



Guia de submissão de registro baseado em dados de literatura científica

Isabella do Carmo Gomes
06/08/2021



Revisão da RDC 200/2017

- Janeiro/19: Abertura da proposta de iniciativa
 - Deliberação em 09/04/2019 – TAP nº 11, de 18/04/2019
- Mai-Jul/19: Discussão interna e elaboração da proposta inicial
- Junho/19: Diálogo Setorial
- Set/19-Fev/2020: Grupo de Trabalho com o setor regulado
- Out/2020-Mar/21: Consultas públicas nº 931 e 932/2020
 - Consultas dirigidas Guias das vias de desenvolvimento completo e abreviado



Contribuições

CP 931/2020: 19 contribuições recebidas

- 1 Órgão público
- 6 Entidades do setor regulado
- 3 percepções de impactos positivos
- 4 percepções de impactos positivos e negativos



CP 932/2020: 272 contribuições recebidas

- 1 Órgão público
- 15 Entidades do setor regulado
- 2 percepções de impactos positivos
- 1 percepção de impacto negativo
- 12 percepções de impactos positivos e negativos

Guia da via de desenvolvimento abreviado: 13 contribuições recebidas



Principais objetivos da proposta

- Revisar os requisitos para comprovação de segurança e eficácia para registro de medicamentos novos e inovadores
 - Definir as informações necessárias a serem apresentadas, independente da categoria de registro
- Harmonização com os regulamentos internacionais
 - Harmonizar conceitos e requerimentos técnicos com as autoridades reguladoras membros do ICH
- Ampliação das fontes de informações para obtenção de dados
 - Prever a possibilidade de apresentação de outros tipos de estudos e de **dados de literatura científica**, com base na via de desenvolvimento



Fora do escopo da revisão

- Definições ou requerimentos técnicos de qualidade
- Documentação administrativa
- Requerimentos técnicos para registro de medicamentos genéricos ou similares



A revisão dos requerimentos técnicos relacionados à avaliação de qualidade está sendo realizada pela GQMED e as contribuições serão recebidas por meio de CP específica sobre o assunto



CP 932/2020

Seção IV

Da Documentação Técnica de Segurança e Eficácia para Medicamentos Novos e Inovadores

Art. 25 Para comprovação da segurança e da eficácia para o registro de medicamentos novos e inovadores deve ser apresentado:

- I. relatórios de estudos não clínicos e clínicos que contenham minimamente:
 - a. caracterização não clínica farmacológica e toxicológica; e
 - b. caracterização clínica biofarmacêutica, farmacológica, de segurança e eficácia.
- II. racional clínico de desenvolvimento do medicamento, apresentando as vantagens do medicamento que está sendo proposto para registro frente às opções terapêuticas já registradas;
- III. contextualização da condição clínica à qual o produto se destina, incluindo as opções terapêuticas existentes no Brasil, discussão da prática clínica e dados epidemiológicos nacionais, quando disponíveis;
- IV. avaliação da relação benefício-risco, com uma análise crítica integrada para o medicamento proposto nas condições de uso pleiteadas, considerando os dados de segurança e eficácia apresentados; e
- V. Plano de Gerenciamento de Risco, elaborado de acordo com a regulamentação específica vigente.

Parágrafo único. A documentação descrita no inciso I pode ser elaborada com dados obtidos pela via de desenvolvimento completo ou pela via de desenvolvimento abreviado, conforme guias específicos.



CP 932/2020

Subseção I

Da Via de Desenvolvimento Completo

Art. 30 A via de desenvolvimento completo se aplica ao pedido de registro de medicamento novo ou inovador em que são apresentados os relatórios completos de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante e para os quais o solicitante detém o direito de referência dos dados que comprovem cientificamente a segurança e a eficácia do medicamento proposto para registro.

- Medicamentos com IFA inédito devem ser protocolados pela via de desenvolvimento completo
 - Exceção: condição séria debilitante, demonstrada a necessidade médica não atendida.
- Novos sais, isômeros, éteres, complexos ou demais derivados devem ser protocolados pela via de desenvolvimento completo
 - Exceção: caso seja demonstrado que não existem diferenças significativas nas propriedades de segurança e eficácia



CP 932/2020

Subseção II

Da Via de Desenvolvimento Abreviado

Art. 31 A via de desenvolvimento abreviado se aplica ao pedido de registro de medicamento novo ou inovador em que são apresentados relatórios de estudos nos quais parte das informações necessárias para a comprovação da segurança e da eficácia do medicamento provém de estudos não conduzidos pelo ou para o solicitante e para os quais o solicitante não detém o direito de referência.

