

Submissão de registro de medicamento sintético e semissintéticos pela via de desenvolvimento completo

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



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2020

Submissão de registro de medicamento sintético e semissintéticos pela via de desenvolvimento completo

VIGENTE A PARTIR DE XX/XX/XXXX (fonte Arial – tamanho 11 – negrito)

Início do período de contribuições: XX/XX/XXXX (fonte Arial – tamanho 11 – negrito)

Fim do período de contribuições: XX/XX/XXXX (fonte Arial – tamanho 11 – negrito)

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

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

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em [XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX](#).

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

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

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

Copyright©[2018](#). Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

1.	ESCOPO	4
2.	INTRODUÇÃO	4
3.	BASE LEGAL	6
4.	A VIA DE DESENVOLVIMENTO COMPLETO	7
4.1	Solicitações de registro de medicamentos com IFA inédito no país...	7
5.	DOS ESTUDOS NÃO CLÍNICOS.....	9
5.1.	Caracterização não clínica farmacológica	9
5.2.	Caracterização não clínica toxicológica	11
6.	DOS ESTUDOS CLÍNICOS	13
6.1.	Caracterização clínica biofarmacêutica	13
6.2.	Caracterização clínica farmacológica	13
6.3.	Caracterização clínica de eficácia	14
6.4.	Caracterização clínica de segurança	15
7.	RACIONAL CLÍNICO DE DESENVOLVIMENTO	16
8.	CONTEXTUALIZAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA	17
9.	AVALIAÇÃO DE BENEFÍCIO-RISCO.....	18
10.	APRESENTAÇÃO DE DADOS BRUTOS.....	19
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
11.1.	Do formato de apresentação do dossiê	19
11.2.	Apresentação de referências	21
11.3.	Desenvolvimentos alternativos	21
11.4.	Solicitação de dados adicionais	21
12.	GLOSSÁRIO	21
13.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. ESCOPO

Este guia traz o entendimento das áreas responsáveis pela análise da documentação de segurança e eficácia para registro de medicamentos quanto aos documentos e às informações de segurança e de eficácia necessárias para subsidiar o registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados nas categorias de registro de medicamentos novos e inovadores pela via de desenvolvimento completo, nos termos da **Subseção I da Seção IV do Capítulo III da Resolução RDC nº XXX, de XX de XXXX de 20XX**.

Submissões de registro de medicamentos novos e inovadores pela via de desenvolvimento abreviado devem seguir as orientações do Guia de submissão de registro de medicamento sintético e semissintético pela via de desenvolvimento abreviado.

Os procedimentos e conceitos descritos neste guia não se aplicam ao registro de medicamentos enquadrados como genéricos, similares, medicamentos biológicos e biotecnológicos, fitoterápicos, homeopáticos, específicos ou produtos de outras categorias que não as regulamentadas pela **RDC XX/20XX**.

2. INTRODUÇÃO

Desde 1976, para que um medicamento seja industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo no Brasil é necessário que ele seja registrado junto ao Ministério da Saúde. Até 1999, os registros de medicamentos eram realizados pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Ao se criar a Anvisa e determinar-se suas competências, por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o registro de medicamentos tornou-se responsabilidade dessa entidade.

A solicitação de registro de um medicamento é o procedimento por meio do qual uma empresa legalmente instituída no Brasil e interessada em disponibilizar o medicamento no país apresenta os dados que subsidiem a segurança, a eficácia e a qualidade do medicamento.

O objetivo da submissão da solicitação de registro é prover à Anvisa informação suficiente para que a agência decida:

- Se o medicamento é seguro e eficaz no uso proposto e se os benefícios do medicamento superam os riscos relacionados ao uso;
- Se a bula e a rotulagem propostas para o medicamento são apropriadas, não induzem a população a erro e contêm toda a informação necessária para subsidiar o uso racional do medicamento;
- Se os procedimentos de produção do medicamento e os métodos de controle de qualidade utilizados são adequados para garantir todas as características e a qualidade do medicamento durante o prazo de validade.

A documentação de segurança e eficácia exigida na solicitação do registro deve contar toda a história do desenvolvimento do medicamento, desde o descobrimento da molécula até a avaliação do uso em seres humanos, incluindo, entre outras informações, os resultados dos estudos não clínicos e dos estudos clínicos conduzidos para investigar a segurança e a eficácia do medicamento na condição clínica pretendida.

A concessão do registro de um medicamento é embasada no racional de que os benefícios conhecidos e potenciais do medicamento, quando usado para diagnosticar, prevenir ou tratar a doença ou condição clínica identificada, superam os riscos conhecidos e potenciais do

medicamento. Na análise da solicitação de registro, a Anvisa considera as evidências científicas disponíveis para fazer uma avaliação da relação benefício-risco. Essas evidências podem ser provenientes de várias fontes, incluindo, mas não limitado a, ensaios clínicos nacionais e internacionais, dados de eficácia e segurança em modelos animais e dados de estudos *in vitro*. A Anvisa também deve avaliar a qualidade e a quantidade das evidências disponíveis, considerando o conhecimento científico no momento da avaliação da solicitação de registro.

A análise de segurança e eficácia para fins de concessão de registro de um novo medicamento é uma avaliação individualizada, pautada na interpretação de dados técnicos, considerações éticas e avaliação de benefício-risco do medicamento. Portanto, o processo de tomada de decisão regulatória considera os dados de eficácia e segurança disponíveis, a coerência entre estes dados, o balanço dos benefícios e dos riscos do medicamento diante do contexto terapêutico da indicação alvo e as incertezas inerentes a qualquer ensaio clínico.

O desenvolvimento de cada fármaco novo requer estudos projetados para caracterizar suas propriedades farmacológicas e toxicológicas de acordo com seu uso pretendido em seres humanos. O desenvolvimento de um medicamento deve ser planejado, conduzido e analisado de acordo com princípios científicos sólidos para alcançar seus objetivos. A essência do desenvolvimento racional de medicamentos é fazer perguntas importantes e respondê-las com estudos apropriados.

A Anvisa, como membro do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*), participa do processo de discussão e harmonização dos requisitos técnicos para medicamentos de uso humano e assume o compromisso do país com os padrões de qualidade, segurança e eficácia exigidos também em nível mundial. Neste contexto, a adoção da submissão de registro de medicamentos baseado em vias de desenvolvimento foi inspirada em modelos já adotados por autoridades reguladoras internacionais, como a agência reguladora dos Estados Unidos (*U.S. Food and Drug Administration - FDA*), da Europa (*European Medicines Agency - EMA*), do Canadá (*Health Canada*) e da Austrália (*Therapeutic Goods Administration - TGA*).

Para fins deste guia, entende-se por desenvolvimento completo a submissão de registro composta por todos os estudos que subsidiem a avaliação de segurança e eficácia do medicamento conduzidos pelo ou para o solicitante do registro com o insumo farmacêutico ativo (IFA) ou com o medicamento que está sendo proposto para registro, e a empresa solicitante do registro tenha acesso aos dados brutos de todos os estudos apresentados.

O objetivo deste guia é descrever quais as informações de segurança e de eficácia são necessárias para subsidiar o registro de um medicamento novo ou inovador pela via de desenvolvimento completo.

