

## **VOTO Nº 246/2023/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.920092/2023-91

Analisa proposta de Abertura de processo regulatório e proposta de Consulta Pública de Instrução Normativa que dispõe sobre os requisitos sanitários referentes aos estudos não clínicos de segurança para a regularização de medicamentos industrializados de uso humano.

Área responsável: GGMed; GGBIO; COPEC

Agenda Regulatória 2021-2023: Tema 8.33. Implementação do Guia ICH M7 (R2) para avaliação e controle de impurezas mutagênicas em fármacos e medicamentos sintéticos a fim de limitar o risco de potencial carcinogênico. e 8.46 Requisitos sanitários para a regularização e vigilância de medicamentos industrializados de uso humano em todo o seu ciclo de vida

Diretor Supervisor: Meiruze Sousa Freitas

### **1. RELATÓRIO**

1. Estudos não clínicos de segurança são estudos prospectivos **in vivo** (não humanos) ou **in vitro** realizados em ambiente laboratorial para fins de avaliação de segurança de determinada substância. Estes estudos descrevem o perfil farmacológico e toxicológico de substâncias quando introduzidas no organismo, incluindo o medicamento *per si*, seus insumos farmacêuticos (ativos e excipientes), bem como, metabólitos e impurezas.

2. Os estudos não clínicos de segurança podem prever os perfis farmacológico e toxicológico de medicamentos, sendo fundamentais antes da primeira administração em humanos, bem como, para direcionar o adequado plano de desenvolvimento clínico.

3. Em geral, a caracterização do perfil farmacológico de uma

substância inclui estudos:

- a) farmacodinâmicos;
- c) de segurança farmacológica;
- e) farmacocinéticos; e
- g) de interação farmacocinética e farmacodinâmica;

4. Ainda, o perfil toxicológico inclui estudos de:

- a) carcinogenicidade;
- c) fototoxicidade e fotossegurança;
- e) genotoxicidade;
- g) imunotoxicidade;
- i) risco ambiental;
- k) tolerância local;
- m) toxicidade aguda e crônica;
- o) toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento; e
- q) toxicocinética.

5. Atualmente as diretrizes regulatórias para a condução dos estudos descritos nos parágrafos 3 e 4 sobrescritos estão estabelecidos pelo [Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos - Versão 2.pdf — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](#).

6. A Consulta Pública nº 1.179, de 20 de julho de 2023, que trata de requisitos sanitários para a regularização e vigilância de medicamentos industrializados de uso humano, quando trata de estudos não clínicos de segurança, prevê dispositivo remetendo para uma IN específica, vejamos:

Art. 25....

§ 3º Os estudos não clínicos de segurança devem atender ao disposto na Instrução Normativa – IN nº xx, de ss de agosto de 2023, e suas atualizações.

7. Assim sendo, trata-se de proposta de Abertura de processo regulatório e proposta de Consulta Pública de Instrução Normativa que dispõe sobre os requisitos sanitários referentes aos estudos não clínicos de segurança para a regularização de medicamentos industrializados de uso humano.

## 2. ANÁLISE

8. O Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)), é uma iniciativa que reúne autoridades regulatórias e a indústria farmacêutica para discutir aspectos científicos e técnicos do desenvolvimento e registro de produtos farmacêuticos. A Anvisa é membra do ICH deste 2018, sendo ainda integrante do comitê gestor deste fórum.

9. No ICH as diretrizes regulatórias para a condução de estudos não clínicos estão dispostas primariamente nos guias "S" (safety) e em alguns guias "M" (Multidiplinary), vejamos:

9.1. ICH M3 - Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals;

9.2. ICH M7 - Assessment and control off DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk;

9.3. ICH M12 - Drug interaction studies;

9.4. ICH S1A - Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals;

9.5. ICH S1B - Guideline on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals;

9.6. ICH S1C - Guideline on Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals;

9.7. ICH S2 - Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use;

9.8. ICH S3A - The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies;

9.9. ICH S3B - Pharmacokinetics: guidance for repeated dose tissue distribution studies;

9.10. ICH S4 - Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent) toxicity testing;

9.11. ICH S5 - Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals;

9.12. ICH S6 - Preclinical Safety Evaluation for Biotechnological-Derived Pharmaceuticals;

9.13. ICH S7A - Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals;

9.14. ICH S7B - The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) By Human Pharmaceuticals;

9.15. ICH S8 - Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals;

9.16. ICH S9 - Nonclinical evaluation for anticancer Pharmaceutical;

9.17. ICH S10 - Photosafety evaluation of pharmaceuticals;

9.18. ICH S11 - Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals;

9.19. ICH S12 - Nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products;

10. Convém registrar ainda que a Farmacopeia Brasileira, bem como as Farmacopeias Estrangeiras Reconhecidas, também estabelece padrões quanto a requisitos sanitários para a condução de estudos não clínicos.

11. Especificamente para vacinas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem estabelecido diretrizes técnicas, nos termos dos seguintes guias:

11.1. WHO - Guidelines on non clinical evaluation of vaccines

11.2. WHO - Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines

11.3. WHO - Target Product Profiles (TPPs) and Product Profile Characteristics (PPCs)

12. Os guias fornecem diretrizes necessárias para que o desenvolvimento de medicamentos novos e inovadores seja realizado de forma harmonizada e cientificamente válida. Além disso, espera-se que eles possam fornecer dados confiáveis para dar subsídios às futuras Pesquisas Clínicas, fomentando assim o processo de **inovação no campo farmacêutico**.

13. Neste ponto, cabe pontuar que o processo de regulamentação e regulação aqui tratado alinha-se

umbilicalmente à Política Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde, do Ministério da Saúde, destacadamente no âmbito do sistema do **Complexo Industrial e Inovação em Saúde**, considerando que está subsidiada sob mesmos pilares táticos e objetivos estratégicos, incluindo a redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS), o cumprimento dos princípios do SUS e a ampliação do acesso da população a produtos e serviços.

14. Calha pontuar ainda que os Guias também tem a intenção de racionalizar estudos não clínicos, evitando duplicidades e utilização desnecessária de animais sem que isso possa comprometer a obtenção e a confiabilidade de informações referentes à segurança da substância a ser testada. Registro que o uso de métodos alternativos **in vitro** em substituição a estudos **in vivo**, desde que validados e aceitos internacionalmente, são recomendados.

15. A GGMed, GGBio e COPEC, sob coordenação desta Segunda Diretoria, avaliaram a compatibilidade do guia vigente com os Guias ICH e concluiu que o mesmo deveria ser revisado. Foi destacado ainda a importância de adequação ao modelo padronizado pelas Boas Práticas Regulatórias.

16. Convém pontuar que o método de implementação dos Guias ICH "S" pela Anvisa, em que há o agrupamento de diversos guias ICH em um único instrumento nacional não se mostrou tão claro, podendo gerar questionamentos quanto à real implementação destes Guias. Assim sendo, mostrou-se salutar a adoção de guias nacionais individualizados para cada guia ICH visando favorecer o entendimento pelo setor regulado, bem como, harmonizar com as práticas adotadas pelas demais autoridades, tais como, a Agência Norte América (FDA), a Europeia (EMA), a Japonesa (PMDA), a Canadense (Health Canada), a Suíça (SwissMedic), dentre outras.

17. Conforme preconiza a Orientação de Serviço (OS) nº 96, de 12 de março de 2021, os guias são instrumentos regulatórios **não normativos**, de caráter recomendatório e não vinculante, com o propósito de expressar o entendimento da Agência sobre as melhores práticas relacionadas a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório, sendo permitida, ao agente regulado, a adoção de abordagem alternativa àquelas prescritas no Guia, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto, não

caracterizando infração sanitária o seu descumprimento.

18. Como visto, faz-se importante que previamente ao estabelecimento dos Guias, os requerimentos sanitários devem estar claramente disciplinados em instrumento regulatório de caráter normativo.

19. Nesta direção, repisamos que a Consulta Pública nº 1.179, de 20 de julho de 2023, que trata de requisitos sanitários para a regularização e vigilância de medicamentos industrializados de uso humano, prevê a elaboração de Instrução Normativa quando tratar dos estudos não clínicos.

Art. 25....

§ 3º Os estudos não clínicos de segurança devem atender ao disposto na Instrução Normativa - IN nº xx, de ss de agosto de 2023, e suas atualizações.

20. Esta IN, aqui apresentada, materializa e orienta, sem inovar, a execução da supracitada RDC, remetendo ainda para os respectivos guias técnicos específicos. Para fins de incorporação destes Guias específicos, informo que a tradução, formatação e revisão de cada Guia se dará em processo individualizado de regulamentação.

21. A Consulta Pública (CP) visa promover a participação da sociedade no processo de estruturação normativa, não obstante, considerando tratar-se de ato normativo que visa a harmonização e convergência regulatória a padrões internacionais, entendo que a Análise de Impacto Regulatório (AIR) e Análise de Resultado Regulatório (ARR) podem ser dispensados.

22. Informo ainda que a proposta de CP foi apreciada pela CPROR que se manifestou pela adequação de forma do processo regulatório, nos termos do Parecer 49 (2570865).

23. Sendo esta a minha avaliação, passo ao voto.

### 3. **VOTO**

24. Diante do exposto, **VOTO PELA APROVAÇÃO** da proposta de Abertura de processo regulatório e de proposta de Consulta Pública, **por 45 dias**, de Instrução Normativa que dispõe sobre os requisitos sanitários referentes aos estudos não clínicos de segurança para a regularização de medicamentos industrializados de uso humano, **com dispensa de AIR e ARR**.

25. Este é o Voto que encaminho à apreciação desta Diretoria Colegiada.

---



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 13/09/2023, às 10:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2565037** e o código CRC **D5B76D5D**.

---

**Referência:** Processo nº  
25351.920092/2023-91

SEI nº 2565037