhado do cronograma de cumprimento destes compromissos. | Entende-se por compromissos assumidos junto ao EMA aqueles denominados como <i>Post authorisation safety study (PASS)</i> e <i>Post authorisation efficacy study (PAES)</i> e junto ao FDA aqueles denominados como <i>Postmarketing requirements (PMR)</i> e <i>Postmarketing commitments (PMC)</i> . No entanto, ressalta-se que estas nomenclaturas estão sujeitas a alterações de acordo com os procedimentos regulatórios destas Agências. Resolução RDC Nº 200, de 26 de dezembro de 2017. |
| c) Quais serão os compromissos pós-registros a serem estabelecidos pela ANVISA? | Ofício eletrônico a ser emitido para a empresa Parecer público de avaliação de medicamentos (PPAM) | Descrever o plano de estudos pós-registro a ser realizado pela empresa como compromissos para a concessão do registro, acompanhado do cronograma de cumprimento. | Os compromissos assumidos pela empresa com agências EMA e FDA relativos à mesma indicação terapêutica pleiteada no Brasil poderão ser utilizados como referência para o estabelecimento dos compromissos com a ANVISA. No entanto, o revisor deve avaliar a aplicabilidade ao registro no Brasil de cada um destes compromissos tendo em vista os procedimentos regulatórios nacionais, a solicitação de registro pleiteada no país e os procedimentos regulatórios específicos que são adotados em cada região (ex.: aprovação condicional, <i>fast-track designation</i>). Podem ser estabelecidos compromissos de estudos pós-registro para o acompanhamento e investigação detalhada de riscos identificados na análise de segurança, confirmação de um benefício esperado com base na análise de eficácia e |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>investigação de incertezas sobre o perfil de segurança ou eficácia do medicamento decorrentes de informações faltantes ou incompletas nos dados avaliados no momento do registro.</p> <p>Compromissos de condução de estudos pós-registro observacionais (estudos fase IV, estudos observacionais farmacoepidemiológicos) são parte do conjunto de análise de dados de farmacovigilância e não devem ser objeto da análise de eficácia e segurança para registro.</p> <p>Compromissos de estudos pós-registro não clínicos, estudos pós-registro clínicos e metanálises de estudos clínicos com um protocolo de estudo prospectivamente desenhado devem ser objeto da análise de eficácia e segurança para registro.</p> <p>A aceitação de estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados com vistas a requerer o registro ou pós registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como necessidade médica não atendida é uma situação que requer o estabelecimento de um compromisso pela empresa para a submissão à ANVISA dos estudos não considerados no momento do registro ou pós registro.</p> <p>A submissão à ANVISA dos resultados dos estudos estabelecidos como compromissos pós-registro será feita de acordo com código de petição específico para compromissos, conforme procedimento específico.</p> <p>Os estudos pós-registro poderão ser submetidos eventualmente como prova de eficácia e segurança em alterações pós-registro, tais como atualizações dos</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>resultados de eficácia e segurança em bula e ampliação de uso.</p> <p>O reporte destes estudos e respectivo cronograma de cumprimento no parecer de registro de medicamento novo auxilia a análise de futuras petições pós-registro uma vez que a avaliação de risco-benefício que suportou o registro inicial pode ser utilizada para contextualizar/justificar o racional da solicitação da alteração pós-registro.</p> |
| 3 Avaliação ad hoc | | | |
| a) Houve avaliação realizada por especialista ad hoc? | Parecer de avaliação <i>ad hoc</i> | Caso disponível, descrever resumidamente a avaliação de consultores <i>ad hoc</i> com destaque aos principais questionamentos realizados e os posicionamentos obtidos. | |
| 4 Análise de benefício-risco | | | |
| a) A empresa realizou uma análise de benefício-risco embasada nos dados clínicos disponíveis para o medicamento? | <p>Seção 2.5.6 Conclusões de Risco Benefício contido no documento 2.5 Visão Geral Clínica.</p> <p>Análise realizada nos itens 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional</p> <p>Análise realizada no item 2.6 Análise de eficácia</p> <p>Análise realizada no item 2.7 Análise de segurança clínica</p> | <p>Descrever se foi apresentada análise de benefício-risco realizada pela empresa.</p> <p>Com base na avaliação dos dados de eficácia e segurança realizada, realizar a análise de benefício-risco para o medicamento de acordo com as orientações deste item.</p> <p>A análise de risco benefício conduzida pela empresa e apresentadas no item 2.5.6 Conclusões de Risco Benefício pode ser consultada e utilizada como referência para a elaboração da análise de benefício-risco pelo revisor.