Este guia não traz orientações para condução dos estudos necessários para a obtenção dessas informações. Para orientação sobre a condução dos estudos, recomenda-se consulta aos guias específicos publicados pela Anvisa ou, na ausência desses, aos guias publicados pelo ICH ou por autoridades reguladoras internacionais que sejam membros do ICH e que possuam requisitos regulatórios semelhantes aos exigidos pela Anvisa.

Assim, este guia traz as orientações da Anvisa sobre o que se entende como sendo a melhor maneira de cumprir com os requisitos técnicos da regulamentação quanto à comprovação da segurança e da eficácia de um medicamento novo ou inovador, sendo fortemente recomendada a adoção dos procedimentos descritos neste guia. Procedimentos diversos podem ser aceitos desde que cumpram os requisitos da regulamentação vigente e sejam técnica e cientificamente embasados. O uso do termo “deve” nas orientações deste guia significa que algo é sugerido ou recomendado, mas

não obrigatório, a menos que o requisito em discussão seja expressamente requerido pela regulamentação vigente.

3. BASE LEGAL

A comprovação da segurança e da eficácia para a concessão do registro de um medicamento é um requisito previsto na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, quando no inciso II do art. 16 a lei traz como requisito específico para o registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos *“que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe(...)”*.

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, confere à Anvisa a atribuição da concessão do registro de medicamentos, além incumbir à agência regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, dentre estes os medicamentos de uso humano.

Em 2003, a Anvisa publicou o Regulamento técnico para medicamentos novos ou inovadores com princípios ativos sintéticos ou semissintéticos, por meio da Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, sendo este o primeiro marco regulatório da agência que previa a comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamento novos ou inovadores sintéticos e semissintéticos.

Em 2014, houve uma reestruturação da regulamentação de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, com a publicação da Resolução RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, unificando em uma mesma resolução os critérios técnicos para registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados como novos, genéricos e similares.

A RDC 60/2014 trouxe maior robustez regulatória no entendimento do que se espera como prova de qualidade, de segurança e eficácia no registro de medicamentos em relação à norma anterior. Com a descrição de critérios fixos e bastante restritivos, a RDC nº 60/2014 impossibilitava a classificação de produtos com inovações que não se enquadrassem em nenhuma das categorias regulatórias previstas na norma, criando um entrave regulatório para a entrada destes medicamentos no mercado nacional.

Em 2017, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) realizou uma revisão sumária da RDC nº 60/2014, que culminou na publicação da Resolução - RDC nº 200, 26 de dezembro de 2017. As principais modificações trazidas pela RDC nº 200/2017 em relação à norma anterior foram: (1) a alteração da definição de medicamento novo, excluindo-se novos sais, isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados de tal categoria; (2) flexibilização de provas para Registro de Medicamento com Mesmo(s) IFA(s) de Medicamento Novo já Registrado; e (3) criação da categoria Inovação Diversa, a qual permitia a inclusão de medicamentos não enquadrados nas demais categorias de inovadores descritas na norma.

Apesar de a RDC nº 200/2017 ter representado um avanço na regulação de medicamentos sintéticos e semissintéticos, o enquadramento regulatório em categorias de registro com requerimentos de desenvolvimento clínico fixos ainda representava um entrave regulatório e limitava o acesso da população a alternativas terapêuticas por questões administrativas e não técnicas. Tal entendimento motivou uma nova revisão da regulamentação de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, que resultou na publicação da **RDC XX/20XX**.

4. A VIA DE DESENVOLVIMENTO COMPLETO

A Subseção I da Seção IV do Capítulo III da RDC XX/20XX define que 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.

As submissões de registro pela via de desenvolvimento completo devem conter relatórios completos de todos os estudos realizados com o insumo farmacêutico ativo (IFA) ou medicamento que se pretende registrar, conduzidos pelo ou para o solicitante e a empresa solicitante do registro deve ter acesso aos dados brutos dos estudos apresentados. Tais estudos devem permitir a adequada caracterização não clínica farmacológica e toxicológica e a caracterização clínica biofarmacêutica, farmacológica, de segurança e eficácia do medicamento que está sendo proposto para registro.

Caso alguma informação apresentada para subsidiar a avaliação de segurança e de eficácia do medicamento seja proveniente de estudos conduzidos com outro medicamento ou com outro IFA, ou o solicitante do registro não possua os direitos de referência dos estudos apresentados, o desenvolvimento deve ser considerado abreviado, devendo ser seguidos os requerimentos da Subseção II da Seção IV do Capítulo III da RDC XX/20XX e o Guia de submissões de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos pela via de desenvolvimento abreviado.

4.1 Solicitações de registro de medicamentos com IFA inédito no país

4.1.1 Regra Geral

As solicitações de registro de medicamento novo ou de associação em que um ou mais IFAs que compõem a associação sejam inéditos no país devem ser submetidas pela via de desenvolvimento completo, com a apresentação dos relatórios de todos os estudos que demonstrem a caracterização não clínica e clínica do medicamento, nas condições de uso pleiteadas.

Novos sais, ésteres, éteres, isômeros, misturas de isômeros, complexos ou demais derivados de um IFA de medicamento já registrado no país são considerados IFA inédito e devem ser submetidos pela via de desenvolvimento completo.

4.1.2 Aceitabilidade da via abreviada

Nos casos de medicamentos para prevenção ou tratamento de condição séria debilitante, demonstrada a necessidade médica não atendida, pode ser aceita a submissão de medicamento novo ou de associação com IFA inédito no país pela via de desenvolvimento abreviado, desde que seja apresentada comprovação de experiência atual de comercialização, demonstrando o uso estabelecido no exterior por no mínimo 10 anos, sob as mesmas condições de uso, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança, devendo ser seguidas as orientações do Guia de submissão pela via de desenvolvimento abreviado.

Para novos sais, ésteres, éteres, isômeros, misturas de isômeros, complexos ou demais derivados de um IFA de medicamento já registrado no país, o desenvolvimento completo pode ser dispensado quando ficar demonstrado que as informações existentes sobre o IFA de medicamento já registrado, como dados físico-químicos, farmacodinâmicos, farmacocinéticos, de eficácia e segurança, possam ser utilizadas no desenvolvimento do medicamento que está sendo proposto,

podendo o registro ser submetido pela via de desenvolvimento abreviado. Para tal, devem ser fornecidas pelo requerente informações robustas e cientificamente embasadas para que as informações disponíveis do IFA do medicamento já registrado possam ser utilizadas na solicitação de registro do medicamento contendo o IFA inédito. Caso haja diferenças significativas no perfil de segurança e eficácia do novo IFA que inviabilize o uso dos dados do IFA já registrado, o requerente deve apresentar os estudos necessários para avaliar o impacto dessas diferenças no perfil de segurança e eficácia do medicamento que está sendo proposto. Os estudos necessários podem ser discutidos com a Anvisa durante o desenvolvimento do medicamento.

Necessidade médica não atendida

Entende-se por necessidade médica não atendida a condição para a qual o tratamento ou diagnóstico não é adequadamente atendido pelas terapias disponíveis.

Uma necessidade médica não atendida inclui uma necessidade imediata para uma população definida (por exemplo, para o tratamento de uma condição grave com nenhum tratamento ou com tratamento limitado) ou uma necessidade de longo prazo para a sociedade (por exemplo, atender ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos antibacterianos).

