

**ANVISA**





# **Webinar com a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia discute a comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamentos sintéticos novos e inovadores – Guias nº 59, 60 e 61/2023.**

**Realização:**

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI  
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIP**

**Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia - GESEF  
Gerência Geral de Medicamentos - GGMED**

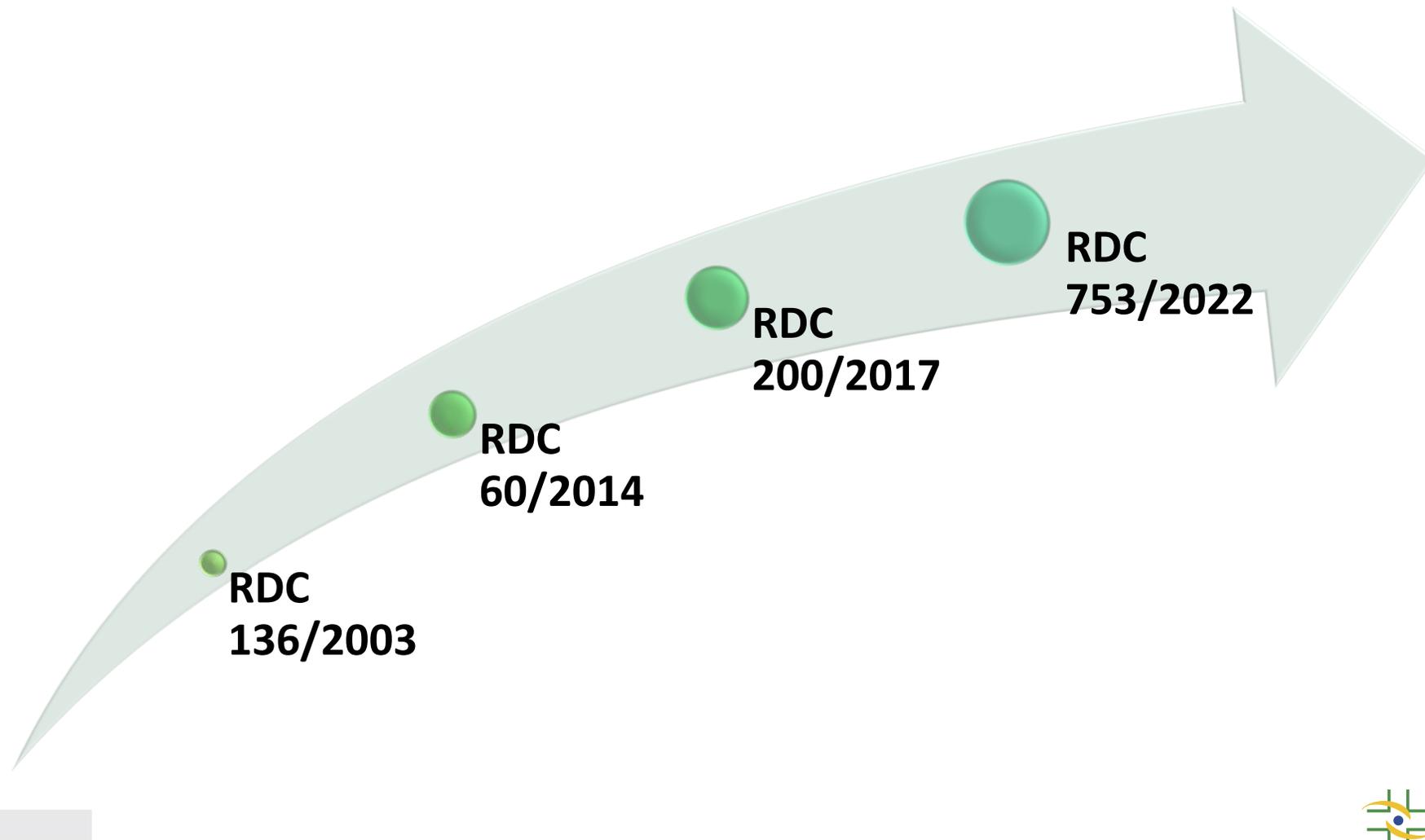
# Objetivos

Discutir os requisitos da RDC 753/2022 para a comprovação de segurança e eficácia para registro de medicamentos sintéticos novos e inovadores;

Apresentar os pontos principais dos Guias nº 59, 60 e 61/2023.

# Regulamentação de registro de medicamentos sintéticos novos e inovadores

# Histórico da regulamentação



# RDC 753/2022

Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos **sintéticos e semissintéticos**, classificados como **novos, inovadores, genéricos e similares**.

se aplica às solicitações de registro de medicamentos classificados como **novos, inovadores, genéricos e similares**, com exceção dos regidos por legislação específica vigente.

# Definições

## RDC 200/2017

**Medicamento novo**  
medicamento com IFA novo no país

## RDC 753/2022

**Medicamento novo**  
medicamento que contenha nova molécula e observe as disposições da Lei nº 9.279/1996

**Nova molécula:** novo IFA ou IFA análogo considerado uma nova entidade química no país;

**IFA análogo:** IFA com classe estrutural básica comum a outro IFA em que um ou mais átomos ou grupos funcionais tenham sido substituídos, incluindo bases livres, sais, ésteres, éteres, isômeros, complexos e demais derivados;

# Definições



# RDC 753/2022

## Medidas antecedentes ao registro

- Os ensaios clínicos para fins de registro devem ser planejados, conduzidos e monitorados conforme as BPC;
- Os ensaios clínicos conduzidos, todo ou em parte, no Brasil para fins de registro devem atender ao disposto na RDC 09/2015;
- Para medicamentos novos e inovadores, o assunto de petição a ser protocolado está previsto na IN 184/2022.