</p> | <p>O propósito dessa seção é identificar brevemente os benefícios e riscos chaves e apresentar uma análise de benefício-risco sucinta, integrada e claramente explicada para o medicamento avaliado na(s) indicação(ões) terapêutica(s) pleiteada(s). Caso haja mais de uma indicação terapêutica pleiteada, a análise pode ser apresentada conjuntamente considerando todas as indicações terapêuticas pleiteadas ou separadamente para cada indicação terapêutica.</p> <p>A análise de benefício-risco é baseada na ponderação entre os benefícios chaves e os riscos chaves do medicamento. Nem todos os benefícios ou riscos identificados serão necessariamente considerados como benefícios ou riscos chaves, como explicado nos próximos itens.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>A perspectiva do paciente, se disponível, deve ser considerada na identificação de benefícios, riscos e na análise de benefício-risco. Essa perspectiva pode ser obtida diretamente dos pacientes ou indiretamente de outros agentes envolvidos (ex.: pais ou cuidadores) por meio de métodos quantitativos, qualitativos ou descritivos. As informações obtidas por esses métodos, quando disponíveis, devem ser descritas previamente nos itens 2.6 Análise de eficácia clínica ou 2.7 Análise de segurança clínica.</p> <p>Nas ocasiões em que a população alvo seja diferente da população estudada (ex.: emprego de estratégias de enriquecimento), a análise de risco benefício deve considerar a população alvo.</p> <p>Tabelas ou figuras podem ser utilizadas para informar a relevância clínica dos benefícios chaves e riscos chaves assim como a conclusão da análise de risco benefício. Outras seções que contenham informações relevantes para a análise de risco benefício podem ser referenciadas. A análise pode ser realizada por meio de um relato descritivo ou métodos quantitativos. No caso do uso de métodos quantitativos é importante observar se o método é estabelecido e aplicável a análise proposta.</p> <p>Em casos específicos, alguns efeitos podem ser descritos tanto sob o subitem de benefícios como o de riscos, no entanto, esses efeitos não devem ser discutidos duplicadamente em ambos os subitens.</p> <p>Informações acerca do contexto terapêutico são descritas no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | <p>De forma a evitar repetições irrelevantes, a inclusão dessas informações não é necessária neste item. No entanto, essas informações poderão ser descritas resumidamente nesse item caso o revisor julgue que sejam imprescindíveis para a compreensão da análise de benefício-risco.</p> <p>Seção 2.5.6 do Guia ICH <i>Common Technical Document [M4E R(2)]</i>, de junho de 2016.</p> |
| <p>b) Quais são os benefícios chaves do tratamento?</p> | <p>Análise realizada no item 2.6 Análise de eficácia clínica</p> | <p>Descrever os benefícios chaves do medicamento que serão discutidos na avaliação de risco-benefício.</p> <p>a) Alguns aspectos relevantes que devem ser considerados para a identificação e descrição dos benefícios chaves são: Importância clínica do benefício (ex.: prolongamento da vida, cura, modificação da doença, alívio dos sintomas, melhora na adesão dos pacientes, melhora funcional ou na qualidade de vida, prevenção da progressão da doença, prevenção de doenças infecciosas, diagnóstico).</p> <p>b) Magnitude da diferença absoluta e relativa na frequência do efeito no grupo tratado com o medicamento em estudo em comparação ao grupo controle. Em alguns casos, pode ser informativo expressar também a diferença relativa em relação ao grupo(s) controle (exemplo, se a taxa de resposta é 20% no grupo tratado com o medicamento teste e 8% no grupo controle, a diferença absoluta é 12% (isto é, 20%-8%) e a relativa é 2,5 (isto é, 20%/8%).</p> | <p>Benefícios chaves são os efeitos favoráveis geralmente avaliados por meio do desfecho primário e outros desfechos clinicamente relevantes nos estudos do programa de desenvolvimento de um medicamento.</p> <p>Caso um desfecho substituto seja utilizado para a avaliação de um benefício, deve-se considerar a natureza desse desfecho e a magnitude do benefício clínico esperado.</p> <p>Outras características importantes do medicamento também podem ser consideradas como benefícios (ex.: conveniência da forma farmacêutica ou via de administração que pode aumentar a aderência ao tratamento ou efeitos que afetem outros indivíduos além do paciente acarretando em benefícios populacionais).</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>c) temporalidade do benefício chave (ex.: tempo para o início, persistência do efeito ao longo do tempo).</p> <p>d) variabilidade os benefícios chaves considerando subgrupos relevantes como àqueles definidos pela idade, sexo, raça, função orgânica, gravidade da doença ou polimorfismos genéticos.</p> | |