Art. 32 Para solicitação de registro pela via de desenvolvimento abreviado podem ser aceitas como evidências para comprovação de segurança e eficácia:

- I. estudos clínicos;
- II. estudos não clínicos;
- III. estudos ponte;

IV. literatura científica.

Submissão de registro de medicamento sintético e semissintético baseado em dados de literatura científica

Guia nº XX/XXXX – versão X (fonte Arial – tamanho 12 – itálico)





Escopo

- **Registro** e **pós-registro** de medicamentos sintéticos e semissintéticos para os quais haja **previsão regulatória** para a apresentação de **evidências de segurança e eficácia** provenientes da literatura científica
- O termo registro deve ser interpretado no sentido amplo, como o processo de registro em geral, e não apenas a petição primária da solicitação de registro, a menos quando expressamente discriminado.
- **Não** se aplica a outras categorias regulatórias ou nos casos em que a regulamentação requeira a apresentação de relatórios clínicos e não clínicos.



Submissão baseada em literatura científica

- Aquela em que os dados não clínicos e clínicos sejam provenientes de publicações científicas e não de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante do registro
- Estudos conduzidos pelo solicitante ou a seu pedido, devem ser apresentados os relatórios completos, e não apenas os artigos publicados
- Submissões baseadas em dados de literatura científica devem cumprir todos os requerimentos técnicos previstos na regulamentação vigente e devem conter todas as informações necessárias para a avaliação benefício-risco





Submissão baseada em literatura científica

- Necessárias informações pertinentes ao IFA e ao medicamento proposto, não sendo adequadas generalizações envolvendo medicamentos ou IFAs da mesma classe farmacológica que o medicamento proposto
- Traz o entendimento das áreas sobre a melhor maneira a ser seguida, sendo fortemente recomendada a adoção dos procedimentos descritos
- Procedimentos diversos podem ser aceitos desde que cumpram os requisitos da regulamentação vigente e sejam técnica e cientificamente embasados
- O termo “deve” no guia significa que algo é sugerido ou recomendado, mas não obrigatório, a menos que expressamente requerido pela regulamentação



Base legal

- Guia para registro de associações em dose fixa
- RDC 200/2017*
- RDC 205/2017
- RDC 53/2015





Aceitabilidade

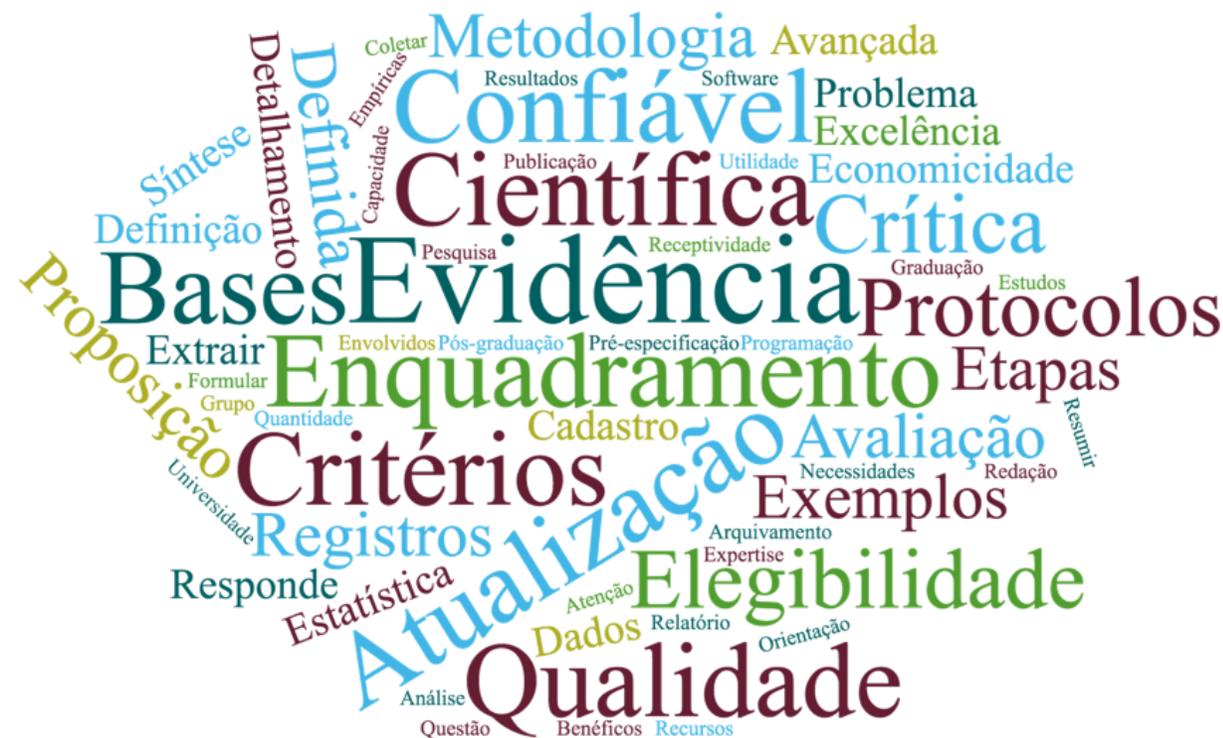
- Serão admitidas para medicamentos com histórico de registro e experiência atual de comercialização no exterior ou no Brasil
- §3º Art. 32 da CP 932/2020