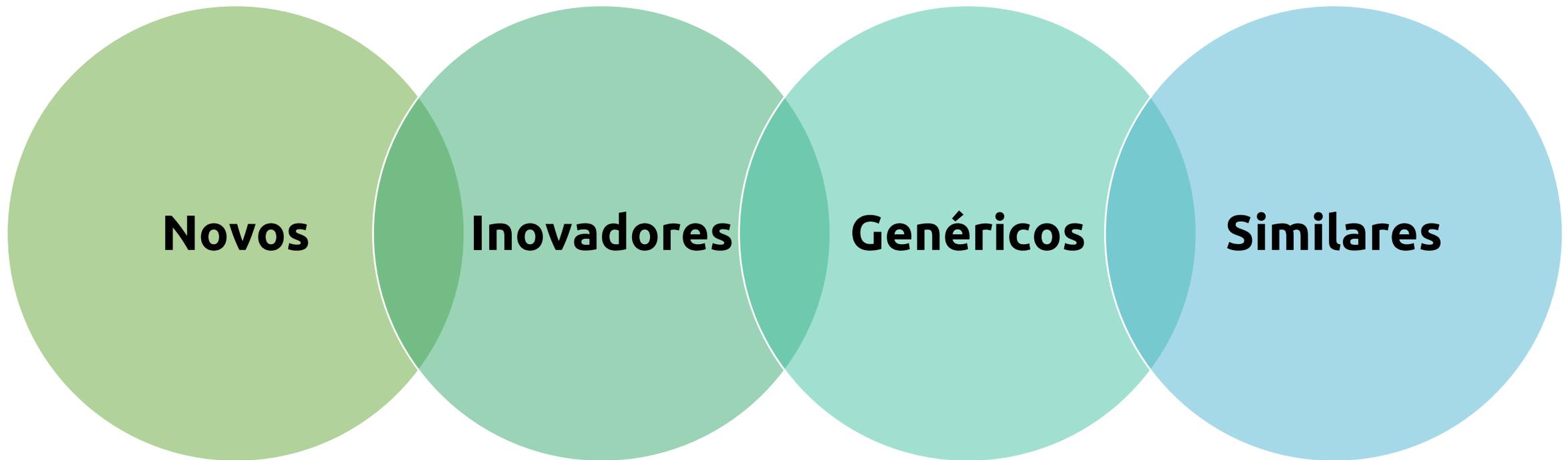
# RDC 753/2022

## Documentação administrativa

- O registro de medicamento deve ser individualizado por forma farmacêutica;
- Pode ser aceito pedido de registro de medicamento novo ou inovador com diferentes FF em uma mesma apresentação comercial mediante racional clínico cientificamente embasado.

# RDC 753/2022

## Documentação técnica de qualidade





# **Documentação técnica de segurança e eficácia para novos e inovadores**



# RDC 753/2022

## Documentação técnica de segurança e eficácia

I - evidências 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;

III - contextualização da condição clínica;

IV - avaliação da relação benefício-risco, e

V - PGR, de acordo com a RDC 406/2020.

# RDC 753/2022

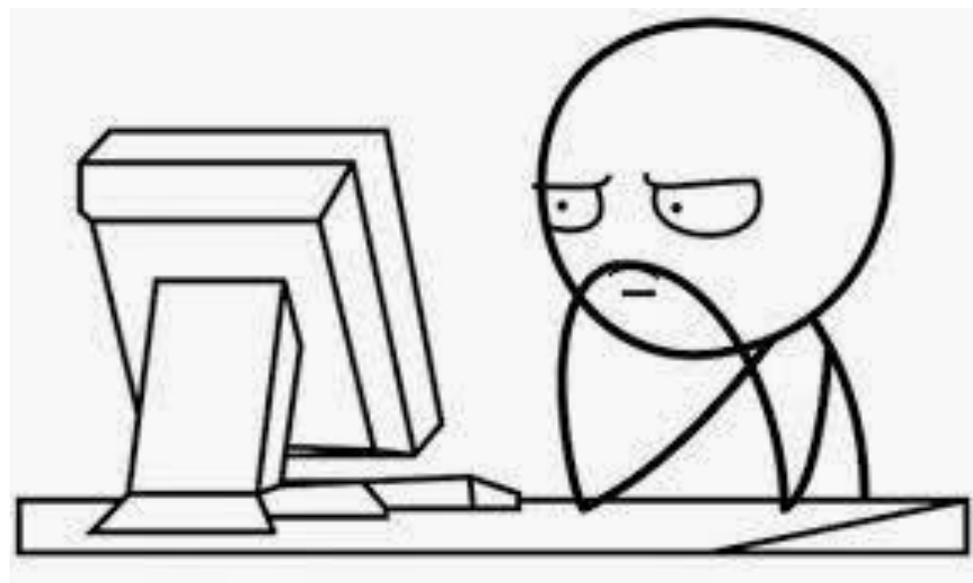
## Documentação técnica de segurança e eficácia

Para o registro associações devem ser apresentadas ainda:

- I - evidência da relevância clínica da função de cada um dos IFAs;
- II - informações acerca das interações PK e PD entre os IFAs da associação; e
- III - justificativa técnica com o racional clínico e farmacológico da associação que demonstre:
  - a) aumento na segurança ou eficácia, devido à atividade farmacológica aditiva ou sinérgica ou por redução de resistência;
  - b) minimização do potencial de abuso;
  - c) melhora da biodisponibilidade do IFA principal; ou
  - d) simplificação do regime terapêutico.

Pode ser aceito registro em kit, desde que demonstrado claro benefício terapêutico e for farmacotecnicamente justificada a impossibilidade de se registrar uma ADF em qualquer forma farmacêutica.

# Afinal, o que se espera quando se fala Racional clínico de desenvolvimento?



Afinal, o que se espera quando se fala  
Racionalização de custos e investimento?



# Afinal, o que se espera quando se fala Racional clínico de desenvolvimento?



## MÓDULO 2: RESUMOS DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM

### 2.5 VISÃO GERAL CLÍNICA

2.5.1 Racional Clínico de Desenvolvimento do Medicamento

2.5.2 Visão Geral Biofarmacêutica

2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica

2.5.4 Visão Geral de Eficácia

2.5.5 Visão Geral de Segurança

2.5.6 Conclusões de Benefício e de Risco

2.5.7 Referências da Literatura

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



GUIA PARA ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO  
TÉCNICO COMUM (CTD) PARA O REGISTRO E PÓS-  
REGISTRO DE MEDICAMENTOS

VIGENTE A PARTIR DE 14/08/2019

Início do período de contribuições: 19/09/2019  
Fim do período de contribuições: 14/02/2020

# Afinal, o que se espera quando se fala Racional clínico de desenvolvimento?



## 2.5.1 Racional Clínico de Desenvolvimento do Medicamento

A discussão sobre o racional de desenvolvimento deve:

- Identificar a classe farmacológica do medicamento;
- Descrever a indicação pretendida;
- Incluir uma breve visão geral das principais terapias atualmente utilizadas na população alvo;
- Resumir brevemente os antecedentes científicos que apoiaram a investigação do medicamento para as indicações que foram pesquisadas;
- Descrever o programa de desenvolvimento clínico, incluindo estudos clínicos em andamento e planejados.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



GUIA PARA ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO  
TÉCNICO COMUM (CTD) PARA O REGISTRO E PÓS-  
REGISTRO DE MEDICAMENTOS

VIGENTE A PARTIR DE 14/08/2019

Início do período de contribuições: 19/09/2019  
Fim do período de contribuições: 14/02/2020

2019

# RDC 753/2022

## Das vias de desenvolvimento

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

# RDC 753/2022

## Vias de desenvolvimento clínico

**NÃO SE APLICA AO  
REGISTRO DE  
MEDICAMENTOS  
GENÉRICOS E SIMILARES**

### **Desenvolvimento completo**

se aplica ao pedido de registro em que as informações de segurança e eficácia provém de estudos conduzidos **pelo ou para o solicitante** e para os quais devem ser apresentados os **relatórios completos**.