| <p>c) Quais são os riscos chaves do tratamento?</p> <p>d) Existe qualquer risco inaceitável quando comparado aos benefícios do tratamento?</p> <p>e) Há algum risco específico que tenha sido reconhecido para a população brasileira?</p> | <p>Análise realizada no item 2.7 Análise de segurança clínica</p> | <p>Descrever os riscos chaves do medicamento que serão discutidos na avaliação de risco-benefício.</p> <p>Alguns aspectos relevantes que devem ser considerados para a identificação e descrição dos riscos chaves são:</p> <p>a) gravidade e severidade</p> <p>b) frequência. As frequências devem ser geralmente apresentadas como a diferença absoluta em relação ao comparador (ex.: placebo, comparador ativo) e no contexto da frequência basal na população alvo. Em alguns casos, pode ser informativo expressar também a diferença relativa das frequências.</p> <p>c) reversibilidade</p> <p>d) tolerabilidade</p> <p>e) habilidade de monitorar, minimizar ou gerenciar o risco</p> <p>f) variabilidade dos riscos chaves considerando subgrupos relevantes como àqueles definidos pela idade, sexo, raça, função orgânica, gravidade da doença ou polimorfismos genéticos.</p> | <p>Riscos chaves são efeitos desfavoráveis importantes sob a perspectiva clínica ou de saúde pública com base em suas frequências ou gravidade.</p> <p>Riscos incluem eventos adversos e outros efeitos desfavoráveis associados com o medicamento. Riscos que podem ser considerados também incluem interações medicamentosas, riscos identificados nos dados não clínicos, riscos a outras pessoas além do paciente (ex.: feto, quem prepara ou administra o medicamento) e riscos baseados na classe farmacológica ou no conhecimento atual do medicamento. Fatores como uso incorreto e potencial de abuso também podem ser considerados.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>g) temporalidade do evento adverso na população em estudo (ex.: tempo para início e resolução, frequência constante ao longo do tempo ou aumento com exposição cumulativa, frequência aumentada no início do tratamento com subsequente diminuição).</p> <p>Descrever e discutir as medidas propostas para o gerenciamento de cada risco chave identificado (ex.: inclusão nas advertências e precauções ou contraindicações de bula, estabelecimento de compromissos pós-registro, sugestão de acompanhamento pelo setor de farmacovigilância, incluindo o racional para assumir que os riscos podem ser adequadamente gerenciados.</p> | |
| <p>f) O medicamento atende as necessidades médicas que haviam sido identificadas no item 2.2 Do medicamento que se pretende registrar?</p> <p>g) A relação de risco-benefício do medicamento é favorável ao uso do medicamento na população alvo estudada?</p> | <p>Análise realizada no item 2.1 Informações sobre o contexto terapêutico nacional</p> <p>Análise realizada no item 2.2 Do medicamento que se pretende registrar</p> <p>Análise realizada no item 2.6 Análise de eficácia clínica</p> | <p>Descrever a conclusão sobre a análise de benefício-risco do medicamento para a(s) indicação(ões) terapêutica(s) proposta(s).</p> <p>Alguns aspectos relevantes que devem ser considerados para a descrição da conclusão da análise de risco benefício são:</p> <p>a) o impacto do contexto terapêutico na análise de benefício-risco. Esse impacto pode ser avaliado por</p> | <p>A conclusão da análise de benefício-risco deve ser baseada em uma ponderação entre os benefícios chaves, os riscos chaves do medicamento e as incertezas relacionadas.</p> <p>O racional e o julgamento realizado para esta ponderação deve ser descrito.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Análise realizada no item 2.7 Análise de segurança clínica | <p>meio da influência da severidade da doença e do benefício esperado na aceitabilidade dos riscos de uma determinada terapia ou da extensão em que o medicamento atende uma necessidade médica.</p> <p>b) os aspectos essenciais do gerenciamento de risco que são relevantes para a definição de uma análise de risco benefício favorável (ex.: texto de bula proposto, identificação rápida de não respondedores de forma que possam ser descontinuados do tratamento, restrições de prescrição e venda, condução de estudos pós comercialização)</p> <p>c) o impacto de incertezas (ex.: limitação da representação de subgrupos, apresentação de somente dados de estudo Fase II, duração do acompanhamento) na interpretação da evidência apresentada e na avaliação de benefício-risco.</p> | |
| 5 Referências bibliográficas | | | |
| a) As referências bibliográficas utilizadas para a construção do parecer foram referenciadas? | Todas as referências bibliográficas utilizadas para a construção do parecer com exceção dos dados apresentados no próprio processo. | Listar as referências bibliográficas utilizadas para a construção do parecer de análise (ex.: artigos e livros, guias de sociedades médicas, pareceres de outras agências reguladoras, pareceres de consultores ad hoc). | As referências bibliográficas devem seguir as normas atualizadas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). |
| 6 Conclusões sobre o pedido de registro | | | |
| Qual a conclusão final sobre o pedido de registro analisado? | Toda a análise de eficácia e segurança realizada anteriormente. | <p>Descrever os dispositivos legais que foram utilizados para a avaliação do registro do medicamento.</p> <p>Descrever o desfecho da análise de eficácia e segurança (deferimento/indeferimento)).</p> | <p>Lei Nº 6360, de 23 de setembro de 1976.</p> <p>Decreto Nº 8077, de 14 de agosto de 2013.</p> <p>Resolução RDC Nº 200, de 26 de dezembro de 2017.</p> |

| Ponto de análise | Fonte de dados | Descrição no parecer | Orientações ou guia de referência |
|------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | <p>Identificar as versões de texto de bula que foram aprovadas, informando a petição(ões) na(s) qual(is) o(s) documento(s) foi(ram) apresentado(s) e informações complementares relevantes para localizar o(s) documento(s) (exemplo: número da páginas no processo, código de identificação de versão de bula)</p> <p>Inserir imagem do histórico de análise da petição no sistema DATAVISA.</p> <p>Assinar o parecer e dar andamento aos trâmites processuais.</p> | |

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FDA. Manual of Policies and Procedures 6010.3 Rev. 1. Good Review Practice: Clinical Review Template. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration. Data de efetivação: 10 de dezembro de 2010. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/72472/download>> Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Manual of Policies and Procedures 6025.2. Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications. Office of New Drugs in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration. Data de efetivação: 05 de março de 2018. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/87598/download> > Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications. Office of New Drugs in the Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. Dezembro de 2013. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/87621/download> > Acessado em 03 de junho de 2019.

PMDA. Points to Be Considered by the Review Staff Involved in the Evaluation Process of New Drug. Pharmaceuticals & Medical Devices Agency. 17 de abril de 2008. Disponível em < https://ss.pmda.go.jp/en_all/muv_ajax.x?u=http%3A%2F%2Fwww.pmda.go.jp%2Ffiles%2F000153830.pdf%23page%3D1&p=1&t=Points+to+Be+Considered+by+the+Review+Staff+Involved+in+the+Evaluation+Process+of+New+Drug&q=Points+to+Be+Considered+by+the+Review+Staff+&s=ta3cnp9P37uv3OEom8XEUFJRbE00K65i4Jz95RJcR4v-QPRzEVkRBpoif98MWRg_oBLxgDYplf9t7kuVDm6NS71uO2_tnF-Q38n7u3UzaFik1M4WlopKSGKHRYcZjcerVvbuBDW0Dsd-Ua_mCQVsKPSHudPEgwwMT0HgJXuNo.&lang=en > Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Guidance for Industry. Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Food and Drug Administration. Data de efetivação: 18 de janeiro de 2006. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/72139/download>> Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Guidance for Industry. Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Food and Drug Administration. Data de efetivação: 18 de janeiro de 2006. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/72140/download>> Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Guidance for Industry. Warning and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Food and Drug

Administration. Data de efetivação: 11 de outubro de 2011. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/71866/download>> Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Guidance for Industry. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Food and Drug Administration. Dezembro de 2016. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/74346/download> > Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Guidance for Industry. Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. Draft Guidance. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Food and Drug Administration. Data de emissão: 25 de outubro 2017. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/82734/download>> Acessado em: 03 de junho de 2019.

EMA. Notice to Applicants. A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). Revision 2. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. Setembro de 2009. Disponível em < https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf > Acessado em: 03 de junho de 2019.

ICH Harmonised Guideline. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH. Efficacy – M4E(R2). International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Versão Step 4. 15 de junho de 2016. Disponível em < https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4E_R2_Efficacy/M4E_R2_Step_4.pdf > Acessado em: 03 de junho de 2019.

ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Versão 2. Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 31 de janeiro de 2013. Disponível em < <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2492465/Guia+para+a+Condu%C3%A7%C3%A3o+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+de+Toxicologia+e+Seguran%C3%A7a+Farmacol%C3%B3gica+Necess%C3%A1rios+ao+Desenvolvimento+de+Medicamentos+-+Vers%C3%A3o+2/a8cad67c-14c8-4722-bf0f-058a3a284f75> > Acessado em: 03 de junho de 2019.

EMA. Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. CPMP/EWP/2330/90. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). 31 de maio de 2001. Disponível em < https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf> Acessado em: 03 de junho de 2019.

FDA. Guidance for Industry. Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Food and Drug Administration. Maio de 2014. Disponível em < <https://www.fda.gov/media/86377/download> > Acessado em: 03 de junho de 2019.

EMA. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004. EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use. 25 de fevereiro de 2016. Disponível em < https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf > Acessado em: 03 de junho de 2019.