“§3º A aceitabilidade de submissões baseadas em literatura científica será avaliada considerando as características de cada submissão, a viabilidade de condução de estudos clínicos, a classe terapêutica, o risco sanitário e a relevância clínica do medicamento proposto para registro.”
- Estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e o medicamento gerador das evidências principais de segurança e eficácia
- Caso o gerador das evidências não estiver disponível no mercado, a escolha do comparador deve ser avaliada caso a caso
- Comprovação da experiência de comercialização há pelo menos 10 anos



Elaboração da documentação

- Condução de uma revisão sistemática, com ou sem metanálise
- Descrição da metodologia de busca
 - Escolha das bases de dados
 - Termos de busca
 - Seleção dos artigos
 - Data da busca x submissão do dossiê





Qualidade da evidência

- Nível de evidência e avaliação de qualidade da evidência
 - Sistema GRADE: classificação da qualidade da evidência
 - Análise crítica das publicações
 - Devem ser apresentadas publicações de alto nível de evidência
 - Não serão aceitas submissões baseadas somente em publicações de baixo e muito baixo nível de evidência, relatos de caso, publicações de revistas não indexadas, livros científicos ou sítios eletrônicos diversos.



GRADE



Qualidade da evidência

- Avaliação do risco de vieses.
 - Viés de publicação
 - Viés de idioma
 - Viés de múltipla publicação
 - Viés de citação





Apresentação das evidências

- Apresentar as visões gerais e os resumos não clínicos e clínicos, conforme Guia nº 24/2019
- Apresentar as informações da caracterização não clínica e clínica, conforme art. 25 da CP 932/2020 e Guia da via de desenvolvimento abreviado
- As visões gerais devem incluir:
 - A descrição da metodologia de busca
 - Classificação da evidência e avaliação da qualidade dos estudos
 - Avaliação crítica das evidências*
- Apresentar a íntegra de todos os artigos utilizados na elaboração da documentação



Apresentação das evidências

- Não é exigido o acesso aos dados brutos ou de dados individuais de pacientes, mas se disponíveis, estes devem ser apresentados
- Ater-se a apresentar evidências para o que está sendo pleiteado
- No racional de desenvolvimento, deve ser apresentada justificativa para a submissão baseada em dados de literatura e a inviabilidade de se conduzir novos estudos



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Análise crítica das evidências

A empresa deve avaliar:

- se as evidências atendem a todos os requerimentos técnicos da regulamentação vigente
- se as evidências suportam as indicações e condições de uso pleiteadas
- o delineamento dos estudos selecionados
- as limitações metodológicas ou de condução dos estudos
- a heterogeneidade clínica ou metodológica, imprecisão e evidências indiretas
- identificar o medicamento gerador das evidências



Elaboração do texto de bula

As informações a serem inseridas no texto de bula devem:

- ser baseadas na bula do medicamento utilizado no estudo ponte
- ser suportadas pelas evidências apresentadas
- conter informações de segurança atualizadas
- ser referentes apenas às condições de uso pleiteadas
- Reproduzir de forma fidedigna os dados clínicos apresentados

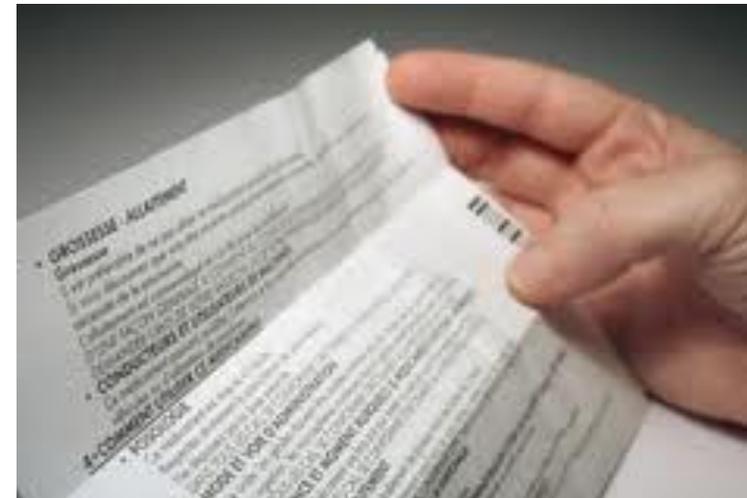
O texto deve ser explicativo, neutro, sem uso de advérbios ou adjetivos comparativos, sem alegações de benefícios, informação promocional ou referências a condições não aprovadas



Elaboração do texto de bula

Devem ser considerados:

- RDC 47/2009
- Roteiro de análise de segurança e eficácia
- Guia da via de desenvolvimento abreviado



Recomendações específicas:

- Indicação: deve refletir a população e a condição clínica avaliadas nas evidências apresentadas
- Resultados de eficácia: deve incluir apenas os estudos das principais evidências apresentadas e somente as informações que guardem relevância clínica com as condições de uso pleiteadas. Citar as referências



Elaboração do texto de bula

Recomendações específicas:

- Características farmacológicas:

Farmacocinética: as informações devem ser prioritariamente referentes ao medicamento que está sendo proposto para registro, provenientes de estudos conduzidos pelo solicitante

Farmacodinâmica: caso tenham sido gerados dados farmacodinâmicos com o medicamento proposto, estes devem ser inseridos

- Posologia e modo de usar: as informações devem refletir as condições aprovadas para o medicamento comparador, com as adequações necessárias caso haja alguma especificidade em razão da forma farmacêutica e das características de liberação do medicamento proposto, suportadas pelas evidências apresentadas



Qualificação de impurezas e produtos de degradação

- Nem todas as recomendações do guia são aplicáveis
- Devem ser apresentadas a metodologia de busca e seleção dos artigos e a avaliação de qualidade dos estudos
- A busca deve ser direcionada à impureza específica e não ao IFA
- As informações devem ser consolidadas e deve ser apresentada uma avaliação crítica da evidências



Considerações Finais

- A proposta do guia é orientar o setor regulado sobre o entendimento de qual seria melhor prática para a elaboração de um dossiê de segurança e eficácia baseado em dados de literatura
- Independente da via de desenvolvimento ou da fonte da informação utilizadas, devem ser apresentadas todas as informações requeridas pela regulamentação vigente e necessárias para a avaliação da relação benefício-risco
- A regra geral continua sendo pela apresentação de estudos clínicos, sendo a apresentação de dados de literatura a exceção
- Consulta dirigida pelo prazo de 60 dias



Sítio eletrônico

gov.br/anvisa

Central de Atendimento

0800 642 9782.

Ligação gratuita de qualquer estado do Brasil.

O horário de funcionamento é das 7h30 às 19h30, de segunda a sexta-feira, exceto feriados.

Fale Conosco

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais_atendimento

Correio Eletrônico

inovacao.incremental@anvisa.gov.br

Atendimento Eletrônico

<https://anvisa.chat.comunix.tech/chat-externo>

Twitter: @anvisa_oficial

Obrigada!



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária