

Nota Técnica nº 5/2015/COGEN/GGMED/ANVISA

Assunto	Eficácia e segurança de medicamentos específicos
----------------	--

1. De acordo com o Art. 32 da RDC 24 de 2011, o relatório técnico que acompanha o dossiê de registro de medicamentos específicos deve conter informações sobre segurança e eficácia comprovadas por:

I - relatório de segurança e eficácia pré-clínica e clínica; ou

II - dados de literatura técnico-científica que contemple essas informações; ou

III – tradicionalidade de uso.

2. Para a comprovação de segurança e eficácia de acordo com o item I, a empresa deve seguir as normas de pesquisa não clínica e clínica descritas em legislação específica. Os dados devem ser acompanhados de referências bibliográficas quando disponíveis.

2.1. Para a realização dos estudos não clínicos, deve-se seguir o disposto no “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos”. Vale ressaltar que métodos alternativos *in vitro* validados e aceitos internacionalmente podem ser apresentados em substituição a estudos *in vivo*.

2.2. Para a realização de ensaios clínicos, deve-se seguir a RDC nº 9/2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, e as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), estabelecidas por meio da Resolução nº 466/2012 e da Resolução nº 251/1997.

3. Já para a comprovação de segurança e eficácia de acordo com o item II, são aceitos livros técnico-científicos, informações disponibilizadas em bases científicas eletrônicas, artigos publicados em periódicos indexados e documentos oficiais de instituições governamentais brasileiras e internacionais. Nesses quatro casos, as referências devem ser reconhecidas pela comunidade científica nacional e internacional. Para os livros técnicos científicos, recomenda-se a utilização de handbooks, livros de farmacologia, fitoterapia, fitoquímica, farmacognosia, química medicinal e farmacêutica, formulários farmacêuticos, mementos terapêuticos, e afins. Os artigos

científicos devem estar publicados em revistas indexadas pelo sistema WEB QUALIS (<http://qualis.capes.gov.br/webqualis/principal.seam>). As bases científicas eletrônicas aceitas são aquelas indexadas no Portal Periódicos Capes (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>).

3.1. A literatura apresentada, no caso de comprovação conforme item II, deve ser referente a ensaios clínicos bem conduzidos, prospectivos, com número significativo de pacientes e preferencialmente, randomizados, controlados e duplos cegos. O(s) estudo(s) deve(m) apresentar resultados positivos estatisticamente significativos para indicação terapêutica proposta. Também são aceitas meta-análises e revisões sistemáticas. O nível de evidência científica das publicações deve ser evidência 1 ou 2¹ e qualidade entre A-B² que suportem as indicações propostas. O produto utilizado no ensaio clínico deve conter a mesma entidade química ou insumo farmacêutico ativo (IFA), na mesma forma farmacêutica, posologia e via de administração do produto que se deseja registrar. A apresentação de estudo(s) clínico(s) realizado(s) com o próprio produto é altamente recomendada, principalmente nos casos em que pode haver diferença nas características farmacocinéticas do IFA (por exemplo: polimorfos, IFA micronizado, entre outros)

3.2. Para registro de medicamentos específicos em associações de princípios ativos, devem ser apresentados estudos clínicos referentes à associação nas concentrações, formas farmacêuticas, posologia e vias de administração indicadas no registro com os mesmos requisitos descritos anteriormente ou estudos para os produtos isolados nas concentrações descritas na associação, acompanhados de justificativa técnica que explique a racionalidade da

¹ De acordo com Melnyk et al., 2005, a qualidade das evidências é classificada em sete níveis. No nível 1, as evidências são provenientes de revisão sistemática ou meta-análise de ensaios clínicos relevantes randomizados controlados ou oriundas de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível 2, evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; nível 3, evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; nível 4, evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; nível 5, evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6, evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; nível 7, evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas.

² De acordo com o National Health Service da Grã-Bretanha (adaptado): A - Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência. B - Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência. C - Relatos de casos estudos não controlados. D - Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

associação ou literatura indexada que demonstre a racionalidade e vantagens da associação dos ativos.

3.3. Não são aceitos estudos de caso, ensaios clínicos com baixa qualidade (C-D), estudos com baixo nível de evidência (3-7), artigos e textos publicados em revistas não indexadas, em livros não científicos ou informações obtidas a partir de sítios eletrônicos diversos.

3.4. Também não são aceitos estudos com partes da molécula ativa ou com moléculas assemelhadas à molécula ativa ou com moléculas da mesma classe da molécula ativa, mas que não são referentes à molécula ativa presente no medicamento. Por exemplo, para comprovação de eficácia de um medicamento que contenha aspartato de arginina, não são aceitos estudos realizados com glutamina, com aminoácidos em geral, com cloridrato de arginina, ou com aspartilarginina.

3.5. Além dos estudos clínicos de eficácia e segurança, recomenda-se que seja apresentada comprovação de registro do(s) mesmo(s) IFA(s), na mesma forma farmacêutica, na mesma indicação e concentração em outro país; dados sobre os aspectos farmacocinéticos especiais do princípio ativo (uso pediátrico, geriátrico, na gravidez e puerpério, entre outros); dados sobre as interações medicamentosas efetivamente estudadas e potenciais; dados sobre os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) do princípio ativo, e dados sobre segurança e índice terapêutico do fármaco, quando conhecido.

4. Para fins de comprovação de segurança e eficácia por tradicionalidade de uso, deverá ser observado o disposto no Art. 39 da RDC nº 24 de 14 de junho de 2011. Devendo ser apresentadas publicações técnico-científicas que serão avaliadas conforme os seguintes critérios:

- I - indicação de uso episódico ou para curtos períodos de tempo;
- II - indicação para doenças de baixa gravidade ou relacionada à melhoria ou manutenção da saúde;
- III - coerência das indicações terapêuticas propostas com as comprovadas pelo uso tradicional;

Gerência Geral de Medicamentos

Coordenação de Medicamentos Específicos,
Notificados e Gases Medicinais

IV - ausência de grupos ou substâncias químicas tóxicas, ou presentes dentro de limites comprovadamente seguros;

V - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 10 anos no Brasil; e

VI - racionalidade das associações de ativos.