### **Desenvolvimento abreviado**

se aplica ao pedido de registro **em que parte** das informações de segurança e eficácia provém de **estudos não conduzidos pelo ou para o solicitante**.

# RDC 753/2022

## Via de desenvolvimento completo

- O solicitante deve ter acesso aos dados brutos de TODOS os estudos apresentados;
- A Anvisa pode solicitar os dados brutos ou realizar inspeções para verificar o cumprimento das BPC na condução dos estudos apresentados;

# RDC 753/2022

## Registro de medicamentos novos

- O registro de medicamento novo deve ser submetido pela via de desenvolvimento completo.
- Pode ser aceita a via de desenvolvimento abreviado:
  - I - condição séria debilitante, demonstrada a necessidade médica não atendida;
  - II - medicamento usado em emergências em saúde pública;
  - III - medicamento para doenças raras, negligenciada, emergente ou reemergente;
  - IV - medicamento sob prescrição registrado e comercializado há mais de 10 anos em AREE;
  - V - IFA análogo, demonstrado que não existem diferenças significativas no perfil de segurança e eficácia que inviabilizem o uso dos dados já existentes ou que estas sejam justificadas e cientificamente embasadas; ou

# RDC 753/2022

## Registro de medicamentos novos

VI - medicamento com IFA de medicamento previamente registrado no país mas com registro não mais válido.

- É necessária a comprovação de experiência atual de comercialização, demonstrando o uso estabelecido do IFA no exterior sob condições similares de uso, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança.
- Inciso VI: Caso a invalidade do registro decorra de deficiências de segurança e eficácia, estas deverão ser tecnicamente sanadas.

# RDC 753/2022

## Via de desenvolvimento abreviado

- Apresentar racional científico para justificar a opção por esta via em substituição ao desenvolvimento completo;
- Estudos conduzidos pelo solicitante do registro ou a seu pedido, apresentar relatórios completos e o solicitante deve ter acesso aos dados brutos;
- A Anvisa pode solicitar os dados brutos ou realizar inspeções para verificar o cumprimento das BPC na condução dos estudos apresentados.

# RDC 753/2022

## 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; ou
  - V - dados técnicos.



# RDC 753/2022

## Literatura científica

meta-análises, revisões sistemáticas ou artigos científicos publicados em revista indexada contendo informações quanto a segurança e eficácia do medicamento ou do IFA;

## Dados técnicos

protocolos, guias, monografias, autorizações, votos, cartas, certificados, declarações, relatórios, laudos ou pareceres técnicos emitidos por entes nacionais ou internacionais contendo informações quanto a segurança e eficácia do medicamento ou do IFA, incluindo evidências de vida real;

## Estudos 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;

# RDC 753/2022

## Via de desenvolvimento abreviado

**Estudos NÃO  
conduzidos com o  
produto proposto**

Apresentar estudos ponte que permitam a extrapolação dos dados;

# RDC 753/2022

## Via de desenvolvimento abreviado

- A aceitabilidade de submissões baseadas em literatura científica e dados técnicos será avaliada conforme as características de cada submissão, considerando a necessidade de condução de estudos clínicos confirmatórios, a classe terapêutica e o risco sanitário do medicamento proposto para registro.
- O medicamento comparador a ser utilizado nos estudos ponte deve possuir eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto à autoridade sanitária competente, podendo ser o medicamento de referência nacional ou **outro acordado com a Anvisa**.

**NÃO SE APLICA AO REGISTRO  
DE MEDICAMENTOS  
GENÉRICOS E SIMILARES**

# RDC 753/2022

## Via de desenvolvimento abreviado

- BDR e testes de bioisenção apresentados como prova principal de segurança e eficácia ou como estudos ponte devem atender à RDC 742/2022 e à RDC 749/2022;
- Diferenças intencionais na PK: apresentar racional científico e dados complementares para a comprovação da segurança e da eficácia;
- Estudos de interação farmacocinética para registro de associações devem atender os requerimentos previstos em legislação específica vigente.



**IN 184/2022**

**Protocolo administrativo das solicitações  
de registro de novos e inovadores**

# IN 184/2022

## Medicamento novo

**Registro de medicamento novo (novo IFA)**

**Registro de medicamento novo (novo IFA análogo)**

**IFA análogo:** IFA com classe estrutural básica comum a outro IFA em que um ou mais átomos ou grupos funcionais tenham sido substituídos, incluindo bases livres, sais, ésteres, éteres, isômeros, complexos e demais derivados;

# IN 184/2022

## Medicamento inovador

**Nova  
associação**

**Monodroga**

**Nova via de  
administração**

**Nova  
concentração**

**Nova forma  
farmacêutica**

**Novo  
acondicionamento**

**Nova indicação  
terapêutica**

**Inovação  
diversa**

# IN 184/2022

- Os códigos de assunto de medicamentos inovadores não são indicativos da extensão da inovação ou de ganho de benefício clínico de um medicamento.
- Nos casos de inovações múltiplas, deve ser protocolado apenas um código de assunto, mais específico às inovações do medicamento proposto.

Os códigos de assunto da RDC 753/2022 estão sendo criados pela GEGAR, assim que disponibilizados serão divulgados.



## **Guia 59/2023**

# **Guia para submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento completo**

# Via de desenvolvimento completo

“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.”



# Escopo

- Traz o entendimento das áreas quanto aos documentos e às informações de segurança e de eficácia necessárias para subsidiar o registro de medicamentos enquadrados como novos e inovadores pela via de desenvolvimento completo;
- O guia **NÃO** se aplica a medicamentos **genéricos, similares, biológicos e biotecnológicos, fitoterápicos, homeopáticos, específicos** ou produtos de outras categorias que não as regulamentadas pela RDC 753/2022.

# Objetivos

- Descrever as informações de segurança e de eficácia necessárias para subsidiar o registro de um medicamento novo ou inovador pela via de desenvolvimento completo;
- O guia **NÃO** traz orientações para condução dos estudos;
- Para orientação sobre a condução dos estudos, consultar guias específicos publicados pela Anvisa, pelo ICH ou AREE.

# Via de desenvolvimento completo

- As submissões devem conter **relatórios completos** de TODOS os estudos realizados;
- Os estudos devem permitir a adequada **caracterização não clínica farmacológica e toxicológica e a caracterização clínica biofarmacêutica, farmacológica, de segurança e eficácia** do medicamento;
- Caso alguma informação apresentada seja proveniente de estudos conduzidos com outro medicamento ou outro IFA, ou o solicitante do registro não possua acesso aos dados brutos dos estudos apresentados, o desenvolvimento deve ser considerado abreviado.

# Via de desenvolvimento completo

- Medicamento novo ou de associação que contenha uma nova molécula no país **deve** ser submetida pela via de desenvolvimento completo;
- IFA análogo ao IFA de medicamento já registrado no país, por se tratar de um IFA distinto, deve ser submetido pela via de desenvolvimento completo;
- Aceitabilidade da via abreviada: exceções previstas no art. 26 RDC 753/2022.

# Via de desenvolvimento completo

## Aceitabilidade da via abreviada – IFA análogo

- O desenvolvimento completo pode ser dispensado quando demonstrado que as informações existentes possam ser utilizadas no desenvolvimento do medicamento proposto;
- Devem ser fornecidas informações robustas e cientificamente embasadas que as informações disponíveis do IFA do medicamento já registrado podem ser utilizadas.
- Caso haja diferenças significativas no perfil de segurança e eficácia, apresentar os estudos necessários para avaliar o impacto dessas diferenças.
- Os estudos necessários podem ser discutidos com a Anvisa.

# Estudos não clínicos

- Devem ser apresentados os relatórios dos estudos não clínicos conduzidos para a caracterização farmacológica e toxicológica;
- Espera-se que a documentação seja apresentada em formato CTD (Guia 24/2019);
- A condução dos estudos deve seguir os guias específicos:

**Anvisa**

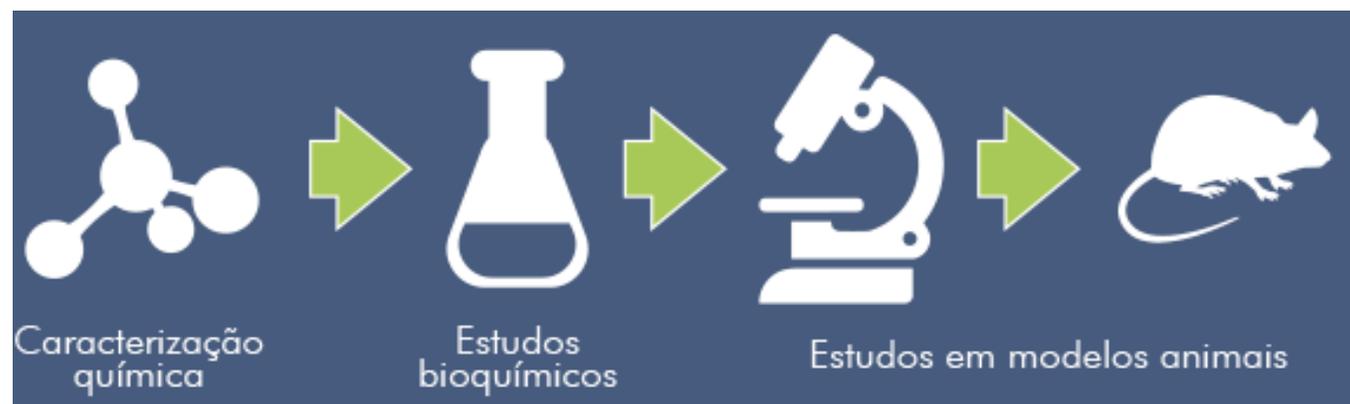
**Concea**

**ICH**

**AREE**

# Estudos não clínicos

- O desenvolvimento não clínico deve ser avaliado de acordo com o uso clínico a ser proposto, 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 devem ser cientificamente embasadas e descritas como parte do racional de desenvolvimento do medicamento.



# Estudos não clínicos

Caracterização não clínica  
farmacológica



# Estudos clínicos

- Devem ser apresentados os estudos clínicos conduzidos para a caracterização:

**Biofarmacêutica**

**Farmacológica**

**Segurança**

**Eficácia**

- Espera-se que a documentação seja apresentada em formato CTD (Guia 24/2019);

# Estudos clínicos

## Caracterização biofarmacêutica

- Avaliar questões importantes relacionadas à biodisponibilidade que possam afetar a eficácia ou a segurança das formulações a serem comercializadas;
- Espera-se que sejam apresentadas informações sobre:
  - Desenvolvimento da formulação;
  - Diferenças entre a formulação utilizada no desenvolvimento clínico e a proposta para registro;
  - Biodisponibilidade absoluta e relativa;
  - Estudos de BE/BDR;
  - CIVIV;
  - Influência dos alimentos.

# Estudos clínicos

## Caracterização clínica farmacológica

- Avaliação conjunta dos dados PK, PD e dados in vitro;
- Espera-se que sejam apresentadas informações sobre:
  - Caracterização PK (ADME);
  - Caracterização PD (mecanismo de ação, ligação a receptores, relação PK/PD);
  - Estudos especiais (p.ex. imunogenicidade, microbiologia clínica).

# Estudos clínicos

## Caracterização clínica de eficácia

- 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 na **população a que se destina**.

Condição  
clínica

Populações  
especiais

Fatores étnicos

Desenho do  
estudo

Métodos  
estatísticos

Análise de  
subgrupos

Relevância  
clínica do  
efeito

Eficácia em  
longo prazo

# Estudos clínicos

## Caracterização clínica de eficácia

- As conclusões sobre a caracterização clínica de eficácia devem ser suportadas pelos dados dos estudos **clínicos confirmatórios**;
- **Condição séria debilitante, demonstrada a necessidade médica não atendida**, as conclusões sobre a eficácia 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.