Se não há nenhuma terapia disponível, existe claramente uma necessidade médica não atendida.

Nos casos em que exista uma terapia disponível, entende-se que o medicamento proposto para registro atende uma necessidade médica não atendida se:

- o novo tratamento apresenta um efeito em um desfecho grave da condição para o qual se desconhece a influência da terapia disponível (por exemplo, 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 na progressão da doença); ou
- o novo tratamento apresenta um efeito aprimorado em um desfecho grave da doença quando comparado à terapia disponível (por exemplo, superioridade do novo tratamento em relação à terapia disponível quando utilizada em monoterapia ou em combinação com a terapia disponível, como demonstrado por meio de estudos *add-on*); ou
- o novo tratamento apresenta um efeito em um desfecho grave da condição em pacientes que não toleram ou falharam em responder à terapia disponível; ou
- o novo tratamento pode ser utilizado efetivamente com outros agentes críticos que não podem ser combinados com a terapia disponível; ou
- 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 ou 3) reduz o potencial de interações medicamentosas nocivas; ou
- 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; ou
- o novo tratamento atende uma necessidade de saúde pública prevista ou emergente, como desabastecimento de um medicamento.

4.1.2 Solicitação de registro de associações com um ou mais IFAs inéditos no país

O registro de associações em doses fixas (ADF) ou em kit que contenham um ou mais IFAs inéditos no país deve ser submetido pela via de desenvolvimento completo. Além da comprovação de segurança e eficácia da associação nas condições de uso que estão sendo propostas na solicitação de registro, espera-se que o desenvolvimento do IFA inédito apresente a caracterização não clínica e clínica da mesma forma como ocorre no desenvolvimento de um IFA destinado à monoterapia, incluindo a avaliação das interações farmacológicas com os outros IFAs da associação.

Além disso, o risco de potencializar preocupações de segurança deve ser avaliado. Espera-se que seja apresentado um programa de desenvolvimento que inclua ensaios clínicos demonstrando a eficácia e a segurança do IFA inédito em monoterapia, de acordo com as diretrizes específicas da doença ou condição clínica. Com base em justificativa científica apropriada, os estudos clínicos demonstrando eficácia do IFA em monoterapia podem ser dispensados, por exemplo nos casos em que o IFA inédito melhore a farmacocinética do(s) outro(s) IFA(s) da associação, ou melhore a segurança do(s) outro(s) IFA(s) que compõe a ADF, ou quando o IFA inédito não possui eficácia em monoterapia na indicação pleiteada.

Juntamente com as orientações desse guia, o solicitante do registro deve considerar guias específicos publicados com orientações quanto a comprovação de eficácia e segurança de associações.

5. DOS ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

Na documentação não clínica, devem ser apresentados os relatórios dos estudos não clínicos conduzidos para a caracterização farmacológica e toxicológica do medicamento proposto para registro. Além disso, espera-se que sejam apresentados os resumos e a avaliação crítica dos dados obtidos para o uso seguro do medicamento, conforme descrito no Guia nº 24/2019.

De forma geral, a caracterização não clínica farmacológica e toxicológica é feita por meio da avaliação dos dados obtidos pelos estudos não clínicos descritos nas seções 5.1 e 5.2. A condução dos estudos deve seguir os guias específicos publicados pela Anvisa ou, na ausência desses, os guias publicados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea), pelo ICH ou por autoridades reguladoras internacionais que sejam membros do ICH e que possuam requisitos regulatórios semelhantes aos exigidos pela Anvisa.

O desenvolvimento não clínico de um medicamento deve ser avaliado de acordo com o uso clínico a ser proposto para o medicamento, considerando, entre outros, a indicação clínica, o mecanismo de ação, a via de administração e o tempo de uso. A não condução ou a adoção de estudos alternativos aos descritos neste guia devem ser cientificamente embasadas e descritas como parte do racional de desenvolvimento do medicamento.

5.1. Caracterização não clínica farmacológica

Para a caracterização não clínica farmacológica, espera-se que sejam apresentados os estudos conduzidos para avaliação de:

5.1.1. *Farmacodinâmica primária*

Os estudos de farmacodinâmica primária são aqueles conduzidos para caracterizar o mecanismo de ação ou efeitos de um IFA em relação ao seu alvo terapêutico desejado.

5.1.2. *Farmacodinâmica secundária*

Os estudos de farmacodinâmica secundária são aqueles conduzidos para caracterizar o mecanismo de ação ou efeitos de um IFA em sítios não relacionados ao seu alvo terapêutico desejado.

5.1.3. *Farmacologia de segurança*

Os estudos de interesse para a avaliação da segurança farmacológica são aqueles que pesquisam os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis do IFA nas funções fisiológicas dos diversos sistemas orgânicos em relação ao nível de exposição.

Nesses estudos, geralmente são avaliadas as funções vitais desenvolvidas pelo sistema nervoso central, pelo sistema cardiovascular e pelo sistema respiratório.

Nos casos em que o mecanismo de ação sugira um possível risco específico em algum outro sistema, por exemplo, urinário, nervoso autônomo, digestório, endócrino, imune ou muscular esquelético, os estudos necessários devem ser apresentados.

5.1.4. *Interações medicamentosas farmacodinâmicas*

Os estudos de interações medicamentosas farmacodinâmicas são aqueles conduzidos para avaliar possíveis alterações no efeito farmacológico de um IFA causadas por outras substâncias, considerando o mecanismo de ação do IFA.

As interações farmacodinâmicas podem ser causadas por uma grande variedade de mecanismos. Os estudos necessários devem ser determinados caso a caso. O potencial para interações farmacodinâmicas deve ser considerado para medicamentos que competem entre si no alvo farmacológico ou têm efeitos farmacodinâmicos (terapêuticos ou adversos) semelhantes ou opostos. Se é provável que esses medicamentos sejam usados concomitantemente, estudos de interação farmacodinâmica devem ser considerados. Um amplo conhecimento farmacológico e toxicológico sobre o medicamento é importante para o planejamento de estudos de interação farmacodinâmica.

5.1.5. *Farmacocinética/Toxicocinética*

Na caracterização da farmacocinética não clínica é esperado que seja apresentada a avaliação da absorção, da distribuição, do metabolismo, da excreção e das interações medicamentosas farmacocinéticas.

A toxicocinética é parte integrante do programa de testes não clínicos e complementa os dados toxicológicos gerados, tanto em termos de compreensão dos testes de toxicidade quanto em comparação com dados clínicos, como parte da avaliação de risco e segurança em humanos. Assim, a avaliação de toxicocinética pode ser realizada dentro dos estudos de toxicologia geral, não sendo necessariamente exigida a condução de um estudo específico de avaliação toxicocinética.

5.2. Caracterização não clínica toxicológica

Para a caracterização não clínica toxicológica, espera-se que sejam apresentados os estudos conduzidos para avaliação de:

5.2.1. Toxicidade aguda

Os estudos de toxicidade aguda são aqueles conduzidos para identificar uma dose que causa efeitos adversos importantes após a administração de uma dose única (ou doses múltiplas) em um período não superior a 24 horas.

Informações sobre a toxicidade aguda do IFA podem ser úteis para prever as consequências de situações de superdose em humanos e devem estar disponíveis para apoiar os ensaios clínicos.

5.2.2. Toxicidade de doses repetidas

Os estudos de toxicidade de doses repetidas são aqueles conduzidos para caracterizar o perfil toxicológico de uma substância teste pela administração de doses múltiplas.

A duração recomendada dos estudos de toxicidade de doses repetidas geralmente está relacionada à duração, à indicação terapêutica e ao escopo do desenvolvimento clínico proposto.

Os estudos de toxicidade de doses repetidas devem fornecer informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, efeitos na fisiologia do animal, informações hematológicas, bioquímicas, anatomo 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).

5.2.3. Genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade são testes *in vitro* e *in vivo* desenhados para detectar o potencial de uma substância teste em induzir danos genéticos por diferentes mecanismos.

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. Têm sido utilizados principalmente para a previsão de carcinogenicidade e podem ser valiosos para a interpretação dos resultados de estudos de carcinogenicidade.

5.2.4. Carcinogenicidade

Os estudos de carcinogenicidade são aqueles conduzidos para identificar uma possível capacidade de uma substância teste de gerar um tumor em animais e avaliar se há risco relevante em humanos.

Os estudos de carcinogenicidade devem ser realizados quando a exposição humana justificar a necessidade de informações de estudos ao longo da vida em animais para avaliar o potencial carcinogênico. Qualquer preocupação de segurança derivada de investigações laboratoriais, estudos de toxicologia em animais e dados em humanos pode levar à necessidade de estudos de carcinogenicidade.

5.2.5. Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Os estudos de toxicidade reprodutiva são aqueles conduzidos para avaliar a toxicidade de uma substância teste para a reprodução e o desenvolvimento embriofetal, pré e pós-natal.

A estratégia de testes adotada para a avaliação da toxicidade reprodutiva depende:

- do uso proposto do medicamento;
- da população à qual o medicamento se destina;
- da formulação proposta;
- da via de administração pretendida em humanos;
- da existência de dados prévios sobre a toxicidade, farmacodinâmica e farmacocinética da substância teste; e
- da similaridade estrutural ou de atividade da substância teste com outras que tenham potencial de toxicidade reprodutiva conhecido.

5.2.6. Estudos em animais jovens

Os estudos em animais jovens são aqueles conduzidos para avaliar preocupações de segurança identificadas, incluindo potenciais efeitos de segurança em longo prazo que não podem ser caracterizados adequadamente em outros estudos não clínicos ou ensaios clínicos pediátricos.

A realização destes estudos deve ser considerada quando dados clínicos ou não clínicos já disponíveis, incluindo efeitos de outros medicamentos da mesma classe farmacológica, forem considerados insuficientes para apoiar ensaios clínicos pediátricos.

5.2.7. Tolerância local

Os estudos de tolerância local são aqueles conduzidos para avaliar se as substâncias (princípios ativos e excipientes) são toleradas em locais do corpo que poderão entrar em contato com o medicamento em consequência da administração na prática clínica.

Os testes deverão avaliar quaisquer efeitos mecânicos da administração, de dispositivos utilizados na via de administração ou ações meramente físico-químicas do medicamento que podem ser distinguidas de efeitos toxicológicos ou farmacodinâmicos.

A avaliação da tolerância local pode ser parte de outros estudos de toxicidade, não sendo necessariamente exigida a condução de um estudo específico.

5.2.8. Imunotoxicidade

A imunotoxicidade pode ser definida como um efeito não intencional no sistema imunológico provocado por uma substância teste e abrange uma variedade de efeitos adversos, incluindo imunossupressão ou imunoestimulação.

A imunotoxicidade de todo insumo farmacêutico ativo novo deve ser avaliada.

5.2.9. Outros estudos de toxicidade

Outros estudos não clínicos não descritos neste guia podem ser necessários se achados clínicos ou não clínicos anteriores com a substância teste ou outras da mesma classe terapêutica indicarem preocupações especiais de segurança.

6. DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Na documentação clínica, devem ser apresentados os estudos clínicos conduzidos para a caracterização biofarmacêutica, farmacológica, de segurança e de eficácia do medicamento proposto para registro. Além disso, espera-se que sejam apresentados os resumos e a avaliação crítica dos dados obtidos para subsidiar a eficácia e a segurança do medicamento, conforme descrito no Guia nº 24/2019.

6.1. Caracterização clínica biofarmacêutica

A caracterização clínica biofarmacêutica tem como objetivo avaliar questões importantes relacionadas à biodisponibilidade que possam afetar a eficácia ou a segurança da(s) formulação(ões) a ser(em) comercializada(s).

Espera-se que sejam apresentados de forma geral o histórico de desenvolvimento da formulação, eventuais diferenças entre a formulação utilizada nos estudos clínicos e a formulação final proposta para registro, além das avaliações de comparabilidade do desempenho *in vivo* entre essas formulações.

Outros estudos, como estudos de biodisponibilidade absoluta, biodisponibilidade relativa, proporcionalidade das formulações, eventuais estudos de bioequivalência e correlação *in vitro-in vivo*, quando realizados, devem ser discutidos na caracterização biofarmacêutica.

Espera-se que sejam apresentados ainda os estudos de avaliação da influência dos alimentos na biodisponibilidade, nos casos em que estes sejam necessários.

6.2. Caracterização clínica farmacológica

A caracterização clínica farmacológica do medicamento proposto para registro é feita por meio da avaliação conjunta dos dados farmacocinéticos (PK), farmacodinâmicos (PD) e dados *in vitro*. Deve-se considerar os pontos listados abaixo para a caracterização clínica farmacológica.

- **caracterização farmacocinética:** os dados farmacocinéticos devem permitir a caracterização do perfil de absorção [taxa de absorção ($C_{máx}$ e $T_{máx}$), extensão de absorção (AUC) entre outros], distribuição (incluindo ligação a proteínas plasmáticas), metabolização (incluindo discussão sobre vias metabólicas e formação de metabólitos ativos e inativos) e excreção do medicamento proposto. Devem ser apresentados dados que caracterizem o medicamento proposto quanto a farmacocinética comparativa em indivíduos saudáveis, pacientes e populações especiais; PK relacionada a fatores intrínsecos (por exemplo, idade, sexo, raça, comprometimento renal e hepático) e a fatores extrínsecos (por exemplo, tabagismo, outros medicamentos ou substâncias de uso concomitante, dieta); alterações farmacocinéticas tempo-dependentes; questões de estereoquímica e polimorfismo genético; interações farmacocinéticas clinicamente relevantes com outros medicamentos ou outras substâncias;

- **caracterização farmacodinâmica:** os dados devem permitir a caracterização do mecanismo de ação, como ligação ao receptor, início de ação, relação de efeitos farmacodinâmicos favoráveis e desfavoráveis com a dose ou a concentração plasmática (isto é, relações PK / PD), dados farmacodinâmicos que subsidiem a posologia proposta, interações farmacodinâmicas clinicamente relevantes com outros medicamentos ou substâncias, possíveis diferenças genéticas que alterem o efeito farmacodinâmico devem ser discutidos;

- **estudos especiais:** outros estudos podem ser necessários para a caracterização clínica farmacológica em casos específicos, tais como estudos de imunogenicidade, estudos de microbiologia clínica ou outros estudos farmacodinâmicos.

6.3. Caracterização clínica de eficácia

A caracterização clínica de eficácia deve ser composta pelos dados provenientes de estudos clínicos exploratórios e confirmatórios, conduzidos com metodologia científica adequada e que forneçam inferências válidas sobre a eficácia do medicamento proposto para registro na população a que se destina.

Para tanto, espera-se que as informações apresentadas para subsidiar o registro do medicamento proposto, assim como a avaliação crítica dos dados, considerem os seguintes fatores críticos:

- características relevantes da população de pacientes, incluindo características demográficas, estágio da doença, quaisquer outras covariáveis potencialmente importantes, populações importantes de pacientes excluídas de estudos e participação de crianças e idosos. Eventuais diferenças entre a(s) população(ões) estudada(s) e a população alvo proposta no registro devem ser abordadas, assim como o racional científico que embasa a extrapolação dos dados;

- nos casos em que seja pleiteada indicação para populações especiais (por exemplo população pediátrica, idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática) e que essas populações não tenham sido adequadamente avaliadas nos estudos clínicos, devem ser apresentadas as avaliações que subsidiem a extrapolação da eficácia obtida na população geral para essas populações;

- avaliação sobre a aplicabilidade dos dados clínicos obtidos em estudos conduzidos em outros países à população brasileira, com uma avaliação de potenciais influências de fatores étnicos e a eventual necessidade da realização de um estudo ponte para aproveitamento desses dados;

- impactos do desenho dos estudos, como critérios de inclusão e exclusão de pacientes, duração dos estudos e definição de desfechos e grupo(s) controle. Os desfechos utilizados devem ser validados e apresentar correlação direta com o benefício clínico. A utilização de desfechos substitutos, desfechos não usuais e de escalas deve ser justificada, demonstrando a correlação com o benefício clínico que está sendo proposto e a validação do desfecho utilizado;

- para estudos de não inferioridade, apresentar o racional cientificamente embasado que subsidie a escolha da margem de não inferioridade e que demonstre a sensibilidade do estudo;

- métodos estatísticos e questões que possam afetar a interpretação dos resultados do estudo (por exemplo, modificações importantes no desenho do estudo, incluindo avaliações de modificações de desfechos e de análises planejadas no protocolo original; racional para análises não planejadas; procedimentos para imputação de dados faltantes; correções de análises múltiplas; descrição de violações e desvios de protocolo e populações das análises estatísticas);

- avaliação da relevância clínica da magnitude dos efeitos observados;

- avaliações de subgrupos ou o agrupamento de dados de estudos devem ser planejados;
- avaliação de direção e magnitude da resposta entre subgrupos em relação à resposta da população geral, quando aplicável;
- avaliação das relações entre a dose e a resposta clínica, tanto na população geral quanto nos diferentes subgrupos de pacientes, quando aplicável;
- avaliação da manutenção da eficácia em longo prazo e a definição de doses ao longo do tempo, quando aplicável (por exemplo, no tratamento de doenças crônicas ou nos casos de uso prolongado). A avaliação do desenvolvimento de tolerância também deve ser considerada.

As conclusões sobre a caracterização clínica de eficácia do medicamento proposto para registro devem ser suportadas pelos dados dos estudos clínicos confirmatórios apresentados para subsidiar o registro. Nos casos de solicitação de registro de medicamento destinado à prevenção ou tratamento de condição séria debilitante, demonstrada a necessidade médica não atendida, excepcionalmente, as conclusões sobre a eficácia do medicamento suportadas por dados de estudos exploratórios podem ser justificadas, desde que existam estudos clínicos confirmatórios em andamento ou a condução desses estudos não seja aplicável.

6.4. Caracterização clínica de segurança

A caracterização clínica de segurança deve apresentar os dados clínicos de segurança do medicamento proposto para registro, observando como os resultados caracterizam o perfil de segurança do medicamento para a população a que se destina e justificam as recomendações de uso que estão sendo propostas no registro.

Para tanto, espera-se que as informações apresentadas para subsidiar o registro do medicamento proposto, assim como a avaliação crítica dos dados, considerem os seguintes fatores críticos:

- avaliação das reações adversas características da classe farmacológica. Devem ser descritas abordagens adotadas para monitorar eventos semelhantes;
- abordagens específicas para monitoramento de eventos adversos específicos e eventos adversos de interesse especial (por exemplo, oftalmológico, prolongamento do intervalo QT);
- correlações entre os achados relevantes de toxicologia não clínica que possam afetar a avaliação da segurança clínica;
- informações sobre a qualidade do medicamento que eventualmente possam afetar a avaliação da segurança clínica;
- limitações dos dados de segurança quanto às características da população de pacientes (por exemplo, relacionados aos critérios de inclusão e exclusão e dados demográficos do estudo) e a extensão de exposição, tanto para medicamentos em teste quanto para os tratamentos de controle. Discutir as implicações de tais limitações com relação à previsão da segurança do medicamento para a população em geral;
- discussão sobre a ocorrência e avaliação da frequência de eventos adversos comuns e não graves entre o medicamento em avaliação e o(s) controle(s) utilizado(s) no(s) estudo(s);
- discussão sobre a ocorrência e avaliação do número absoluto e da frequência de eventos adversos graves, incluindo óbitos e outros eventos adversos significativos (por exemplo,

eventos que levam à descontinuação ou modificação da dose) entre o medicamento em avaliação e o(s) controle(s) utilizado(s) no(s) estudo(s). A discussão deve considerar as conclusões sobre a avaliação da relação causal com o medicamento em avaliação e os resultados laboratoriais que possam sugerir a ocorrência de um evento adverso grave. Deve ser apresentada ainda narrativa individual dos casos de óbitos, outros eventos adversos graves e eventos adversos significativos considerados de interesse especial;

- avaliação das semelhanças e diferenças entre os resultados dos estudos conduzidos e os impactos na avaliação global da segurança clínica do medicamento;
- avaliação de eventuais diferenças na ocorrência de eventos adversos em subgrupos de pacientes ou populações especiais, considerando agrupamentos, por exemplo, por peso, faixa etária, doença concomitante, terapia concomitante ou polimorfismos genéticos;
- avaliação da relação entre a ocorrência dos eventos adversos e a dose, o intervalo de administração, a duração do tratamento, a interrupção e a descontinuação do tratamento;
- para medicamentos com indicação para população pediátrica, apresentar dados de segurança na faixa etária pleiteada;
- avaliação da segurança em longo prazo, quando aplicável (por exemplo, no tratamento de doenças crônicas ou nos casos de uso prolongado);
- avaliação das estratégias para prevenir ou minimizar os eventos adversos;
- avaliação das potenciais interações medicamentosas, do uso na gravidez e lactação, dos riscos de superdose, do potencial de abuso e dependência, dos efeitos de abstinência e rebote, dos efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas ou do comprometimento da habilidade mental, do potencial de uso *off-label* ou a justificativa da ausência desses dados;
- nos casos de medicamentos já comercializados internacionalmente, apresentar atualização dos dados de segurança proveniente da experiência de pós-comercialização, por exemplo, novas questões de segurança ou eventuais ações de outras autoridades reguladoras relacionadas à segurança;
- avaliação sobre a aplicabilidade dos dados clínicos obtidos em estudos conduzidos em outros países à população brasileira, com uma avaliação de potenciais influências de fatores étnicos e a eventual necessidade da realização de um estudo ponte para aproveitamento desses dados.

7. RACIONAL CLÍNICO DE DESENVOLVIMENTO

Na documentação apresentada para subsidiar o registro, deve ser apresentado o embasamento científico que apoia a investigação do medicamento para as indicações que estão sendo pleiteadas, com uma breve descrição do programa de desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo estudos já conduzidos, os que ainda estejam em andamento, planejados ou tenham sido interrompidos.

Espera-se que sejam discutidos os potenciais benefícios ou vantagens do medicamento que está sendo proposto para registro frente às opções terapêuticas disponíveis, e a necessidade clínica a ser atendida pelo medicamento que está sendo proposto para registro. Ressalta-se que qualquer alegação de um potencial benefício clínico deve ser embasada por dados provenientes dos estudos clínicos apresentados para subsidiar o registro do medicamento que está sendo proposto.

A orientação e o aconselhamento regulatórios recebidos durante o desenvolvimento do medicamento proposto deve ser descrito, incluindo como essa orientação foi implementada.

Conforme previsto no art. 20 da **RDC XX/20XX**, deve ser apresentado o histórico em ordem cronológica de todas as interações com a Anvisa antecedentes à solicitação de registro (audiências, reuniões, comunicações por meio dos canais de atendimento, respostas a protocolos), devendo ser apresentadas cópias dos registros com a discussão de todas as interações citadas no histórico. Essas informações devem ser submetidas na parte de informações administrativas do dossiê. Podem ser apresentados como registro das interações as atas de reuniões, ofícios, protocolos de atendimentos pelos canais de comunicação da agência, entre outros.

Quando da condução de estudos clínicos no Brasil, deve-se informar o número do processo de Dossiê Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM) e do Comunicado Especial (CE) do estudo.

Nos casos de solicitação de registro de medicamento destinado à prevenção ou tratamento de condição séria debilitante, demonstrada a necessidade médica não atendida, conforme descrito na seção **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, justificar a apresentação de relatórios d e ensaios exploratórios de desenvolvimento clínico submetidos como prova principal de caracterização de eficácia e segurança, com a previsão ou não da apresentação de ensaios confirmatórios. Recomenda-se que essas submissões sejam discutidas previamente com a agência.

8. CONTEXTUALIZAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA

Na documentação apresentada para subsidiar o registro, deve ser apresentada discussão sobre a doença ou a condição clínica para a qual o medicamento está sendo pleiteado, a população a ser tratada e os benefícios e riscos das terapias atualmente disponíveis.

Espera-se que sejam discutidas as limitações importantes no entendimento da doença ou da condição clínica, as incertezas nos benefícios e riscos das terapias atuais e, se forem conhecidas, diferenças nas subpopulações relevantes.

A discussão deve ser centrada nos aspectos da condição clínica que seriam cobertos pela indicação proposta para o medicamento.

Para indicações múltiplas, deve ser apresentado o contexto terapêutico para cada uma das doenças ou condições clínicas pleiteadas, com a descrição de todos os aspectos solicitados.

Espera-se que seja apresentada uma descrição dos aspectos da doença ou da condição clínica, com as seguintes informações:

- fisiopatologia da doença ou da condição clínica a ser tratada;
- fatores de risco e proteção conhecidos, influência da hereditariedade e de possíveis mutações (se aplicável), diagnóstico e prognóstico;
- aspectos epidemiológicos de maior relevância (incidência, prevalência, duração, morbidade, mortalidade, impacto sobre a qualidade de vida do paciente, severidade);
- implicações sociais e de saúde pública da doença (por exemplo, impacto do controle e prevenção inadequados de uma doença infecciosa), quando relevantes;
- informações sobre a prática clínica para tratamento da doença ou condição clínica;
- terapias atuais 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, incluindo suas vantagens e desvantagens. Discutir diferenças importantes existentes nas terapias atuais disponíveis entre regiões (por exemplo, Brasil, Estados

Unidos e Europa). Caso não exista nenhuma terapia disponível atualmente para a indicação terapêutica pleiteada, esse fato deve ser explicitamente mencionado;

- outras intervenções não farmacológicas utilizadas na população alvo, quando aplicáveis, como procedimentos médicos ou cirúrgicos, fisioterapia e dieta.

Espera-se que todos os aspectos da contextualização clínica sejam discutidos com foco no cenário brasileiro. O contexto de outros países pode ser apresentado de forma complementar ou na ausência de dados nacionais.

Limitações relevantes do conhecimento da condição clínica ou da doença na população alvo no Brasil devem ser discutidas.

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 discutidas.

9. AVALIAÇÃO DE BENEFÍCIO-RISCO

O propósito desta 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.

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.

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. 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. Outras características importantes do medicamento também podem ser consideradas como benefícios (por exemplo, conveniência da forma farmacêutica ou da via de administração que pode aumentar a adesão ao tratamento ou efeitos que afetem outros indivíduos além do paciente acarretando benefícios populacionais).

Riscos chaves são efeitos desfavoráveis importantes sob a perspectiva clínica ou de saúde pública com base em suas frequências ou gravidade. Riscos incluem eventos adversos e outros efeitos desfavoráveis associados ao medicamento, como interações medicamentosas, riscos identificados nos dados não clínicos, riscos a outras pessoas além do paciente (por exemplo, ao feto ou a quem prepara ou administra o medicamento), riscos baseados na classe farmacológica ou no conhecimento atual do medicamento, uso incorreto e potencial de abuso.

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 (por exemplo, pais ou cuidadores) por meio de métodos quantitativos, qualitativos ou descritivos.

Nas ocasiões em que a população alvo seja diferente da população estudada (por exemplo, emprego de estratégias de enriquecimento), a análise de benefício-risco deve considerar a população alvo.

Em casos específicos, alguns efeitos podem ser considerados tanto como um benefício quanto como um risco. Nesses casos, o efeito deve ser discutido em apenas um dos cenários (ou como um benefício ou como um risco), não devendo ser discutidos duplicadamente em ambos os contextos.

A conclusão da análise de benefício-risco é resultante de uma ponderação entre os benefícios chaves, os riscos chaves e as incertezas relacionadas, com base nos dados apresentados para a demonstração de eficácia e segurança do medicamento proposto. O racional e o julgamento realizado para esta ponderação devem ser descritos.

10. APRESENTAÇÃO DE DADOS BRUTOS

Dados brutos são considerados conjuntos de valores ou ocorrências em seu estado original, sem qualquer alteração ou interpretação.

Os dados brutos dos estudos apresentados para subsidiar a comprovação de eficácia e segurança do medicamento proposto para registro podem ser solicitados pela Anvisa sempre que, na avaliação da agência, seja necessário revisar uma informação, nos casos em que haja dúvidas quanto aos relatórios dos estudos apresentados ou julgue-se necessário o recálculo dos resultados apresentados.

No contexto de ensaios clínicos e não clínicos, os dados brutos incluem todos os dados coletados que não foram submetidos a qualquer tratamento estatístico como, mas não limitado a:

- formulários de relato de caso dos pacientes (CRF);
- tabelas de dados individualizados de pacientes preparadas a partir dos CRF;
- tabelas de dados individualizados preparadas a partir de dados coletados em ensaios não clínicos;
- banco de dados gerado a partir de dados individualizados de pacientes ou dados coletados em ensaios não clínicos.

Outros documentos que se enquadrem na definição de dados brutos podem ser solicitados a critério da Anvisa.

Importante ressaltar que dados brutos são distintos de documento fonte (ver definição e exemplos na seção 12). Não se espera a solicitação de documento fonte conforme definido pelos guias de boas práticas de laboratório e boas práticas clínicas no contexto de uma solicitação de registro. No entanto, tais documentos devem estar disponíveis e acessíveis em caso de inspeções de rotina ou motivadas pela avaliação do pedido de registro realizadas pela Anvisa.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

11.1. Do formato de apresentação do dossiê

A Anvisa, como membro regulador do ICH e de seu comitê gestor, recomenda fortemente que o dossiê de registro submetido pela via de desenvolvimento clínico completo seja apresentado no formato do Documento Técnico Comum (*Common Technical Document – CTD*), conforme o Guia nº 24/2019.

Quando seguido o modelo CTD, as informações solicitadas para embasar a caracterização clínica e não clínica devem ser apresentadas na visão geral clínica e não clínica e no resumo clínico e não clínico nos devidos subitens do Módulo 2, além dos relatórios dos estudos nos Módulos 4 e 5.

As discussões sobre o racional de desenvolvimento do medicamento, contextualização da condição clínica e avaliação de benefício-risco devem ser apresentadas nos subitens específicos da seção 2.5 Visão Geral Clínica. Quando se tratar de dossiês internacionais, as informações clínicas regionais sobre a avaliação do contexto terapêutico e epidemiologia nacionais podem ser enviadas no Módulo 1.

.Quando da condução de estudos clínicos no Brasil, as informações sobre o número do processo DDCM e do Comunicado Especial (CE) devem ser enviadas na seção 1.5.6 Informações Clínicas Regionais.

Na impossibilidade de apresentação do dossiê no formato CTD ou na opção da empresa por apresentação em outro formato, recomenda-se que as informações no dossiê sejam organizadas na seguinte ordem:

1. Racional clínico de desenvolvimento
2. Contextualização da condição clínica
3. Documentação de estudos não clínicos
 - 3.1. Caracterização farmacológica (farmacodinâmica primária, farmacodinâmica secundária, farmacologia de segurança, interações medicamentosas farmacodinâmicas, farmacocinética/ toxicocinética)
 - 3.2. Caracterização toxicológica (toxicidade aguda, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, estudos em animais jovens, tolerância local, imunotoxicidade, outros estudos de toxicidade)
 - 3.3. Relatórios dos estudos não clínicos
4. Documentação de estudos clínicos
 - 4.1. Caracterização biofarmacêutica
 - 4.2. Caracterização farmacológica (farmacocinética, farmacodinâmica, outros estudos aplicáveis)
 - 4.3. Caracterização clínica de eficácia
 - 4.4. Caracterização clínica de segurança
 - 4.5. Relatórios dos estudos clínicos
5. Avaliação de benefício-risco
6. Referências da literatura

A apresentação de informações deve ser inequívoca e transparente, a fim de facilitar a revisão dos dados básicos e ajudar o revisor a se orientar rapidamente quanto ao conteúdo do pedido de registro, sendo sugerida consulta ao Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético. Espera-se que os documentos sejam organizados pelos tópicos listados, com hiperlinks e índice para identificação dos documentos e que permitam busca textual, cópia e impressão.

11.2. Apresentação de referências

Espera-se que sejam apresentadas cópias integrais das referências da literatura que embasaram as informações mais relevantes do dossiê de registro.

A Anvisa pode, a seu critério, solicitar cópia das referências complementares não apresentadas e utilizadas na elaboração do dossiê.

11.3. Desenvolvimentos alternativos

Caso sejam utilizados desenho de estudo ou métodos alternativos no desenvolvimento do medicamento proposto para registro em detrimento de desenho ou métodos convencionais, padrões e usualmente aceitos, deve ser apresentada justificativa da escolha do desenho/método e, no caso de métodos alternativos, a devida validação.

Recomenda-se que a aceitabilidade desses desenhos de estudo ou métodos alternativos seja discutida com a Anvisa ainda durante o desenvolvimento do medicamento.

11.4. Solicitação de dados adicionais

Caso as informações apresentadas no dossiê não sejam suficientes para concluir a análise da solicitação de registro do medicamento proposto ou sejam descobertas novas questões que alterem o perfil de segurança e eficácia já conhecido do medicamento, poderão ser solicitadas evidências adicionais, incluindo novos estudos, para a comprovação da eficácia e da segurança do medicamento proposto.

12. GLOSSÁRIO

Para efeitos deste guia, são adotadas as seguintes definições:

ANIMAL JOVEM: um animal em qualquer estágio pós-natal não totalmente amadurecido em termos de morfologia e função de órgão ou sistema.

BIODISPONIBILIDADE: propriedade que indica a velocidade e extensão da absorção de um princípio ativo, proveniente de uma forma farmacêutica, a partir de sua curva concentração versus tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina, medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial.

BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA: é a fração da dose que é efetivamente absorvida após administração extravascular de um medicamento. É calculada tendo como referência a administração do mesmo fármaco por via intravascular, que possui por definição biodisponibilidade igual a 100%.

BIODISPONIBILIDADE RELATIVA: comparação da biodisponibilidade de dois produtos sob um mesmo desenho experimental.

BIOEQUIVALÊNCIA: consiste na demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental.

COMUNICADO ESPECIAL (CE): documento de caráter autorizador, emitido pela Anvisa, após análise e aprovação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico.

CONDIÇÃO SÉRIA DEBILITANTE: doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido.

CONDIÇÕES DE USO: são as recomendações de uso aprovadas no registro de um medicamento, em especial, via de administração, população alvo, indicação, contraindicação e a posologia.

CORRELAÇÃO *IN VITRO-IN VIVO*: refere-se ao estabelecimento de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas.

DADOS FALTANTES: dados que seriam significativos para determinada análise estatística, mas não foram coletados.

DOCUMENTO FONTE: documentos, dados e registros originais (ex., registros hospitalares, prontuários clínicos e de consultório, anotações laboratoriais, memorandos, diários dos participantes ou checklists de avaliação, registros farmacêuticos de dispensação de medicamentos, dados registrados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições certificadas após verificação de que são cópias exatas, microfichas, negativos fotográficos, microfilme ou mídias magnéticas, raios-X, arquivos dos participantes e registros arquivados na farmácia, nos laboratórios e nos departamentos médicos-técnicos envolvidos com o ensaio clínico).

DOCUMENTAÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional, e publicação técnica, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e governamentais.

DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM): compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto

EFEITO ADVERSO: alteração na morfologia, fisiologia, crescimento, desenvolvimento, reprodução ou na expectativa de vida de um organismo, sistema ou (sub) população que resulta em uma diminuição da capacidade funcional, uma diminuição da capacidade de compensar o estresse adicional ou um aumento na suscetibilidade a outras influências.

ENSAIO/ESTUDO CLÍNICO: Qualquer investigação com seres humanos destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um medicamento experimental, e/ou identificar qualquer reação adversa a um medicamento experimental, e/ou para estudar a absorção, distribuição, metabolismo, e excreção de um medicamento experimental com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia. Os termos ensaio clínico e estudo clínico são sinônimos.

ENSAIO CONFIRMATÓRIO: usualmente chamado Fase 3, é desenhado para confirmar as evidências preliminares acumuladas nas fases anteriores de desenvolvimento de que um medicamento é seguro e eficaz para uso na indicação pretendida e na população alvo. Esses estudos geralmente fornecem as evidências mais robustas para suportar o registro e apoiar as orientações para o uso e informações de bula do medicamento.

ENSAIO EXPLORATÓRIO: usualmente chamado de Fase 2, é um estudo para subsidiar a prova de conceito do uso clínico do medicamento em uma população selecionada de pacientes com a condição clínica a que o medicamento se destina.

ESTUDO *ADD-ON*: estudo placebo controlado em que o medicamento em avaliação é administrado em pacientes recebendo também o tratamento padrão.

ESTUDO PONTE: estudo realizado com a finalidade de estabelecer a correlação entre medicamentos ou populações a fim de permitir a extrapolação de dados de eficácia e segurança;

EVENTO ADVERSO: qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente ou participante de investigação clínica a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não tenha necessariamente uma relação causal com tal tratamento. Portanto, um evento adverso (EA) pode ser qualquer sinal desfavorável e indesejado (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento (experimental), seja relacionada ou não com o medicamento (experimental).

EVENTO ADVERSO GRAVE: qualquer ocorrência médica desfavorável que em qualquer dose:

- resultar em morte,
- representar um risco para a vida,
- requerer internação hospitalar ou prolongamento de hospitalização já existente,
- resultar em deficiência/incapacidade persistente ou significativa, ou
- representar uma anomalia congênita/defeito de nascença

EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO: dados ou informações provenientes da experiência de uso do medicamento após sua disponibilização no mercado internacional, em relação ao seu uso, efeitos terapêuticos e perfil de segurança.

FATORES ÉTNICOS: são fatores relacionados a raças ou grandes populações agrupadas de acordo com traços e costumes comuns, características genéticas e fisiológicas (intrínsecas) e culturais e ambientais (extrínsecas) de uma população.

FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO: documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico que, de acordo com o protocolo de ensaio clínico, devem ser relatadas ao patrocinador.

INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

MEDICAMENTO: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

MEDICAMENTO NOVO: medicamento que contém pelo menos um insumo farmacêutico ativo inédito no país.

MEDICAMENTO INOVADOR: medicamento que demonstre uma vantagem terapêutica ou que traga uma inovação incremental em relação a um medicamento já registrado no país.

POPULAÇÃO ALVO: é a população à qual o medicamento se destina a ser descrita na indicação terapêutica na bula do medicamento.

POTENCIAL DE ABUSO: uso intencional e não terapêutico de um medicamento ou substância, que pode ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais.

REAÇÃO ADVERSA: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. Diferentemente do evento adverso, a reação adversa caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável.

SUBSTÂNCIA TESTE: substância ou mistura de substâncias avaliada nos estudos apresentados para subsidiar a avaliação de segurança não clínica do medicamento proposto para registro.

USO OFF-LABEL: compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 03 de março de 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 28 de dezembro de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 29 de dezembro de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 359, de 27 de março de 2020. Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA). Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 01 de abril de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 29 de julho de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº XXX, de XX de dezembro de 20XX. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relava/bioequivalência (BD/BE) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em XX de XXXXXX de 20XX. (resultado da CP 760/2019)

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº XXX, de XX de dezembro de 20XX. Dispõe sobre os critérios para a concessão do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em XX de XXXXXX de 20XX. (RDC que irá substituir a RDC 200/2017)

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 482, de 19 de março de 2002. Guia para Estudos de Correlação In Vitro-In Vivo (CIVIV). Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 20 de março de 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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). 31 de janeiro de 2013. Disponível em portal.anvisa.gov.br. Acessado em 03 de julho de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético. Versão 1. Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF). 26 de maio de 2019. Disponível em portal.anvisa.gov.br. Acessado em 03 de julho de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Adendo integrado ao ICH E6(R1): Guia de Boas Práticas Clínicas E6(R2). Versão vigente do Passo 4 de 9 de novembro de 2016. Versão traduzida para o português – Anvisa, novembro/2019. Disponível em portal.anvisa.gov.br. Acessado em 03 de julho de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para organização do documento técnico comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos Guia nº 24/2019 – Versão 1. Disponível em portal.anvisa.gov.br. Acessado em 03 de julho de 2020.

ICH. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals (S1A). Current Step 4 version. 29 November 1995. Disponível em <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>. Acessado em 06 de julho de 2020.

ICH. Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use (S2(R1)). Current Step 4 version. 9 November 2011. Disponível em <https://database.ich.org/sites/default/files/S2%28R1%29%20Guideline.pdf>. Acessado em 06 de julho de 2020.

ICH. Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies (S3A). Current Step 4 version. 27 October 1994. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/S3A_Guideline.pdf Acessado em 06 de julho de 2020.

ICH. Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility (S5(R2)). Current Step 4 version Parent Guideline dated 24 June 1993 (Addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005). Disponível em https://database.ich.org/sites/default/files/S5_R2_Guideline.pdf. Acessado em 06 de julho de 2020.

ICH. Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals (S11). Final version Adopted on 14 April 2020. Disponível em https://database.ich.org/sites/default/files/S11_Step4_FinalGuideline_2020_0310.pdf. Acessado em 06 de julho de 2020.

ICH. General considerations for clinical studies (E8 (R1)). Draft version Endorsed on 8 May 2019 Currently under public consultation. Disponível em https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_EWG_Draft_Guideline.pdf. Acessado em 06 de julho de 2020.

ICH. Statistical principles for clinical trials (E9). Current Step 4 version dated 5 February 1998. Disponível em https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf. Acessado em 06 de julho de 2020.

ICH. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2). Current Step 4 version dated 11 June 2009. Disponível em https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf. Acessado em 06 de julho de 2020.

EMA. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products EMA/CHMP/158268/2017. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). 23 March 2017. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf. Acessado em 03 de julho de 2020.

EMA. Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2** Committee for Human Medicinal Products (CHMP). 21 June 2012. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf. Acessado em 03 de julho de 2020.

FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2014. Disponível em <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf>. Acessado em 03 de julho de 2020.

OMS. International Programme on Chemical Safety & Organisation for Economic Co-operation and Development. (2004). IPCS risk assessment terminology. World Health Organization. Disponível em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42908/9241562676.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em 03 de julho de 2020.

FDA. 21 CFR Parts 71, 170, 171, 180, 201, 310, 312, 314, 330, 430, 431, 433, 510, 511, 514, 570, 571, 601, 812, 1003, and 1010 New Drug and Antibiotic Regulations [Docket No. 82N-0293] 50 FR 7452. Disponível em <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/new-drug-and-antibiotic-regulations>. Acessado em 03 de julho de 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br