# Estudos clínicos

## Caracterização clínica de segurança

- Apresentar os dados clínicos de segurança do medicamento, observando como os resultados caracterizam o perfil de segurança do medicamento para a **população a que se destina e justificam as recomendações de uso propostas.**

# Estudos clínicos

## Caracterização clínica de segurança

**Reações  
adversas**

**Monitoramento  
de EA específicos**

**Correlação entre  
os achados não  
clínicos**

**Informações de  
qualidade**

**Limitações dos  
dados em  
populações  
específicas**

**EA comuns e EA  
graves**

**EA vs. exposição**

**Segurança em  
longo prazo**

**Segurança na  
população  
pediátrica**

**Gravidez e  
lactação**

**Abuso,  
dependência,  
uso off label**

**Experiência pós  
comercialização**

# Contextualização da condição clínica

- Apresentar 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 em relação às terapias atualmente disponíveis;
- A discussão deve ser centrada nos aspectos da condição clínica que seriam cobertos pela indicação proposta para o medicamento;
- Indicações múltiplas: deve ser apresentado o contexto terapêutico para cada uma das doenças ou condições clínicas pleiteadas;

Fatores de risco e de proteção

Fisiopatologia

Epidemiologia

Implicações sociais e de saúde pública

Prática clínica

Terapias disponíveis

Intervenções não farmacológicas

**Foco no contexto nacional**

# Avaliação de benefício-risco

- Identificar brevemente os benefícios e riscos chaves e apresentar uma análise crítica de benefício-risco sucinta, integrada e claramente explicada para nas indicações terapêuticas pleiteadas;
- A perspectiva do paciente, se disponível, deve ser considerada na identificação de benefícios, riscos e na análise de benefício-risco;

A conclusão da análise de benefício-risco é uma ponderação entre os **benefícios chaves**, os **riscos chaves** e as **incertezas relacionadas**, com base nos **dados apresentados**.

# Apresentação dos dados brutos

- Podem ser solicitados quando:
  - seja necessário revisar alguma informação;
  - haja dúvidas quanto aos relatórios dos estudos apresentados; ou
  - julgue-se necessário o recálculo dos resultados apresentados.
- Dados brutos vs. documento fonte
- No contexto de ensaios clínicos e não clínicos, dados brutos incluem:
  - 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.

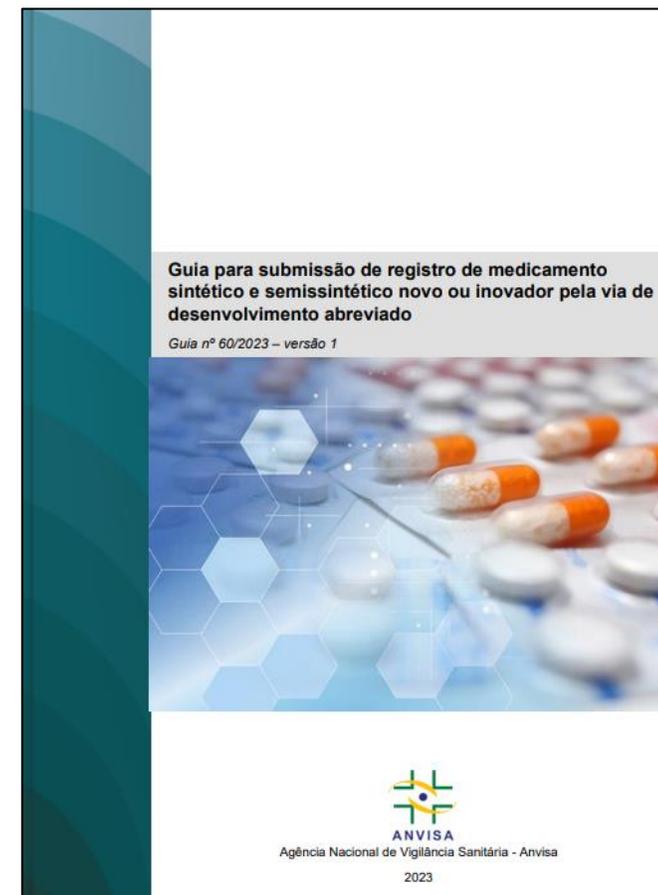


# **Guia 60/2023**

# **Guia para submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento abreviado**

# Via de desenvolvimento abreviado

*“Para fins deste guia, entende-se por desenvolvimento abreviado a submissão de registro composta pela apresentação de informações já disponíveis em substituição à condução de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia do medicamento novo ou inovador que está sendo proposto para registro.”*



# Escopo

- Traz o entendimento das áreas quanto aos documentos e às informações de segurança e de eficácia necessárias para subsidiar o registro de medicamentos enquadrados nas categorias de medicamentos novos e inovadores pela via de desenvolvimento abreviado;
- O guia **NÃO** se aplica a medicamentos **genéricos, similares, biológicos e biotecnológicos, fitoterápicos, homeopáticos, específicos** ou produtos de outras categorias que não as regulamentadas pela RDC 753/2022.

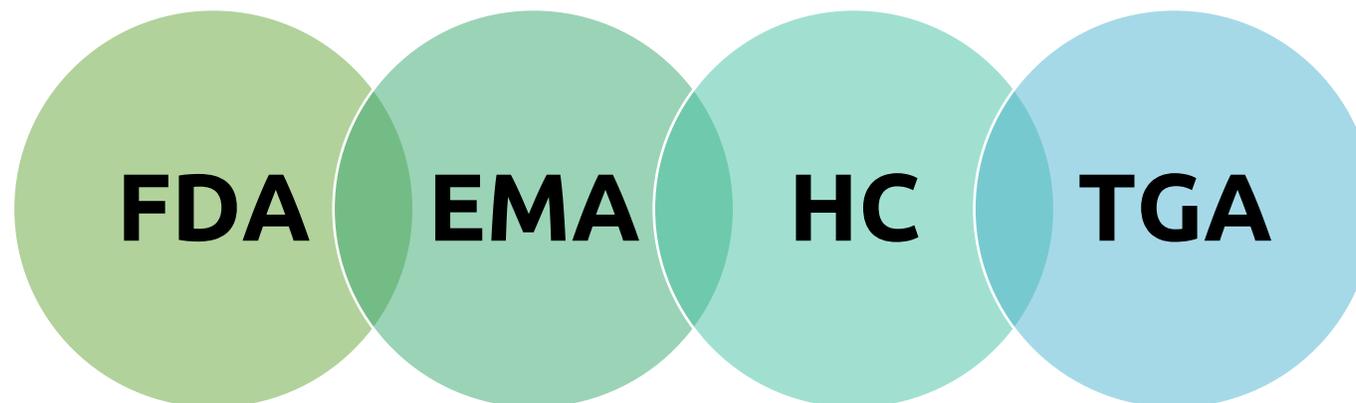
# Objetivos

- 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 abreviado;
- O guia **NÃO** traz orientações para condução dos estudos necessários para a obtenção dessas informações;

A despeito de a via de desenvolvimento abreviado ser baseada no conhecimento prévio de parte (ou do todo) das informações necessárias para subsidiar o registro de um medicamento, que permitirá em certos casos a substituição da condução de alguns estudos, **o dossiê do registro deve conter todas as informações não clínicas e clínicas necessárias para a avaliação do benefício-risco do medicamento.**

# Via de desenvolvimento abreviado

- Foi idealizada com o intuito de flexibilizar a **FONTE** das informações a serem apresentadas para a comprovação da segurança e da eficácia;
- O conceito do desenvolvimento abreviado já vem sendo aplicado na Anvisa desde a RDC 136/2003;
- Modelos semelhantes são adotados por outras autoridades.



# Via de desenvolvimento abreviado

- Os **requerimentos técnicos necessários** para subsidiar o registro, **independentemente da via** de desenvolvimento utilizada, **são essencialmente os mesmos**, visto que a avaliação benefício-risco deve ser baseada numa análise global das evidências disponíveis sobre o medicamento;
- O que difere as duas vias de desenvolvimento é a **FONTE** que pode ser utilizada para obtenção da informação apresentada.

Devem ser apresentadas TODAS as informações requeridas no art. 20 da RDC 753/2023

# Dos estudos necessários

- A geração de novos dados de segurança e eficácia dependerá da **avaliação das lacunas** do conhecimento existente e **do impacto das alterações** frente aos dados disponíveis;
- Durante a avaliação do projeto de desenvolvimento, avaliar as informações disponíveis frente aos requerimentos técnicos previstos na regulamentação, verificar se estas informações são extrapoláveis e definir quais estudos adicionais devem ser conduzidos;
- É recomendável que propostas baseadas na via de desenvolvimento abreviado sejam discutidas previamente com a agência;
- Poder ser utilizado qualquer um dos canais de comunicação oficiais (SAT, Parlatório, protocolos de pré-submissão).

# Da fonte das informações

- Na via de desenvolvimento abreviado, as informações de segurança e da eficácia podem ser provenientes de:
  1. estudos conduzidos com o medicamento proposto;
  2. estudos conduzidos com o IFA;
  3. estudos conduzidos com outro medicamento com o mesmo IFA;
  4. estudos conduzidos com outros sais, isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados do IFA;
  5. literatura científica; ou
  6. dados técnicos.
- Informações apresentadas provenientes de estudos não conduzidos com o medicamento proposto, é necessária a apresentação de estudos ponte para que as evidências possam ser extrapoladas.

# Estudos ponte

- Aquele conduzido com a finalidade de **estabelecer a correlação** entre medicamentos ou populações **a fim de permitir a extrapolação** de dados;
- Diferentes tipos de estudos podem ser utilizados como estudos ponte, e a definição de qual estudo será necessário dependerá de qual tipo de informação está sendo extrapolada;
- Extrapolação de estudos clínicos internacionais: discutir fatores étnicos e avaliar os estudos necessários;
- Extrapolação de dados de literatura científica ou de dados técnicos: deve ser demonstrado que o medicamento proposto terá o mesmo desempenho *in vivo* que o medicamento gerador das evidências.

# Escolha do comparador

**NÃO SE APLICA AO REGISTRO  
DE MEDICAMENTOS  
GENÉRICOS E SIMILARES**

- Medicamento de referência nacional;
- Outro medicamento disponível no mercado nacional;
- Comparador internacional: casos excepcionais, quando exista uma inviabilidade técnica para a utilização de um medicamento comparador nacional:
  - I - existir acordo ou convênio celebrado com Anvisa, e houver similaridade de medidas sanitárias entre a autoridade reguladora e Anvisa, reconhecida como AREE; e
  - II - o registro do medicamento comparador estiver vigente há pelo menos 10 anos na autoridade reguladora e o medicamento estiver sendo comercializado.
- Dados de literatura: gerador da evidência;
- Caso o comparador não seja o referência nacional, é recomendada a discussão prévia sobre a aceitabilidade.

# Experiência atual de comercialização

- Demonstrar uso estabelecido no exterior por no mínimo **10 anos**, sob as **mesmas condições de uso** pleiteadas no registro, com eficácia reconhecida e nível aceitável de segurança;
- Objetivo: demonstrar que, após o amplo uso nas condições que se pretende registrar, não foram identificadas questões relevantes de segurança que comprometam o registro;
- Caso exista algum alerta de segurança, avaliar o impacto do risco identificado na avaliação de benefício-risco, medidas de mitigação de risco, e se é necessária a condução de novos estudos para avaliar especificamente o risco identificado.

# Experiência atual de comercialização

- Podem ser apresentados dados ou informações pós-comercialização sobre o medicamento proposto ou fármaco em relação ao seu uso e efeitos terapêuticos;
- Espera-se que sejam apresentadas, entre outras:
  - evidência da extensão da exposição da população;
  - informações sobre o perfil de segurança;
  - alertas ou avaliações de segurança de autoridades reguladoras;
  - discussão sobre eventuais diferenças da população exposta frente à população brasileira.
- As informações de pós-comercialização podem ser provenientes de relatórios de farmacovigilância, PSUR e PBRER.

# Elaboração do texto de bula

- Citar a fonte de onde cada informação foi extraída;
- No texto final, as referências devem ser descritas apenas na seção “Resultados de eficácia”;
- Desenvolvimentos baseados na comparabilidade, as informações do texto de devem seguir as informações da bula do comparador do qual as evidências estão sendo extrapoladas;
- Caso sejam alteradas as condições de uso, devem ser apresentadas evidências que as novas condições de uso propostas;
- Incluir as informações de segurança mais atualizadas;
- Seguir a RDC 47/2009.

# Elaboração do texto de bula

Texto de bula com referências ao final da seção:

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Medicamentex é um AINE que demonstrou eficácia pela inibição da síntese de prostaglandinas. Em humanos, reduz a dor inflamatória e a febre<sup>1</sup>. A sua ação se inicia em cerca de 30 minutos após a administração e o tempo de duração da ação analgésica é de 10 a 12 horas e de sua ação antitérmica, de 8 a 10 horas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Descrição da referência

<sup>2</sup> Descrição da referência

Ou no formato de comentários:

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Medicamentex é um AINE que demonstrou eficácia pela inibição da síntese de prostaglandinas. Em humanos, reduz a dor inflamatória e a febre. A sua ação se inicia em cerca de 30 minutos após a administração e o tempo de duração da ação analgésica é de 10 a 12 horas e de sua ação antitérmica, de 8 a 10 horas.



Descrição da referência



Descrição da referência

Texto de bula final:

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Medicamentex é um AINE que demonstrou eficácia pela inibição da síntese de prostaglandinas. Em humanos, reduz a dor inflamatória e a febre. A sua ação se inicia em cerca de 30 minutos após a administração e o tempo de duração da ação analgésica é de 10 a 12 horas e de sua ação antitérmica, de 8 a 10 horas.



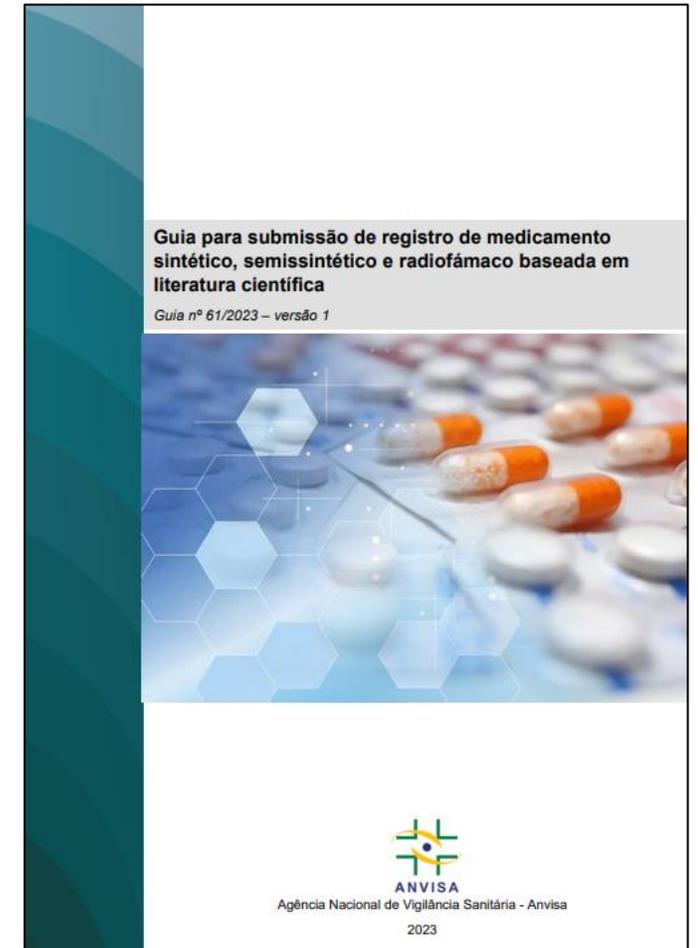
# **Guia 61/2023**

# **Guia para submissão de registro de medicamento sintético, semissintético e radiofármaco baseada em literatura científica**



# Submissão baseada em literatura científica

*“Para fins deste guia, entende-se por **submissão baseada em literatura científica** aquela em que **os dados não clínicos e clínicos** apresentados como **evidência principal** para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia do medicamento proposto para registro **sejam provenientes de publicações científicas** e não de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante do registro.”*



# Escopo

- Traz o entendimento das áreas quanto à **apresentação de dados de literatura científica** para subsidiar o registro e alterações pós-registro de medicamentos sintéticos, semissintéticos e radiofármacos **para os quais haja previsão regulatória;**
- O guia **NÃO** se aplica a medicamentos biológicos e biotecnológicos, fitoterápicos, homeopáticos, específicos ou registro de medicamentos sintéticos, semissintéticos ou radiofármacos **para os quais a regulamentação vigente requeira a apresentação de relatórios de estudos clínicos e não clínicos.**

# Submissão baseada em literatura científica

- Submissão de registro baseada em dados de literatura científica deve cumprir **TODOS** os requerimentos técnicos para a comprovação de segurança e eficácia previstos na regulamentação vigente;
- Deve conter todas as informações não clínicas e clínicas necessárias para a avaliação da relação benefício-risco;
- Não são adequadas generalizações baseadas na classe farmacológica.

Devem ser apresentadas **TODAS** as informações requeridas no art. 20 da RDC 753/2023

# Aceitabilidade de submissões baseadas em literatura

- Avaliar a necessidade de condução de novos estudos, considerando:
  - a condição clínica à qual o medicamento se destina;
  - a população à qual o medicamento se destina;
  - fatores étnicos que limitem a extrapolação dos dados dos estudos já conduzidos;
  - características regionais e geográficas que impeçam a condução de novos estudos confirmatórios;
  - questões éticas que impeçam a condução de novos estudos confirmatórios

# Aceitabilidade de submissões baseadas em literatura

- Avaliar a classe terapêutica (riscos específicos da classe farmacológica, evidências de resistência, existência de alertas de segurança);
- Avaliar o risco sanitário (potencial de abuso e dependência, potenciais usos *off label*, eventuais deficiências na caracterização toxicológica e de segurança clínica);
- Relevância clínica do medicamento.

# Aceitabilidade de dados técnicos

- Avaliar se os documentos descrevem as informações necessárias que subsidiem a análise crítica da relação benefício-risco;
- Os documentos apresentados devem descrever as evidências de segurança e eficácia que subsidiaram a decisão ou a recomendação do documento;
- A manifestação isolada sem a fundamentação técnico-científica não será considerada como evidência;
- Também deve ser acompanhada de estudos ponte e de comprovação da experiência atual de comercialização;
- Submissões de evidências de mundo real devem seguir as orientações de guias específicos sobre o assunto.

# Elaboração da documentação

- Espera-se que seja conduzida uma **revisão sistemática**;
- Pode ser apresentada **com ou sem** a realização de metanálise;
- A RS deve identificar, selecionar, sintetizar e interpretar criticamente **todas as evidências relevantes**, por meio de uma **metodologia rigorosa, confiável e reprodutível**;
- Devem ser selecionadas e apresentadas as **evidências de maior qualidade**, considerando a **indicação clínica, a forma farmacêutica, a via de administração e a população alvo** que serão pleiteadas.

# Metodologia de busca e seleção dos artigos

- A descrição da metodologia de busca deve apresentar:

Bases de dados

Termos de busca

Critérios de  
inclusão e exclusão

Data da pesquisa

- Recomendada a elaboração da pergunta de pesquisa estruturada

**P**

População

**I**

Intervenção

**C**

Controle

**O**

Outcome/  
desfecho

**T**

Tempo

# Metodologia de busca e seleção dos artigos

- A busca deve ser realizada pelo menos nas bases Cochrane Library, PubMed® e Embase;
- A estratégia de busca com a descrição dos termos e a combinação com operadores booleanos (*AND*, *OR*, *NOT*) deve ser descrita de modo a permitir a reprodução da pesquisa;
- Os critérios de inclusão e exclusão de artigos devem ser claramente descritos, assim como o número de estudos encontrados, selecionados, excluídos em cada fase da busca;
- Tabela com a descrição dos artigos selecionados.

# Avaliação da qualidade da evidência

- Sistemas de classificação: recomendado o uso do sistema GRADE;
- Não serão aceitas submissões baseadas somente em publicações de baixo e muito baixo nível de evidência, relatos de caso, artigos e textos publicados em revistas não indexadas, em livros científicos ou informações obtidas a partir de sítios eletrônicos diversos;
- Avaliação do risco de viés;
- Ferramentas de avaliação de risco de viés.

Nível de evidência	Definição	Implicações
<b>Alto</b>	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
<b>Moderado</b>	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
<b>Baixo</b>	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
<b>Muito Baixo</b>	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

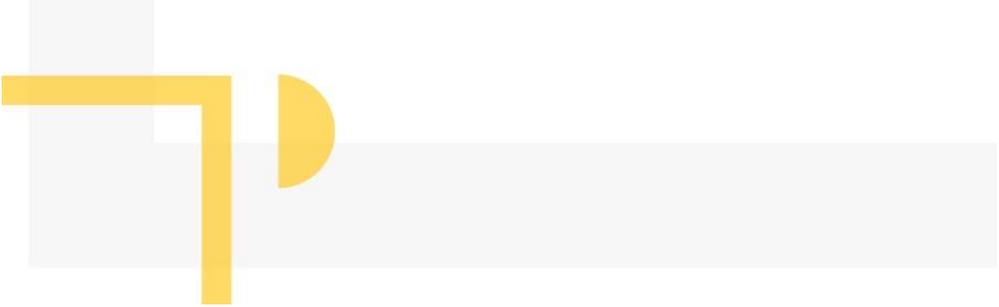
# Apresentação e avaliação crítica das evidências

- Espera-se que sejam apresentados a visão geral não clínica, o resumo não clínico, a visão geral clínica e o resumo clínico, no formato CTD, conforme o Guia 24/2019;
- Todos os artigos utilizados na revisão conduzida, assim como os suplementos das publicações, devem ser apresentados na íntegra;
- O solicitante deve se ater a apresentar evidências para o que está sendo pleiteado.



# Considerações Finais

- Independente da via utilizada, deve ser apresentada todas as informações requeridas no art. 20 da RDC 753/2022;
- Recomendada a apresentação no formato CTD;
- A apresentação de informações deve ser inequívoca e transparente;
- Cópias integrais das referências da literatura que embasaram as informações mais relevantes do dossiê de registro;
- Desenvolvimentos alternativos ou não usuais devem ser cientificamente justificados e validados;
- A condução de estudos clínicos continua sendo a regra. Submissões baseadas em literatura científica, exceção;
- As evidências da literatura devem subsidiar as condições de uso pleiteadas.



# Obrigada!

#### Sítio eletrônico

[gov.br/anvisa](http://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

<http://antigo.anvisa.gov.br/fale-conosco>

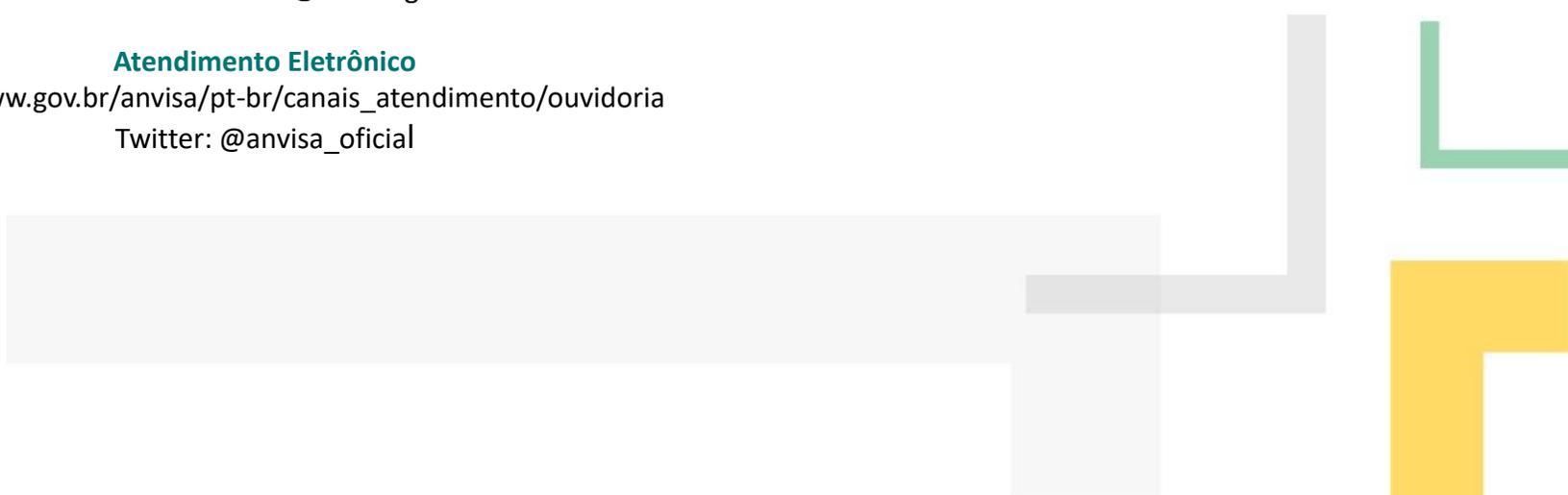
#### Correio Eletrônico

[medicamento.novo@anvisa.gov.br](mailto:medicamento.novo@anvisa.gov.br)

#### Atendimento Eletrônico

[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais\\_atendimento/ouvidoria](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais_atendimento/ouvidoria)

Twitter: @anvisa\_oficial





**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária