**ORIENTAÇÕES DE PREENCHIMENTO**

As cores no parecer indicam a origem da informação e/ou quem seria responsável por preencher os dados.

Vermelho: São os dados a serem preenchidos pela empresa e/ou informações a serem retiradas do processo de registro

Azul: São informações a serem verificadas ou instruções de preenchimento para o especialista da Anvisa

Ao finalizar o preenchimento do parecer, a fonte utilizada deverá ser alterada para preto.

Deve-se utilizar as informações resumidas a partir do módulo 2 do CTD para preencher os campos com a descrição em vermelho. Apenas na ausência da informação necessária para o preenchimento do campo é que se deve utilizar as informações do módulo 3, no entanto, estas devem ser resumidas para conter apenas a informação solicitada.

O parecer tem o objetivo de fornecer uma visão geral dos dados apresentados na solicitação, porém, de forma concisa. Assim, a repetição de informações deve ser evitada e, quando necessária, deve-se utilizar referências cruzadas

É facultado ao especialista apresentar as informações de forma resumida e com visão integrada dos estudos, de acordo com o caso. Os campos do parecer não são de preenchimento obrigatório e, caso possam ser referenciados, isto deve ser realizado para otimizar a apresentação das informações.

Em relação aos itens 6. Aspectos não-clínicos e 7. Aspectos clínicos, algumas tabelas são sugeridas de forma a compilar as informações dos estudos e harmonizar sua apresentação, no entanto, estas não são obrigatórias e podem ser editadas conforme a necessidade. Salienta-se que a informação solicitada na tabela deve estar descrita na seção de alguma forma, mas o formato de apresentação pode ser divergente do sugerido no modelo.

Não é permitido remover campos do parecer. No caso de as informações não serem aplicáveis, preencher o campo com N/A ou esclarecer as razões para não se incluir as informações.

A única exceção à regra acima aplica-se ao campo 9. Neste caso, se o produto avaliado for um medicamento novo, deve-se manter apenas o item 9. Avaliação Benefício/Risco; já no caso de ser um produto biossimilar, deve-se manter apenas o item 9. Avaliação de biossimilaridade.

**PARECER TÉCNICO**

|  |  |
| --- | --- |
| **Empresa** | Insira o nome da empresa solicitante |
| **C.N.P.J.** | Insira o CNPJ da empresa solicitante |
| **Petição** |  **Expediente:** Insira o número do expediente da solicitação | **Data:** Insira a data de submissão da petição. |
| **Assunto** | Insira o código e nome do assunto |
| **Número de processo** | Insira o número do processo ao qual o expediente está vinculado |
| **Princípio Ativo** | Insira o nome da substância ativa do produto |
| **Nome Comercial** | Insira o nome comercial do produto |
| **Classe terapêutica** | Insira a classe terapêutica, conforme cadastro no Datavisa |

#

# ***1. DO PEDIDO***

A empresa supracitada solicita Insira o código e o nome do assunto para o produto Nome comercial do produto (Nome da substância ativa) e com este intuito protocolou documentação sob número de expediente Inserir o número do expediente na data de XX/XX/XXXX.

Foi solicitada priorização de análise conforme a RDC XX.

Apresentar a justificativa resumida para a priorização de análise.

Este dossiê foi avaliado de acordo com a RDC n°55/2010 e a RDC n° XX/XXXX (listar as RDCs aplicáveis à análise, como por exemplo RDC n° 204/2017, RDC n°205/2017, RDC n° 750/2022 e/ou se foi utilizada a OS 45/2018) (de acordo com o expediente Informar o expediente no qual houve priorização. Caso seja uma petição ordinária, apagar este campo).

Informar se decisões ou pareceres de outras agências foram consideradas na análise e informar quais agências/autoridades regulatórias foram utilizadas na tomada de decisão. Caso nenhuma autoridade de referência tenha sido utilizada, informar neste campo.

**Histórico de aprovação por outras autoridades reguladoras**

Apresentar a descrição, incluindo datas de aprovação e descrição das autoridades reguladoras que já aprovaram a petição.

# ***2. DA DOCUMENTAÇÃO***

Para avaliação da petição citada acima, foram protocolados os seguintes documentos:

|  |
| --- |
| ***Check List*** |
| **1 -** Formulários de petição de registro - FP1 e FP2 devidamente preenchidos |  Escolher um item. |
| **2 -** Via original do comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (GRU) | Escolher um item. |
| **3 -** Cópia de Licença de funcionamento da empresa ou alvará sanitário atualizado | Escolher um item. |
| **4 -** Cópia do Certificado de Autorização de Funcionamento da Empresa ou de sua publicação em D.O.U | Escolher um item. |
| **5 -** Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica válido – CRT  | Escolher um item. |
| **6 -** Justificativa técnica para o registro do produto | Escolher um item. |
| **7 -** Cópia do CBPF, expedido pela ANVISA para todos os fabricantes do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante.  | Escolher um item. |
| **8 -** Cópia do CBPF, emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza o fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante | Escolher um item. |
| **9 -** Histórico da situação de registro em outros países, quando for o caso | Escolher um item. |
| **10 -** Cópia do comprovante do registro do país de origem do produto biológico, emitido pela respectiva Autoridade Sanitária competente  | Escolher um item. |
| **11 -** Bulas do país de origem aprovadas pelas autoridades do país de origem e sua tradução juramentada  | Escolher um item. |
| **12 -** Modelos de bula e embalagens primária e secundária, de acordo com a legislação vigente | Escolher um item. |
| **13 -** Código de barra (GTIN) para todas as apresentações ou mecanismos de identificação e segurança de acordo com a legislação vigente | Escolher um item. |
| **14 -** Cópia do compêndio nacional, internacional ou interno da empresa com a determinação das especificações do produto biológico terminado | Escolher um item. |
| **15 -** Informações adicionais de acordo com a legislação vigente sobre o controle de EET, quando aplicável | Escolher um item. |
| **16 -** Relatório Técnico do Produto | Escolher um item. |
| **17 -** Relatório de Experimentação Terapêutica | Escolher um item. |
| **18 -** Relatório de farmacovigilância – avaliado pela GFARM (petição específica) | Escolher um item. |
| **19 -** Relatório do estudo de imunogenicidade | Escolher um item. |
| **20 -** Plano de farmacovigilância e plano de minimização de risco – avaliado pela GFARM (petição específica) | Escolher um item. |
| **21 -** 1(um) CD-ROM com a mesma informação documentada gravada em linguagem eletrônica tipo pdf | Escolher um item. |
| **22 -** Documento indicando nome e endereço de todos os fabricantes envolvidos na produção do princípio ativo; do produto biológico a granel; do produto biológico em sua embalagem primária; do produto biológico terminado, do diluente, do adjuvante e do local de liberação do lote | Escolher um item. |
| **23 -** Documentação de Produção e Controle de Qualidade, conforme seções III, IV, V da RDC 55/2010. | Escolher um item. |

Além dos documentos avaliados na petição inicial de registro, em função das exigências, também foram avaliados os documentos do cumprimento de exigências (expedientes n° XXXXX/XX-X e XXXXX/XX-X) e aditamentos relacionados à solicitação (expedientes n° XXXXX/XX-X e XXXXX/XX-X).

# ***3. COMUNICAÇÕES COM A EMPRESA***

Indicar se ocorreram reuniões com a área de registro antes da submissão formal do processo ou SAT/ofícios com pedidos de informação e esclarecimentos de dúvidas. Os principais assuntos tratados e encaminhamentos dados, que sejam relevantes para a presente submissão devem ser informados. Indicar, minimamente, a data da reunião/número do SAT/SEI/ofício, o assunto principal tratado e os encaminhamentos dados.

# ***4. DADOS GERAIS SOBRE O PRODUTO***

## ***a. Forma farmacêutica e apresentações***

O produto é informar a forma farmacêutica do produto. O produto será comercializado em apresentações prontas para uso/apresentações para diluição com quantidade de unidades por apresentação e quantidade de unidades por apresentação frascos/seringas/etc por apresentação. Cada dose de volume da dose da vacina ml da vacina é composta por quantidade de substância ativa por dose de nome da substância ativa. As seguintes apresentações foram propostas:

* Descrição da apresentação conforme formulário de petição 2 (destinação da apresentação- comercial/institucional)
* Descrição da apresentação conforme formulário de petição 2 (destinação da apresentação- comercial/institucional)

## ***Via(s) de administração***

Intramuscular/ Subcutânea/Endovenosa/Etc

## ***Indicação(ões) terapêutica(s) aprovada(s)***

Descrever as indicações conforme aprovado no texto de bula

## ***Posologia***

Descrever a posologia conforme aprovado na bula

## ***Prazo de validade da substância ativa e do produto terminado***

Substância ativa: Inserir prazo de validade aprovado para a substância ativa

Produto terminado: Inserir prazo de validade aprovado para o produto terminado

## ***Temperatura e cuidados de conservação da substância ativa e produto terminado***

Substância ativa: Descrever os cuidados de conservação aprovados para a substância ativa

Produto terminado: Descrever os cuidados de conservação aprovados para o produto terminado

## ***População alvo***

Informar se o produto é de uso adulto ou pediátrico. No caso de produto pediátrico, informar a partir de qual idade. Ex: Uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos)

## ***Restrição de uso***

Informar se o produto é de uso restrito a hospitais, se é de venda livre ou vendido sob prescrição médica

# ***5. ASPECTOS DE QUALIDADE***

# ***5.1. Substância ativa***

## ***5.1.1. Informações gerais***

Nomenclatura: Incluir pelo menos uma frase para mencionar o nome da substância ativa. Informar se o nome é DCB, INN, nome químico, etc, além de incluir a descrição de códigos internos da empresa.

Estrutura: Incluir uma figura da estrutura com a sequência de aminoácidos e indicar sítios de glicosilação ou outras mudanças pós-traducionais, se pertinente.

Propriedades gerais: Especificar as características físico-químicas e as propriedades relevantes para o desempenho clínico, como atividade biológica.

Incluir uma descrição da substância ativa e de atributos como glicosilação/modificação pós-traducionais, modificações “artificiais” (substituições de aminoácidos, peguilação), tamanho molecular. Informações sobre estrutura secundária e terciária devem ser fornecidas, se apropriado. Destaque os elementos da estrutura importantes para o mecanismo de ação.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.1.2. Fabricação***

#### **5.1.2.1. Local (is) de fabricação**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Razão Social** | **Operação** | **CBPF** |
| Informar o nome e endereço do fabricante ou local de controle de Qualidade da substância ativa | * Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para a substância ativa e/ou os testes de controle de qualidade realizados
* Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para a substância ativa e/ou os testes de controle de qualidade realizados
 | Incluir informações sobre o CBPF e as etapas aprovadas na resolução mencionada. Exemplo: Resolução n°XXX/ANVISA de XX/XX/XXXX - pg:XXX para: Insumos farmacêuticos ativos biológicos: nome da substância ativa.Caso seja um local que realiza apenas o controle de qualidade da substância ativa, o campo deve ser marcado com N/A. |
| Informar o nome e endereço do fabricante ou local de controle de Qualidade da substância ativa | * Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para a substância ativa e/ou os testes de controle de qualidade realizados
* Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para a substância ativa e/ou os testes de controle de qualidade realizados
 | Incluir informações sobre o CBPF e as etapas aprovadas na resolução mencionada. Exemplo: Resolução n°XXX/ANVISA de XX/XX/XXXX - pg:XXX para: Insumos farmacêuticos ativos biológicos: nome da substância ativa.Caso seja um local que realiza apenas o controle de qualidade da substância ativa, o campo deve ser marcado com N/A. |

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.1.2.2. Descrição do processo de fabricação e controles em processo**

***Definição de escala e sistema de numeração de lote***

Inserir informações sobre a definição da escala comercial utilizada e o sistema de numeração de lote. Incluir informações sobre qualquer agrupamento (*pooling*) de coleta ou de intermediários realizado durante a fabricação. Por exemplo, caso a substância ativa seja obtida por meio de *pools* de uma determinada etapa, deve-se informar quantas unidades formam o *pool* para obtenção da substância ativa.

***Descrição do processo produtivo***

Incluir um diagrama contendo o fluxo de produção da substância ativa. Inserir uma breve descrição das etapas do processo produtivo e controles em processo, especialmente os relacionados à segurança do produto (ex: testes para agentes adventícios).

Caso mais de um fabricante da substância ativa seja utilizado e haja diferenças nos processos, deve-se incluir um fluxo para cada fabricante e as devidas justificativas para as diferenças.

Informar se reprocessos são permitidos durante o processo produtivo e especificar em quais etapas eles podem ocorrer.

Incluir descrição sobre tempos de espera.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.1.2.3. Controle de Matérias-primas**

***Substrato celular***

Caso um substrato celular tenha sido utilizado para estabelecer o banco mestre ou caso células sejam utilizadas para que haja multiplicação viral (ex: vacinas virais), deve-se incluir informações sobre a origem do substrato celular e seu histórico até a aquisição pela empresa. Informações sobre o número de passagem em que as células se encontram e também sobre a caracterização das células devem ser fornecidas. Caso este item não seja pertinente, o campo deve conter a informação “Não aplicável”.

Apresentar informações sumárias sobre desenvolvimento genético, incluindo a origem do gene, descrição da construção do gene, racional para a construção do gene, estabilidade genética.

Descrever a cepa/linhagem celular produtora (tipo, origem), histórico de estabelecimento e identificação.

***Sistema de bancos celulares, caracterização e estabilidade***

Descrever a obtenção dos bancos celulares a partir do substrato celular e incluir tabelas com os testes e resultados de caracterização realizados, as especificações/testes de liberação e estabilidade e a periodicidade de avaliação dos bancos mestre e de trabalho. A avaliação de células ao final da produção também deve ser resumidamente descrita. Apresentar protocolo de testes para estabelecimento de futuros bancos celulares. Caso este item não seja pertinente, o campo deve conter a informação “Não aplicável”.

***Informações sobre materiais de origem biológica e risco de EET***

Listar os materiais de origem biológica utilizados para a obtenção do substrato celular e dos bancos celulares e os certificados EET (encefalopatia espongiforme transmissível), se aplicáveis. Caso este item não seja pertinente, o campo deve conter a informação “Não são utilizados materiais de origem biológica para a obtenção da substância ativa ou são empregados materiais de risco negligenciável para EET” ou “Apenas materiais com risco de EET negligenciável são utilizados no produto”.

No caso de materiais biológicos (por exemplo, colunas de purificação de anticorpos monoclonais, derivados do sangue/plasma) utilizados na fabricação da substância ativa, deve ser fornecida a avaliação da fonte, fabricação, caracterização e controle destes materiais.

Se empregado excipiente hemoderivado, informar se este possui registro na Anvisa. Caso contrário deve ser fornecida documentação de produção e controle pertinente, de acordo com a RDC n° 55/2010.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.1.2.4. Controles de etapas críticas e intermediários**

***Controles de etapas críticas***

Incluir uma tabela com os controles das etapas críticas, os testes e critérios de aceitação previstos para cada etapa crítica.

Caso mais de um fabricante da substância ativa seja utilizado e haja diferenças nos parâmetros monitorados ou nas faixas de aceitação dos testes, deve-se incluir uma tabela com os testes e controles aplicáveis para cada fabricante e as devidas justificativas para as diferenças.

Incluir também informações sobre intermediários do processo de fabricação do ativo e respectivos tempos/condições de armazenamento.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.1.2.5. Validação e/ou Avaliação do Processo**

Descrever resumidamente a estratégia de validação de processo e incluir uma tabela com, minimamente, o número dos lotes e a escala validada. Desvios ocorridos durante a validação devem ser apresentados e justificados nesta seção.

Informações sobre a validação de etapas passíveis de reprocesso também devem ser incluídas.

Apresentar informações sobre a remoção de impurezas.

Descreva quaisquer propostas de verificação contínua do processo ou validação concorrente, se aplicável.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.1.2.6. Desenvolvimento do Processo de Fabricação**

Inserir um breve resumo sobre o desenvolvimento do processo de fabricação da substância ativa e incluir uma tabela contendo minimamente os lotes de substância ativa utilizados ao longo do desenvolvimento, a escala produtiva, o local de fabricação e a finalidade do lote (e: estudo não-clínico, estudo clínico, estabilidade, PPQ).

Importante também relatar as mudanças implementadas no processo ao longo do desenvolvimento e demonstrar de forma clara como essas mudanças se relacionam com as classificações do processo (ex: Processo 1, 2 e 3; Processo A, B e C ou Escala X, Y, Z).

Caso diferentes processos tenham sido implementados por diferentes fabricantes, deve-se criar um tópico por fabricante para demonstrar a comparabilidade entre eles.

Resumir os estudos relevantes relacionados com a estratégia de controle (por exemplo, como os parâmetros críticos do processo foram identificados) e mencionar se foram utilizados elementos QbD (ex: avaliação de risco, DoE, conhecimento prévio). Fornecer um breve resumo desses.

***Comparabilidade da substância ativa ao longo do desenvolvimento***

Inserir informações sobre os estudos realizados para determinar a comparabilidade entre a substância ativa fabricada em escala comercial e os lotes utilizados nos estudos clínicos e não clínicos. Informações sobre o número dos lotes utilizados e os testes de caracterização realizados, preferencialmente em formato de tabela, devem constar nesta seção, assim como informações resumidas sobre os demais parâmetros utilizados para determinar a comparabilidade (ex: dados de liberação de lote, estabilidade e dados de processo).

Apresentar sumário dos resultados relevantes. Caso sejam encontradas diferenças no perfil de qualidade do produto, estas devem ser discutidas. Estudos adicionais realizados para fornecer provas de que diferenças observadas no exercício de comparabilidade não têm impacto na eficácia do produto devem ser relatados.

Caso diferentes fabricantes da substância ativa tenham sido utilizados durante o desenvolvimento ou sejam utilizados na fabricação comercial, os dados de comparabilidade entre os fabricantes também devem ser apresentados nesta seção.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.1.3. Caracterização***

#### **5.1.3.1. Elucidação de estrutura**

Inserir um breve resumo sobre a estratégia de caracterização da molécula (ex: número de lotes utilizados em cada teste).

Inserir informações sobre as características da molécula avaliadas por cada teste de caracterização da estrutura primária, secundária, terciária e quaternária, mudanças pós- traducionais, atividade biológica, pureza conforme o caso, os métodos utilizados. Se possível, fornecer um resumo dos resultados, preferencialmente no formato de tabela.

Dados resumidos sobre a degradação forçada também devem ser incluídos nesta seção.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.1.3.2. Impurezas**

***Impurezas relacionadas ao produto***

Informar o perfil das impurezas relacionadas ao produto nesta seção, preferencialmente em formato tabular.

A estratégia de controle das impurezas presentes deve ser apresentada. Deve ser informado se o controle se dá por meio de especificações, validações de processo, teste em processo, entre outros.

***Impurezas relacionadas ao processo***

Informar o perfil das impurezas relacionadas ao processo nesta seção, preferencialmente em formato tabular. A estratégia de controle das impurezas presentes deve ser apresentada.

***Impurezas elementares***

Informar o perfil das impurezas elementares e a estratégia para controle ao longo do processo.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.1.4. Controle de Qualidade da Substância Ativa (DS)***

#### **5.1.4.1. Especificação e Justificativa de especificação da DS**

Inserir tabela com as especificações de liberação e de fim do prazo de validade do ativo e incluir uma referência para os métodos analíticos utilizados.

Incluir uma breve descrição da estratégia para estabelecer as especificações do produto terminado, descrevendo a abordagem estatística e o número de lotes utilizados. As justificativas para as especificações deverão constar nesta seção de forma resumida, preferencialmente no formato de tabela.

*Comentários do avaliador de qualidade*

**5.1*.4.2. Procedimentos analíticos e Validação analítica***

Incluir uma tabela com os métodos analíticos empregados na análise da substância ativa e as respectivas referências (se método farmacopeico ou interno) e relatórios de validação analítica correspondente.

Especialmente para os bioensaios, o princípio dos métodos pode ser descrito mais pormenorizadamente.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.1.4.3. Análises de Lotes**

Incluir uma tabela com os lotes, incluindo o(s) local(is) de fabricação, escala, tamanho de lote e finalidade. A análise de todos os lotes utilizados no desenvolvimento da substância ativa e mencionados na seção 3.2.S.2.6 deve ser apresentada nesta seção.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.1.5. Substâncias Químicas de Referência***

Incluir um pequeno histórico sobre os padrões de referência utilizados ao longo do desenvolvimento e sobre a calibração dos padrões estabelecidos em relação ao lote usado anteriormente. Para o padrão primário, deve-se fornecer uma tabela com os testes de caracterização e resultados. Para o padrão primário e secundário utilizados atualmente, uma tabela com os testes de liberação, especificações e resultados deve ser fornecida para cada um. O prazo de validade, cuidados de conservação e o período para reteste devem ser mencionados.

Também deverá ser fornecida uma tabela contendo os testes a serem realizados para o estabelecimento de novos padrões, de acordo com os protocolos de estabelecimento de novos padrões.

Caso o padrão de referência utilizado seja um padrão internacional, a empresa deverá informar a origem do padrão e prazo de validade. Incluir informações sobre o estabelecimento do padrão secundário e informações sobre o estabelecimento futuro de novos padrões secundários (testes a serem realizados frente ao padrão primário.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.1.6. Sistema de fechamento***

Inserir informações sobre o sistema de fechamento do produto. Informar as monografias farmacopeicas utilizadas para testar os materiais ou as especificações de análise.

Dados resumidos de estudos de extraíveis e lixiviáveis (E&L) também devem ser incluídos nesta seção, bem como, eventuais abordagens de risco adotadas para E&L. Deve ser descrita uma avaliação de segurança toxicológica dos níveis encontrados. Caso estudos de lixiviáveis não estejam disponíveis até o final da validade proposta, deve ser apresentada uma justificativa adequada com informação de data estimada para conclusão.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.1.7. Estabilidade***

Incluir informações sobre o prazo de validade proposto pela empresa, os lotes incluídos nos estudos de estabilidade, descrevendo o local de fabricação, escala, data de fabricação e finalidade dos lotes.

Tabelas contendo os protocolos de cada tipo de estudo, informando as condições de armazenamento, os testes a serem realizados, a duração do estudo e a situação do estudo (se finalizado ou até qual tempo de teste o produto foi avaliado) devem ser fornecidas.

Dados relevantes para a estabilidade devem ser apresentados nesta seção, especialmente para os parâmetros indicativos de estabilidade, com tendência a modificação ao longo do tempo. Resultados fora da especificação confirmados devem ser apresentados e justificados nesta seção.

*Comentários do avaliador de qualidade*

# ***5.2. Produto terminado***

## ***5.2.1. Descrição e Fórmula do Medicamento***

Inserir uma breve descrição de todos os componentes da apresentação a ser comercializada, incluindo diluentes de reconstituição, dispositivos médicos etc. Quando a apresentação do produto incluir um dispositivo médico, é importante fazer referência aos detalhes do dispositivo.

Devem constar ainda informações sobre a forma farmacêutica, se o produto possui conservantes ou não, e o tipo de recipiente utilizado para armazenamento.

Incluir uma tabela contendo minimamente a fórmula do produto, a quantidade de ativo e excipientes na formulação, suas respectivas funções e referência aos padrões de qualidade.

No caso de biossimilar, justificar eventuais diferenças com a composição do medicamento de referência.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.2. Desenvolvimento Farmacotécnico (incluindo Componentes do produto terminado e Formulação do produto terminado)***

Inserir informações resumidas sobre os estudos de desenvolvimento conduzidos para estabelecer que a forma farmacêutica e a formulação são adequadas para a finalidade do produto e características especiais (por exemplo, se elementos QbD foram usados).

Apresentar o Perfil Alvo de Qualidade do Produto.

Indicar qualquer excesso ou excesso de preenchimento (overfill).

*Comentários do avaliador de qualidade*

### **5.2.2.1. Desenvolvimento do Processo de Fabricação**

Inserir uma breve descrição sobre o desenvolvimento do processo de fabricação e incluir uma tabela contendo minimamente os lotes de produto terminado utilizados ao longo do desenvolvimento, a escala produtiva, o local de fabricação e a finalidade do lote (estudo não-clínico, estudo clínico, estabilidade, PPQ, etc). Importante também relatar as mudanças implementadas no processo ao longo do desenvolvimento e demonstrar de forma clara como essas mudanças se relacionam com as classificações do processo (ex: Processo 1, 2 e 3; Processo A, B e C ou Escala X, Y, Z). Caso diferentes processos tenham sido implementados por diferentes fabricantes, deve-se criar um tópico por fabricante para demonstrar a comparabilidade entre eles.

Resumir os estudos relevantes relacionados com a estratégia de controle (por exemplo, como os parâmetros críticos do processo foram identificados) e mencionar se foram utilizados elementos QbD (avaliação de risco, DoE, conhecimentos prévios etc.); fornecer um breve resumo desses.

***Comparabilidade durante o desenvolvimento do processo de fabricação do produto terminado***

Inserir informações sobre os estudos realizados para determinar a comparabilidade entre o produto terminado fabricado em escala comercial e os lotes utilizados nos estudos clínicos e não clínicos. Informações sobre o número dos lotes utilizados e os testes realizados, preferencialmente em formato de tabela, devem constar nesta seção, assim como informações resumidas sobre os demais parâmetros utilizados para determinar a comparabilidade (ex: testes de estabilidade, dados de liberação de lote e dados de processo). Caso diferentes fabricantes da substância ativa tenham sido utilizados durante o desenvolvimento ou sejam utilizados na fabricação comercial, os dados de comparabilidade entre os fabricantes também devem ser apresentados nesta seção.

Os resultados relevantes para a caracterização devem ser apresentados e discutidos, especialmente onde a empresa verificar diferenças no perfil de qualidade do produto. Estudos adicionais realizados para fornecer provas de que diferenças observadas no exercício de comparabilidade não têm impacto na eficácia do produto devem ser relatados.

|  |
| --- |
| Insira/apague informações da tabela, como apropriado |
| **Parâmetro**  | **Atributo** | **Métodos para controle e caracterização** | **Margem de comparabilidade, se aplicável** | **Principais achado** |
| Heterogeneidade de carga | Pureza | cIEF | Pico principal: 50-75%Picos ácidos: 5-20% | Resultados de pico principal e picos ácidos sobreponíveis aos do comparador |
| Agregados | Pureza | HPSEC | Pico principal: ≥97%Agregados: ≤3% | Resultados de pico principal sobreponíveis aos do comparador. Ocorrência de agregados semelhante ou inferior ao do comparador. |
| Potência | Atividade biológica | Bioensaio | 80%-120% | Resultados de potência sobreponíveis aos do comparador |

Sugere-se a apresentação tabular dos resultados, conforme modelo abaixo:

Discutir os resultados do exercício de comparabilidade e quaisquer incertezas, a forma como estão ligados aos aspectos de segurança e eficácia e fornecer uma conclusão clara sobre a comparabilidade no que se refere à qualidade do produto.

*Comentários do avaliador de qualidade*

### **5.2.2.2. Embalagem**

Inserir informações sobre a adequabilidade do sistema de fechamento utilizado para a estocagem e transporte do produto (descrição, composição dos materiais da embalagem primária). Incluir informações sobre proteção contra vazamento, compatibilidade com o produto e resultados de testes de toxicidade e reatividade biológica.

Caso o produto contenha uma embalagem secundária funcional, como canetas injetoras, deve-se incluir informações resumidas sobre o tipo de material e a capacidade do dispositivo médico em administrar uma dose reprodutível e precisa, se aplicável. Essa discussão também deve considerar a escolha dos materiais, a compatibilidade dos materiais de construção, desempenho do dispositivo e proteção conferida pelo material contra luz e umidade, por exemplo.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.3. Atributos Microbiológicos***

Inserir informações sobre os estudos realizados para avaliar os atributos microbiológicos do produto e sua capacidade de manter um perfil de qualidade adequado durante o tempo de uso previsto em bula, especialmente para os produtos reconstituídos, diluídos, armazenados em frascos multidose ou com previsão de estocagem em temperatura ambiente por um determinado período. Informar também se o produto tem algum conservante e os testes realizados para avaliar a sua eficácia.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.4. Compatibilidade***

Inserir informações sobre os estudos realizados para avaliar a compatibilidade do produto com a embalagem, diluentes de reconstituição e dispositivos de administração

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.5. Fabricação***

#### **5.2.5.1. Local de fabricação**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Razão Social** | **Operação** | **CBPF** |
| Informar o nome e endereço do fabricante ou local de controle de Qualidade do produto terminado | * Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para o produto terminado e/ou os testes de controle de qualidade realizados
* Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para o produto terminado e/ou os testes de controle de qualidade realizados
 | Incluir informações sobre o CBPF e as etapas aprovadas na resolução mencionada. Exemplo: Resolução n°XXX/ANVISA de XX/XX/XXXX - pg:XXX para: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.Caso seja um local que realiza apenas o controle de qualidade do produto terminado, o campo deve ser marcado com N/A. |
| Informar o nome e endereço do fabricante ou local de controle de Qualidade do produto terminado | * Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para o produto terminado e/ou os testes de controle de qualidade realizados
* Listar as etapas de fabricação realizadas neste fabricante para o produto terminado e/ou os testes de controle de qualidade realizados
 | Incluir informações sobre o CBPF e as etapas aprovadas na resolução mencionada. Exemplo: Resolução n°XXX/ANVISA de XX/XX/XXXX - pg:XXX para: Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Esterilização Terminal; Soluções Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica; Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica.Caso seja um local que realiza apenas o controle de qualidade do produto terminado, o campo deve ser marcado com N/A. |

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.2.5.2. Fórmula do lote**

Inserir uma tabela com a fórmula do lote, listando a quantidade de cada componente por lote, incluindo excessos. Preferencialmente, a tabela também deve conter o requisito de qualidade (farmacopeico ou interno) com o qual o excipiente e a substância ativa devem cumprir.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.2.5.3. Descrição dos Processos de Fabricação e Controles de Processo e Controles de etapas críticas e intermediários**

Inserir informações sobre a definição da escala comercial utilizada e o sistema de numeração de lote. Caso o produto terminado seja obtido por meio de *pools* da substância ativa, deve-se informar quantas unidades formam o *pool* para obtenção de um lote do produto terminado.

Inserir uma breve descrição das etapas do processo produtivo do produto terminado e incluir um diagrama contendo o fluxo de produção com indicação das etapas críticas, preferencialmente contendo os controles críticos do processo e testes em processo aplicáveis a cada etapa.

Caso mais de um fabricante do produto terminado seja utilizado e haja diferenças nos processos, nos parâmetros monitorados ou nas faixas de aceitação dos testes, deve-se incluir um fluxo ou tabela com os testes e controles aplicáveis para cada fabricante e as devidas justificativas para as diferenças.

Incluir também informações sobre tempos de espera entre etapas e reprocessos.

Incluir testes e critérios de aceitação para as etapas críticas.

Informar os intermediários do processo.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.2.5.5. Validação e/ou Avaliação do Processo**

Descrever resumidamente a estratégia de validação de processo e incluir uma tabela com, minimamente, o número do lote e a escala validada. Desvios ocorridos durante a validação devem ser apresentados e justificados nesta seção.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5******.2.6. Controle de Excipientes e Novos excipientes***

Informar se os excipientes possuem grau farmacêutico e cumprem com especificações compendiais. Caso excipientes não farmacopeicos sejam utilizados, devem ser fornecidas as especificações correspondentes. Novos excipientes também devem ser mencionados, assim como estudos realizados para determinar a sua segurança. Mencionar se há excipientes de origem animal e, caso positivo, informar se certificados TSE foram apresentados.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.7. Controle de Qualidade do Produto Terminado***

#### **5.2.7.1. Especificações e Justificativa das Especificações**

Inserir tabela com as especificações de liberação e de fim do prazo de validade do produto terminado e incluir uma referência para os métodos analíticos utilizados.

Incluir uma breve descrição da estratégia para estabelecer as especificações do produto terminado, descrevendo a abordagem estatística e o número de lotes utilizados. As justificativas para as especificações deverão constar nesta seção de forma resumida, preferencialmente no formato de tabela.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.2.7.2 Procedimentos Analíticos e Validações de Métodos Analíticos**

Incluir uma tabela com os métodos analíticos realizados e a referência (se método farmacopéico ou interno). Especialmente para os bioensaios, o princípio do método pode ser descrito mais pormenorizadamente.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.2.7.3. Análise de lotes**

Incluir uma tabela com os lotes utilizados na análise de lotes, incluindo o(s) local(is) de fabricação, escala e finalidade. Devem ser contemplados lotes pré-clínicos, clínicos e comerciais (validação de processo PPQ).

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.2.7.4. Caracterização de impurezas**

Caso novas impurezas ou produtos de degradação sejam formados durante a fabricação do produto terminado, indicar nesta seção. A estratégia de controle das impurezas presentes deve ser apresentada.

Se não for esperado que novas impurezas sejam formadas, informar nesta seção.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.8. Substâncias Químicas de Referência ou Padrões/Materiais de Referência***

Se o padrão de referência utilizado para o produto terminado for o mesmo utilizado para a substância ativa, incluir apenas uma referência para a seção ***5.1.5. Substâncias Químicas de Referência***.

Caso os padrões sejam diferentes, incluir um pequeno histórico sobre os padrões de referência utilizados ao longo do desenvolvimento e sobre a calibração dos padrões estabelecidos em relação ao lote usado anteriormente. Para o padrão primário, deve-se fornecer uma tabela com os testes de caracterização e resultados. Para o padrão primário e secundário utilizados atualmente, uma tabela com os testes de liberação, especificações e resultados deve ser fornecida para cada um. O prazo de validade, cuidados de conservação e o período para reteste devem ser mencionados. tabela com os lotes utilizados na análise de lotes, incluindo o(s) local(is) de fabricação, escala e finalidade.

Também deverá ser fornecida uma tabela contendo os testes a serem realizados para o estabelecimento de novos padrões, de acordo com os protocolos de estabelecimento de novos padrões.

Caso o padrão de referência utilizado seja um padrão internacional, a empresa deverá informar a origem do padrão e prazo de validade. Incluir informações sobre o estabelecimento do padrão secundário e informações sobre o futuro estabelecimento de novos padrões secundários (testes a serem realizados frente ao padrão primário.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.8. Sistema de fechamento***

Inserir informações sobre a descrição e a composição do material do sistema de fechamento do produto. Informar as monografias farmacopeicas utilizadas para testar os materiais ou as especificações de análise.

Dados resumidos de extraíveis e lixiviáveis também devem ser incluídos nesta seção.

*Comentários do avaliador de qualidade*

## ***5.2.9. Estabilidade***

Incluir informações sobre o prazo de validade proposto pela empresa, os lotes incluídos nos estudos de estabilidade, descrevendo o local de fabricação, escala, data de fabricação e finalidade dos lotes. Tabelas contendo os protocolos de cada tipo de estudo (longa-duração, acelerado e estresse), informando as condições de armazenamento, os testes realizados, a duração do estudo e a situação do estudo (se finalizado ou até qual tempo de teste o produto foi avaliado) devem ser fornecidas.

Dados relevantes para a estabilidade devem ser apresentados nesta seção, especialmente para os parâmetros indicativos de estabilidade, com tendência a modificação ao longo do tempo. Resultados fora da especificação confirmados devem ser apresentados e justificados nesta seção.

#### **5.2.9.1. Estudos de congelamento/descongelamento:**

Informar se a empresa realizou estudos de congelamento/descongelamento. Incluir informações sobre os lotes incluídos no estudo, descrevendo o local de fabricação, escala e data de fabricação. Tabelas contendo os protocolos do estudo, informando as condições de armazenamento, os testes realizados, a duração do estudo e a situação do estudo (se finalizado ou até qual tempo de teste o produto foi avaliado) devem ser fornecidas. Dados relevantes para a estabilidade devem ser apresentados nesta seção, especialmente para os parâmetros indicativos de estabilidade, com tendência a modificação ao longo do tempo. Resultados fora da especificação confirmados devem ser apresentados e justificados nesta seção.

#### **5.2.9.2. Estudo fora da refrigeração <se houver>:**

Informar se a empresa realizou estudos fora da refrigeração. Incluir informações sobre os lotes incluídos no estudo, descrevendo o local de fabricação, escala e data de fabricação. Tabelas contendo os protocolos do estudo, informando as condições de armazenamento, os testes realizados, a duração do estudo e a situação do estudo (se finalizado ou até qual tempo de teste o produto foi avaliado) devem ser fornecidas. Dados relevantes para a estabilidade devem ser apresentados nesta seção, especialmente para os parâmetros indicativos de estabilidade, com tendência a modificação ao longo do tempo. Resultados fora da especificação confirmados devem ser apresentados e justificados nesta seção.

#### **5.2.9.3. Fotoestabilidade:**

Incluir informações sobre os lotes incluídos no estudo de fotoestabilidade, descrevendo o local de fabricação, escala e data de fabricação. Tabelas contendo os protocolos do estudo, informando as condições de armazenamento, os testes realizados, a duração do estudo e a situação do estudo (se finalizado ou até qual tempo de teste o produto foi avaliado) devem ser fornecidas. Dados relevantes para a estabilidade devem ser apresentados nesta seção, especialmente para os parâmetros indicativos de estabilidade, com tendência a modificação ao longo do tempo e cuidados de armazenamento recomendados com base nos resultados do estudo de fotoestabilidade.

#### **5.2.9.4. Estudos do produto em uso:**

Incluir informações sobre os lotes avaliados no estudo do produto em uso, descrevendo o local de fabricação, escala e data de fabricação. Importante também informar as condições da reconstituição ou diluição, como diluentes utilizados, tempo e temperatura de estocagem após a diluição/reconstituição. Tabelas contendo os protocolos do estudo, informando as condições de armazenamento, os testes realizados, a duração do estudo e a situação do estudo (se finalizado ou até qual tempo de teste o produto foi avaliado) devem ser fornecidas. Dados relevantes para a estabilidade devem ser apresentados nesta seção, especialmente para os parâmetros indicativos de estabilidade, com tendência a modificação ao longo do tempo. Incluir referências para as seções **4.2.5. Atributos Microbiológicos** e **4.2.6. Compatibilidade**, caso contenham informações relevantes para os dados de estabilidade em uso.

*Comentários do avaliador de qualidade*

***5.3. Agentes Adventícios***

Um breve resumo sobre a estratégia da empresa para a mitigação de riscos relacionados à contaminação do processo de fabricação por agentes adventícios deve ser fornecido (ex: controles aplicados aos bancos celulares, intermediários e substância ativa, estratégia de seleção de fornecedores e de matérias-primas).

Além disso, informações sobre os estudos de remoção/inativação viral do processo devem ser fornecidas, assim como dados de redução viral após as etapas de purificação e quais vírus foram utilizados para avaliar a efetividade de remoção/inativação das etapas pertinentes. Apresentar os resultados sumários em forma de tabela, se possível. Fornecer ainda tabela contendo o cálculo de partículas virais/dose.

Informações sobre hemoderivados devem ser incluídas neste campo. Caso o hemoderivado utilizado no processo ou como excipiente possua registro na Anvisa, é suficiente informar o número de registro do produto.

Caso o processo e as matérias-primas não possuam risco de contaminação viral, informar nesta seção que não há risco de contaminação viral do produto devido à ausência de materiais de origem biológica no processo de fabricação e na formulação.

*Comentários do avaliador de qualidade*

# ***5.4. Avaliação de biossimilaridade, se aplicável***

No caso de biossimilares, informar qual foi o produto comparador, concentração, forma farmacêutica, detentor/número do registro, número do lote e país de origem dos lotes utilizados no exercício de comparabilidade.

Descrever a estratégia para estabelecer a comparabilidade (mínimo e máximo, média ± 3SD etc), incluindo informações sobre o número de lote de cada produto utilizado no estudo, os parâmetros avaliados e sobre a necessidade de realização de estudo ponte com o produto comercializado nacionalmente. Os resultados obtidos devem ser discutidos e valores fora da faixa de similaridade devem ser apresentados e justificados. Estudos adicionais realizados para fornecer provas de que diferenças observadas no exercício de comparabilidade não têm impacto na farmacocinética ou farmacodinâmica do produto devem ser relatados.

Informar qual foi o produto comparador e a estratégia para estabelecer a comparabilidade, incluindo informações sobre o número de lote de cada produto utilizado no estudo e os parâmetros avaliados. Caso não sejam empregados lotes de comparador aprovado e comercializado no Brasil, deve ser demonstrada a representatividade deste para o produto registrado na Anvisa.

Apresentar fundamentação para a quantidade de lotes de comparador e para a faixa de comparabilidade.

Os resultados obtidos devem ser sumarizados e valores fora da faixa de similaridade devem ser apresentados e justificados quanto ao potencial impacto na eficácia e segurança.

Estudos adicionais realizados para fornecer provas de que diferenças observadas no exercício de comparabilidade não têm impacto na farmacocinética ou farmacodinâmica do produto devem ser relatados.

Caso seja necessário isolar o ativo do produto biológico comparador utilizados no exercício de comparabilidade, sumarizar estudo que demonstre que o ativo não foi alterado pelo processo de isolamento.

Sugere-se a apresentação tabular dos resultados, conforme modelo abaixo:

|  |
| --- |
| Insira/apague informações da tabela, como apropriado |
| **Parâmetro**  | **Atributo** | **Métodos para controle e caracterização** | **Margem de similaridade, se aplicável** | **Principais achado** |
| Estrutura primária | Sequência de aminoácido | Mapeamento peptídico reduzido | N/A | Sequência primária idêntica à do comparador |
| Estrutura de ordem superior | Estrutura secundária e terciária | Espectroscopia CD | N/A | Estrutura de ordem superior comparável ao comparador |
| Potência | Atividade biológica | Bioensaio | 80%-120% | Resultados de potência sobreponíveis ao do comparador |

Apresentar sumário com o comparativo do sistema de expressão, formulação, perfil de estabilidade em condições aceleradas e de estresse e perfil de pureza/impurezas entre o comparador e o biossimilar.

*Comentários do avaliador de qualidade*

# ***5.5. Qualificação de transporte***

Incluir a descrição das rotas de transporte utilizadas para a substância ativa e para o produto terminado, informando os países de origem e destino, tempo de trânsito, sistema e meio de transporte utilizado.

#### **5.4.1. Transporte da substância ativa**

*Qualificação de operação*

Inserir informações sumárias sobre o protocolo e relatório da qualificação de operação, como código do estudo, tipo de container e sistema avaliado (ativo ou passivo), material refrigerante, faixas de temperatura avaliadas, temperaturas externas (inverno e verão), carga mínima e carga máxima, amostra utilizada na qualificação, quantidade/localização dos sensores, e outras informações relevantes. Caso diferentes amostras sejam testadas no lugar do ativo em questão, demonstrar a representatividade destes em termos de massa térmica.

Informar o tempo em que o sistema é capaz de manter a temperatura recomendada nas condições de teste.

*Qualificação de desempenho*

Inserir informações sumárias sobre o protocolo e relatórioda qualificação de desempenho, como código do estudo, tipo de container e sistema avaliado (ativo ou passivo), material refrigerante, faixas de temperatura avaliadas, temperaturas externas (inverno e verão), carga mínima e carga máxima, amostra utilizada na qualificação, quantidade/localização dos sensores (por ex: no ponto mais crítico identificado em OQ), rotas reais avaliadas e outras informações relevantes. Caso diferentes amostras sejam testadas no lugar do ativo em questão, demonstrar a representatividade destes em termos de massa térmica. Caso seja testada rota diferente da rota a ser utilizada para o Brasil, fornecer um racional para a aplicabilidade da documentação apresentada.

Informar o tempo em que o sistema é capaz de manter a temperatura recomendada nas condições reais de teste.

Reportar as temperaturas mínima e máxima registradas durante os estudos. Em caso de excursões de temperatura, apresentar sumário de estudos de estresse para assegurar a ausência de impacto na qualidade do produto.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.4.2. Transporte do produto biológico – trecho internacional**

Qualificação operacional

Inserir informações sobre o protocolo e relatório protocolo e relatório da qualificação operacional, como o código do estudo, tipo de sistema avaliado (ativo ou passivo), as faixas de temperatura avaliadas, carga mínima e carga máxima, material utilizado na qualificação, localização dos sensores, e outras informações relevantes. Deve-se informar o tempo mínimo pelo qual a temperatura do sistema é mantida dentro da faixa de temperatura durante os testes.

Caso tenham sido realizados testes vibracionais e de choque incluir esta informação e os resultados sumários.

*Qualificação de desempenho*

Inserir informações sobre o protocolo e relatório da qualificação de desempenho, como o nome e código do protocolo, rotas de transporte avaliadas (se rota diferente da rota a ser utilizada para o Brasil, fornecer um racional para a aplicabilidade da documentação apresentada), carga utilizada, material utilizado na qualificação, localização dos sensores, e outras informações relevantes. Deve-se informar o tempo mínimo pelo qual a temperatura do sistema é mantida dentro da faixa de temperatura de transporte pleiteada e as rotas e tempos de pior caso estimados em condições reais.

Se apenas o protocolo de qualificação de desempenho estiver disponível, apresentar informações sobre o desenho do estudo.

*Comentários do avaliador de qualidade*

#### **5.4.3. Transporte do produto biológico em território nacional**

Qualificação operacional

Inserir informações sobre o protocolo e relatório da qualificação operacional, como o nome e código do protocolo, tipo de sistema avaliado (ativo ou passivo), as faixas de temperatura avaliadas, carga mínima e carga máxima, material utilizado na qualificação, localização dos sensores, e outras informações relevantes. Deve-se informar o tempo mínimo pelo qual a temperatura do sistema é mantida dentro da faixa de temperatura durante os testes.

*Qualificação de desempenho*

Inserir informações sobre o protocolo e relatório da qualificação de desempenho, como o nome e código do protocolo, rotas de transporte avaliadas, carga utilizada, material utilizado na qualificação, localização dos sensores, e outras informações relevantes. Deve-se informar o tempo mínimo pelo qual a temperatura do sistema é mantida dentro da faixa de temperatura de transporte pleiteada e as rotas e tempos de pior caso estimados em condições reais.

Se apenas o protocolo de qualificação de desempenho estiver disponível, apresentar informações sobre o desenho do estudo.

*Comentários do avaliador de qualidade*

# ***6. ASPECTOS NÃO CLÍNICOS***

Orientação para preenchimento das informações:

Os dados não clínicos requeridos na Seção ASPECTOS NÃO CLÍNICOS deste modelo não são exaustivos. A apresentação dos dados não clínicos neste documento depende da robustez do pacote clínico apresentado: exemplo, para determinadas submissões com estudos de eficácia e segurança não conclusivo, o pacote de dados não clínico tem uma maior relevância e, por isso, pode ser necessária a suplementação de informações não clínicas neste documento.

A repetição de dados já apresentados em uma seção deve ser evitada. Sugerimos o uso de referência cruzada.

***6.1. Introdução e Desenvolvimento não clínico***

Deve ser incluída uma breve visão geral do programa não clínico.

A fundamentação com base do mecanismo de ação, do modelo animal utilizado e da estratégia de testes utilizados no desenvolvimento não clínico deve ser abordada

Declarar se os estudos estão de acordo com as diretrizes estabelecidas, por exemplo, guia ICH S6 (R1).

Incluir uma tabela com uma visão geral dos estudos não clínicos realizados, contendo tipo de estudo, espécie, situação de BPL, via de administração, dose, lote e processo utilizado, código do estudo e outras informações pertinentes, conforme o caso.

***6.2 Farmacologia***

Incluir a tabela (traduzida) do documento Módulo 2 - Pharmacology tabulated summary - overview - study program.

***6.2.1. Farmacodinâmica primária***

Incluir uma tabela com o resumo dos estudos realizados (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de tipo de estudo, sistema de teste, via/frequência/duração, dose, número de animais testadso ou número de replicatas, principais achados, situação de BPL, código do estudo e outros informações pertinentes, conforme o caso.

Para biossimilares:

Uma bateria de estudos de ligação ao receptor ou ensaios baseados em células (muitos dos quais já podem estar disponíveis em ensaios relacionados à qualidade) normalmente fazem parte do exercício de comparabilidade para avaliar se há diferenças na reatividade e determinar o provável fator causal.

Discutir a adequação (estado da arte) dos ensaios *in vitro* utilizados, com atenção especial à sensibilidade, especificidade e capacidade de fornecer evidências de que as diferenças observadas no desempenho em ensaios *in vitro* não são clinicamente relevantes.

Os ensaios de funcionalidade *in vitro* devem abranger todos os modos de ação relevantes relativos às indicações pretendidas.

Caso tenham sido realizados estudos *in vivo*, discutir a relevância do modelo para fornecer informações complementares sobre biossimilaridade em adição à totalidade dos dados obtidos.

Incluir uma tabela com o resumo dos estudos realizados (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de tipo de estudo, sistema de teste, via, dose, principais achados, status BPL, código do estudo.

***6.2.2. Farmacodinâmica secundária***

Incluir uma tabela com o resumo dos estudos realizados (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de tipo de estudo, sistema de teste, via/frequência/duração, dose, número de animais testado ou número de replicatas, principais achados, status BPL, código do estudo e outros informações pertinentes, conforme o caso.

***6.2.3. Farmacologia de segurança***

Incluir uma tabela com o resumo dos estudos realizados (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de tipo de estudo, sistema de teste, via/frequência/duração, dose, número de animais testado ou número de replicatas, principais achados, status BPL, código do estudo e outros informações pertinentes, conforme o caso.

***6.3. Farmacocinética***

Incluir uma tabela com o resumo dos estudos realizados (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de tipo de estudo, sistema de teste, via/frequência/duração, dose, número de animais testados, situação de BPL, código do estudo e outras informações pertinentes, conforme o caso.

Caso existam dados adicionais acerca da caracterização da PK do produto, como por exemplo, estudos que avaliaram as interações farmacocinéticas, anticorpos antidroga, estudos em animais juvenis ou prenhes, estes devem ser fornecidos de forma resumida. nesta seção.

Os resultados devem ser apresentados de forma resumida e preferencialmente em formato tabular.

***6.4. Toxicologia***

Incluir uma tabela com o resumo dos estudos realizados (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de tipo de estudo, sistema de teste, via/frequência/duração, dose, número de animais testado, situação de BPL, código do estudo e outras informações pertinentes, conforme o caso (Referência CTD módulo 2 - TOXICOLOGY TABULATED SUMMARY).

***6.4.1. Estudos de toxicidade de dose única***

Incluir uma tabela com o resumo do(s) estudo(s) realizado(s) (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de sistema de teste, via/frequência/duração, dose, número de animais testado, dose não letal máxima observada, dose letal aproximada, principais achados, código do estudo e outros informações pertinentes, conforme o caso.

***6.4.2. Estudos de toxicidade de dose repetida***

Incluir uma tabela com o resumo do(s) estudo(s) realizado(s) (uma linha para cada estudo). A tabela deve conter as informações de sistema de teste, via/frequência/duração, dose, número de animais testado, dose não letal máxima observada, dose letal aproximada, principais achados (incluindo NOAEL), código do estudo e outros informações pertinentes, conforme o caso.

Para biossimilares: Se um estudo de segurança *in vivo* foi realizado, discutir a relevância do estudo para fornecer informações complementares sobre biossimilaridade.

***6.4.3. Genotoxicidade***

Incluir uma visão geral dos testes realizados conforme o caso. Se os estudos de genotoxicidade não foram conduzidos, apresentar justificativa.

***6.4.4. Carcinogenicidade***

Incluir uma visão geral dos testes realizados. Se os estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos,apresentar justificativa.

***6.4.5. Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento:***

Apresentar uma visão geral dos estudos realizados, de preferência em uma tabela acerca de: i) Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial; ii) Desenvolvimento embriofetal; iii) Desenvolvimento pré-natal e pós-natal; IV) Estudos em que a prole (animais juvenis) é dosada e/ou avaliada posteriormente. Podem ser consideradas informações relevantes para toxicidade reprodutiva de outras seções do dossiê, seja como referência cruzada ou como fatos. Por exemplo, histopatologia de órgãos reprodutivos de toxicidade de dose repetida, efeitos endócrinos, farmacocinética, farmacodinâmica.

Avaliar os dados de exposição e distribuição em animais gestantes e/ou lactantes e na prole (incluindo excreção no leite).

***6.4.6. Tolerância local***

Incluir um breve comentário sobre se o produto apresentou alguma evidência de irritação no local de administração. Caso o estudo tenha sido incorporado no estudo de dose repetida referenciar esta informação e apresentar a conclusão.

***6.4.7. Outros estudos de toxicidade***

Quaisquer outros estudos realizados, tais como antigenicidade, imunotoxicidade, entre outros devem ser brevemente comentados nesta seção.

***6.5. Discussão e conclusões sobre os estudos não-clínicos***

Apresentar uma breve discussão dos resultados e conclusões.

Achados importantes devem ser discutidos, bem como a potencial relevância para uso humano. Para biossimilares: avaliar e discutir os resultados de comparabilidade entre o medicamento teste e referência obtidos nos estudos não clínicos, se aplicável. Se forem observadas diferença apresentar racional técnico do potencial impacto na atividade funcional, PK/PD ou toxicológicos.

*Comentários do avaliador do programa não clínico*

# ***7. ASPECTOS CLÍNICOS***

***7.1. Introdução e aspectos do desenvolvimento clínico***

(Referência CTD Módulo 2.5 – Clinical Overview).

Indicação(ões) proposta(s);

Descrever brevemente as características da patologia, tratamentos aprovados no Brasil e racional para uso do produto para o tratamento na(s) indicação(ões) propostas;

Descrever o mecanismo de ação;

Incluir uma breve apresentação dos estudos clínicos que subsidiam a petição e o desenvolvimento clínico em relação à indicação e posologia propostas;

Apresentar uma visão geral do produto a ser comercializado traçando um paralelo com o produto utilizado ao longo do programa clínico (substância ativa e produto terminado).

Informar se todos os ensaios clínicos foram realizados de acordo com a BPC.

Incluir uma tabela com a visão geral do programa clínico, incluindo as informações: título e código do estudo, fase, faixa etária, , nº de sujeitos, tratamento, duração do tratamento, status do estudo (completo/em andamento);

***7.2. Farmacologia Clínica:***

#### **7.2.1. Farmacocinética**

Inserir uma visão geral sobre os estudos realizados para caracterização da farmacocinética do produto.

Deve ser fornecida uma breve informação sobre a metodologia para avaliação de PK, por exemplo, desenho do estudo/PK populacional, número e características dos pacientes/voluntários saudáveis incluídos nos diferentes estudos e uma breve descrição dos ensaios usados, bem como informações de validação.

Caso existam dados farmacocinéticos obtidos de voluntários saudáveis, além da PK de pacientes, ambos deverão ser descritos em separado e comentar acerca das diferenças encontradas.

Abordar especificamente se os dados farmacocinéticos na população pediátrica estão disponíveis, bem como populações especiais.

Os resultados devem ser apresentados de forma resumida e a avaliação estatística dos principais parâmetros avaliados devem ser apresentados preferencialmente por meio de tabelas (Referência (módulo 2.7).

Apresentar um breve racional com base nos dados obtidos para determinação da posologia proposta em bula. Evidenciar se devem ser feitos ajustes de dose em populações especial (exemplo: insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e pesos corporais extremos).

Para biossimilares: Estudos comparativos de farmacocinética projetados para demonstrar a equivalência entre o produto biológico e seu comparador em relação aos principais parâmetros de farmacocinética são uma parte essencial do exercício de comparabilidade e devem ser submetidos por meio do assunto 10846 - PRODUTO BIOLÓGICO - Estudo de farmacocinética. Um quadro resumo contendo as informações do desenho do estudo comparativo e resultados deve ser incluído nesta seção.

Apresentar uma seção específica para avaliação da imunogenicidade: i) Descrever a estratégia para detecção de ADA; ii) apresentar os resultados de ADA e NAbs; iii) Apresentar metodologia e resultados para avaliação de impacto da presença de ADA na segurança, eficácia e PK do produto.

#### **7.2.2. Farmacodinâmica e Farmacocinética -Farmacodinâmica (PK/PD)**

A seção 7.2.2 deve ser utilizada para informar dados de PD e PK/PD de produtos que não sejam biossimilares. Para biossimilares, utilizar a seção específica 7.2.2.1. As seções sem informação podem ser preenchidas com “N/A”.

Apresentar uma visão geral dos estudos realizados, bem como características destes (desenho, população e desfechos).

O desenho dos estudos incluindo os desfechos deve ser criticamente comentado em termos de relevância clínica dos biomarcadores, intervalo de doses testadas e número de amostras incluídas.

Além disso, esses estudos devem investigar efeitos de covariáveis na farmacologia primária, como por exemplo, idade ou peso corpóreo nas relações PK/PD.

Se disponível, as abordagens de resposta à exposição e PK/PD com base nos dados dos estudos devem ser descritas.

O modo de ação farmacodinâmica em relação aos efeitos fisiológicos terapêuticos (ação farmacodinâmica primária) deve ser descrito.

Além disso, levando em consideração a natureza da substância sob investigação, devem ser discutidas potenciais ações farmacodinâmicas secundárias.

***7.2.2.1 Avaliação de Farmacodinâmica de Biossimilares.***

**Descrição dos Estudos**

**Objetivo**

**Tratamento**

**Comparador**

Descrição e justificativa do comparador selecionado.

Informar os lotes utilizados.

Informar origem e se são os mesmos produtos e lotes utilizados nos estudos de comparabilidade analítica.

**Dados do candidato a biossimilar utilizados no estudo**

Lotes utilizados, se são de escala comercial e data de fabricação.

**População avaliada**

Descrição e justificativa da população avaliada, incluindo avaliação sobre sensibilidade e comparação com outras populações possíveis.

Justificativa de possibilidade de extrapolação de resultados para outras populações.

**Desfechos**

Descrição dos desfechos principais e secundários.

Justificativa da seleção desfechos que inclua dados sobre sensibilidade para detectar diferenças.

**Margens de equivalência ou não inferioridade**

Descrição e justificativa.

**Resultados**

Citar e justificar desvios importantes.

**Conclusões**

***7.2.2.2. Avaliação de resposta imunológica para Vacinas***

**Introdução**

Informar se há correlato de proteção cientificamente estabelecido.

**Descrição dos estudos**

**Objetivo**

**Duração do estudo**

**Comparador**

**População avaliada**

**Desfechos de resposta humoral**

Métodos para avaliação e informar se estão validados ou parcialmente validados.

Anticorpos de ligação.

Anticorpos neutralizantes.

**Desfechos de resposta Celular**

Métodos para avaliação e informar se estão validados ou parcialmente validados.

**Resultados**

Apresentar dados sobre população, incluindo análise por ITT e PP.

Desvios – descrição sobre desvios críticos.

Resultados de avaliação Resposta Humoral.

Anticorpos de ligação.

Anticorpos neutralizantes.

Resultados de avaliação resposta celular.

Resultados por subgrupos.

Faixa etária.

Soropositividade anterior.

Outros fatores.

Avaliação com administrações simultâneas com outras vacinas.

**Conclusões**

Abordar possibilidade de extrapolação de dados para outras faixas etária e apresentar justificativa, conforme o caso.

#### **7.2.3. Discussão e Conclusões de Farmacologia Clínica**

Apresentar uma breve discussão dos resultados e conclusões.

*Comentários do avaliador do programa de farmacologia clínica*

***7.3. Estudos de Eficácia Clínica e Segurança***

Recomendações gerais:

Inserir informações com os detalhes necessários para compreensão do pacote clínico, salientando os aspectos positivos e as deficiências. A cópia indiscriminada de informações do dossiê não é recomendada. Recomendamos a utilização do Módulo 2 – Common Technical Documet (CTD) como referência.

Nas subseções, para desenvolvimentos clínicos normalmente mais abreviados, como de biossimilares, o estudo pivotal deve ser descrito com detalhes. Já no caso de desenvolvimentos clínico extensos, como no caso de vacinas, por exemplo, elencar os estudos pivotais e os descrever com detalhes (os demais apresentar uma breve descrição da metodologia e resultados). O mesmo racional deve ser aplicado para os resultados de programa clínico extenso. Neste caso, recomendamos a apresentação dos resultados de eficácia e segurança de forma integrada, sempre que possível.

O desenho do estudo e resultados devem ser apresentados e discutidos de forma crítica conforme a relevância de cada um dos estudos, que devem ser identificados pelo título e código do estudo.

O uso de tabelas, gráficos e figuras é encorajado em lugar de textos muito extensos.

Inserir justificativa técnica para pontos críticos, conforme o contexto do pleito, como por exemplo: ausência de randomização, controle, uso de desfechos substitutos, entre outros aspectos.

Dados já apresentados em uma seção não devem ser repetidos no documento, a não ser que seja estritamente necessário para compreensão da informação. Preferencialmente realizar a referência cruzada.

#### **7.3.1. Introdução**

Inclua uma breve introdução sobre as características gerais dos dados apresentados nesta seção relativos à indicação proposta.

Apresentar uma visão geral preferencialmente no formato de tabela dos estudos clínicos relevantes contendo as seguintes informações, se apropriado: código do estudo, título, fase do estudo, desenho e número de sujeitos por braço de tratamento, posologia, objetivos, duração, principais critérios de inclusão, desfecho primário, características basais como idade, sexo e gravidade da doença, duração, status do estudo (em andamento/completo), conformidade dos estudos com as BPCs.

Descrever a experiência em populações especiais, caso seja relevante para a indicação terapêutica proposta.

#### **7.3.2. Estudos de seleção de dose:**

Descrever brevemente os desenhos dos estudos que contribuem para a seleção de uma ou mais doses nos estudos pivotais. O intervalo das doses estudadas e a justificativa de desfechos devem ser discutidos.

Dependendo dos desfechos, a seção de farmacologia clínica poderá ser referenciada, conforme o caso (não repetir informações já apresentadas em outras seções).

Discutir os resultados e descrever como eles contribuíram para os objetivos de seleção de dose e esquema posológico, bem como caracterização da relação dose-resposta..

#### **7.3.3. Estudos Principais**

Citar os estudos que serão apresentados nesta seção.

**Código do estudo**

Título:

**Metodologia**

**Desenho**

**Participantes do estudo**

Listar os critérios de inclusão e exclusão;

**Tratamentos**

Apresentar detalhes do tratamento (ou outro tipo de intervenção) pretendido para cada grupo e como/quando deveriam ser administrados.

Descrever o controle utilizado, informando se foi um controle ativo ou placebo.

Informar o (s) número (s) de lote do produto

**Objetivos**

Especificar os objetivos primários, secundários e adicionais, conforme o caso.

**Desfechos (endpoints)**

Informar os desfechos primários e secundários e inserir breve comentário sobre a relevância clínica dos desfechos.

Apresentar justificativas e discutir a validade para escolha de qualquer desfecho substitutivo.

**Tamanho da amostra**

Informar o tamanho da amostra e como foi determinada.

**Randomização, cegamento (mascaramento)**

Métodos usados para gerar a sequência de alocação aleatória e critérios de estratificação para implementá-la.

Em relação ao cegamento, informar se os participantes, os que administraram as intervenções e os que avaliaram os resultados estavam cientes da designação do grupo e como o sucesso do mascaramento foi avaliado.

**Metodologia estatística**

Apresentar uma breve descrição da metodologia estatística usada. Incluir os seguintes itens, conforme o caso:

População de análise de eficácia

Desfechos primários e hipóteses testadas

Margem de não inferioridade ou de equivalência definidas e a justificativa de seleção das margens

Análise de sensibilidade dos desfechos de eficácia primários

Análise dos desfechos secundários

Ajuste de multiplicidade

Análise interina

Análise de subgrupo e análise ajustada

Discutir quaisquer desvios do plano de análise estatística pré-especificado.

**Resultados**

**Fluxo dos participantes**

Descrever o fluxo do progresso dos participantes do estudo através de todas as fases do estudo. Diagramas devem ser usados sempre que possível.

Especificamente, para cada grupo, relatar entre outras informações, o número de participantes designados aleatoriamente, que receberam o tratamento pretendido, que completaram o protocolo do estudo e analisados para o resultado primário

**Condução do estudo**

Indicar resumidamente se foram feitas alterações importantes no protocolo (a menos que descrito na análise estatística).

Desvios de protocolo

Apresentar, em formato de tabela, a descrição e frequência dos desvios de protocolos maiores e críticos que ocorreram na condução do estudo, por braços do estudo.

**Características demográficas e clínicas basais de cada grupo.**

Descrever particularmente qualquer assimetria nas características entre os braços de tratamento.

Discutir como a população do estudo reflete a indicação pretendida (ou difere).

Discutir as semelhanças e quaisquer discrepâncias entre os grupos de tratamento (se aplicável). Histórico de tratamentos prévios, como procedimentos cirúrgicos, medicação prévia ou concomitante, entre outros, também devem ser discutidos, conforme o caso.

Discutir a adesão ao tratamento, se apropriado.

Incluir uma tabela comparativa entre os braços de tratamento com um resumo das características demográficas basais

Incluir uma tabela comparativa entre os braços de tratamento com um resumo das características basais da patologia.

**Números de participantes**

Informar o número de participantes em cada grupo incluído em cada análise e tipo de análise (ex. “intenção de tratar”). Os dados devem ser relatados em números absolutos, quando viável (por exemplo, 10/20, não 50%).

**Resultados e estimativas**

Para cada desfecho primário e secundário, fornecer um resumo dos resultados com precisão estimada (por exemplo, IC 95%).

A relevância clínica do efeito observado deve ser descrita, uma vez que pode ser particularmente importante para a avaliação benefício-risco.

**Análises complementares**

Abordar a multiplicidade relatando qualquer outra análise realizada, incluindo análises de subgrupo e análises ajustadas, incluindo as pré-especificadas e exploratórias (análise de subgrupo e outras técnicas *post hoc*).

Análises de Modelagem e Simulação (M&S) (por exemplo, POP-PK, POP-PK PD) para caracterização complementar da dose - resposta e o impacto de fatores intrínsecos/extrínsecos em uma população mais diversa podem ser incluídos como análises auxiliares. Discutir a consistência dos resultados com o conhecimento prévio de estudos de dose - resposta e resultados clínicos.

**Sumário dos estudos de eficácia e segurança principais**

Deve ser apresentado um resumo em formato de tabela das informações mais relevantes para descrever os dados de eficácia gerados no(s) ensaio(s) principal(is). Este resumo refletir os resultados da análise que foi considerada mais relevante (preferencialmente (m)ITT e PP, mas talvez também subgrupo clinicamente definido [pré-especificado ou post-hoc], etc.). A análise primária pré-especificada deve ser apresentada em qualquer caso.

A tabela modelo a seguir deve ser usada para exibir os dados dos estudos específicos. O nível de detalhamento deve ser ajustado aos dados necessários para a discussão e conclusão sobre os benefícios, bem como a avaliação benefício-risco. Os grupos de tratamento devem ser apresentados em células separadas, assim como as informações sobre diferentes conjuntos de análise (por exemplo, ITT e PP). As razões para as *drop-outs* devem ser resumidas.

Diferentes estudos principais devem ser apresentados em tabelas separadas. Nenhum texto adicional está previsto nesta seção além dessas tabelas. Uma descrição detalhada desses testes com, por exemplo, informações sobre projeto e cálculo de potência é apresentada em outras seções. Os dados de segurança estão sujeitos à seção “Segurança clínica”.

Os resumos dos estudos devem ser apresentados em formato de tabela, conforme os modelos a seguir:

(Em caso de extenso programa clínico, apresentar o resumo no formato de tabela apenas dos estudos principais).

| **Título:** < título > como descrito no relatório clínico |
| --- |
| Identificação do Estudo | <código>listar todos os códigos começando com o número do protocolo seguido por outros disponíveis- conforme disponível - número EudraCT, número ISRCT, outros códigos que permitem referência cruzada a publicações |
| Desenho do Estudo | <texto livre>descrever os elementos-chave do desenho (cruzado, paralelo, escalonamento de dose, resposta de dose fixa), incluindo randomização, cegamento, ocultação de alocação, mono/multicêntrico, etc. |
| Duração da fase principal Duração da fase de indução (Run-in phase):Duração da fase de extensão: | <tempo>< tempo >< tempo > |
| Hipótese | <Superioridade> < Equivalência> <Não-inferioridade> <Exploratório: especificar> |
| Grupos de Tratamentoadicionar quantas linhas forem necessárias paradescrever os grupos de tratamento | < identificação do grupo >fornecer abreviação para uso posterior na tabela da seção de resultados, conforme o caso | <tratamento>. <duração>, <número de sujeitos randomizados> |
| < identificação do grupo > | <tratamento>. <duração>, <número de sujeitos randomizados> |
| < identificação do grupo > | <tratamento>. <duração>, <número de sujeitos randomizados> |
| Desfechos (endpoint) e definições:adicionar quantas linhas forem necessárias para descrever os desfechos; para os desfechos secundários, selecionar os mais relevantes e os descreva na seção de resultados | <Desfechos Co-primários> | <legenda>gerar abreviação para uso posterior na tabela da seção de resultados, conforme o caso | < texto livre > apresentar uma breve descrição |
| <Secundário><outro: especificar> | <legenda> | < texto livre > apresentar uma breve descrição |
| <Secundário><outro: especificar> | < legenda > | < texto livre > apresentar uma breve descrição |
| Fechamento do banco de dados | <data> |
| **Resultados de Análises**apresentar o resultado separado para cada análise considerado relevante para a conclusão do estudo; em qualquer caso, a análise primária pré-especificada deve ser apresentada. |
| **Descrição da Análise** | **Análise Primária** |
| Descrição da População de análise e o período de análise (time point) | <Intenção de tratar> <Por protocolo> <outras: especificar>adicionar uma breve descrição da definição da população<time point> |
| Estatísticas descritivas e estimativa da variabilidade  | Grupo de Tratamento  | < identificação do grupo>*de acordo com a terminologia definida acima* | < identificação do grupo>*de acordo com a terminologia definida acima* | < identificação do grupo>*de acordo com a terminologia definida acima* |
| Número de sujeitos | <n> | <n> | <n> |
| <desfecho>*legenda definida acima*(<estatística>)*por exemplo. média, mediana, etc* | <point estimate> | <point estimate> | <point estimate> |
| <variabilidade estatística>por exemplo, desvio padrão, intervalo de confiança, etc | < variabilidade> | < variabilidade> | < variabilidade> |
| <endpoint> (<estatística >) | <point estimate> | <point estimate> | <point estimate> |
| <variabilidade estatística> | < variabilidade > | < variabilidade > | < variabilidade > |
| <desfecho> (<estatística >)<estatística da variabilidade> | <point estimate>< variabilidade > | <point estimate>< variabilidade > | <point estimate>< variabilidade > |
| Comparação das estimativas de efeito*adicionar quantas linhas forem necessárias para descrever o teste estatístico relevante realizado* | < parâmetro <Co->Primário  | Grupos de tratamento | <descrição do grupo>*de acordo com a terminologia acima* |
| <teste estatístico> *por exemplo, diferença entre grupos* | <point estimate> |
| < variabilidade estatística >*por exemplo. intervalo de confiança, etc.* | < variabilidade > |
| Valor - p *indicar o teste estatístico usado, por ex. ANOVA}* | < Valor - p > |
| <<Co->Primário ><Secundário><outros: especificar> endpoint*indicar o endpoint usando a terminologia de acordo com a seção “Endpoint e definições* | Grupos de tratamento | < descrição do grupo > |
| < teste estatístico > | < estimativa> |
| < variabilidade estatística > | < variabilidade > |
| Valor - p | < Valor - p > |
| <<Co->Primary ><Secundário><outro: especificar>  | Grupos de tratamento | < descrição do grupo > |
| < teste estatístico > | < estimativa > |
| < variabilidade estatística > | < variabilidade > |
| Valor - P | < Valor - P > |
| Notas | <texto livre>considerar entre outras as seguintes informações: motivos de drop-outs,achados críticos no que diz respeito à análise |
| **Descrição da análise** | **<** **Análise secundária> <Análise co-primária> <Outra, especifique: >**indicar se a condução da análise foi pré-especificada em protocolo |
| Repetir todas as seções para análises relevantes |  |

#### **7.3.4. Estudos clínicos em populações especiais**

Descrever se aplicável ou indicar “Não aplicável”.

Trata-se de estudos, por ex. em crianças, idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Descrever esses estudos (se houver) conforme sugerido para os estudos principais (tabela resumo), incluindo considerações sobre ajustes de dose.

Estudos já apresentados não devem ser repetidos nesta seção.

Se a doença/condição for prevalente em indivíduos idosos, quaisquer estudos clínicos randomizados (RCTs) específicos nesta população devem ser apresentados ou a ausência destes deve ser indicada. A apresentação de dados por faixa etária podem ser apresentados, por exemplo, conforme o modelo de tabela abaixo:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Idade 65-74(N. de sujeitos/total) | Idade 75-84(N. de sujeitos/total) | Idade 85+(N. de sujeitos/total) |
| Estudos controlados |  |  |  |
| Estudos não controlados |  |  |  |

#### **7.3.5. Análise realizada entre estudos (análises agrupadas)**

Descrever se aplicável ou indicar “Não aplicável”.

Os critérios utilizados para essas análises devem ser declarados e podem envolver análise exploratória em todo o banco de dados considerando diferentes modificadores de efeito (sexo, idade, interações medicamento-doença, tabagismo etc.).

Além disso, pode ser necessário considerar a relação dose-efeito em populações especiais (peso, depuração de creatinina, etc.).

#### **7.3.6. Estudos de suporte**

Descrever se aplicável ou indique “Não aplicável”.

Apresentar uma visão geral de forma concisa.

#### **7.3.7. Discussão e conclusões sobre a eficácia clínica**

Em termos de estrutura deve, em princípio, seguir o fluxo da apresentação de resultados acima.

A discussão deve ser clara e concisa, abordando os principais achados.

Para cada seção, a discussão deve abordar os seguintes pontos:

1. Identificar as descobertas e deficiências mais importantes (não repetir os resultados). Descrever como os resultados concordam. Resumir as evidências para cada conclusão.

2. Discutir se os dados apresentados cumprem os requisitos (legais, diretrizes, guias científicos).

3. Descrever as principais questões levantadas.

Tanto o desenho do estudo quanto os resultados devem estar sujeitos à discussão crítica. Seja explícito sobre a visão dos elementos chave, como escolha de comparadores, pontos finais, bem como deficiência dos dados.

*Comentários do avaliador do programa de eficácia e segurança clínica*

#### **7.3.8 Segurança clínica:**

Apresentar uma breve introdução das características gerais dos dados apresentados.

Sempre que possível, apresentar a análise integrada dos dados de segurança (dependendo do desenho do estudo e população avaliada).

Informar se foi realizada avaliação integrada de segurança e quais estudos compõem o banco de dados da visão geral de segurança.

Para biossimilares, a avaliação da segurança deve destacar quaisquer diferenças clínicas potencialmente significativas em termos de perfil de segurança entre o comparador e o biossimilar.

Para vacinas deverá ser apresentada a avaliação dos resultados referentes à análise de reatogenicidade, de eventos adversos locais e sistêmicos.

Os dados de segurança dos itens 7.5.2. ao 7.5.5. devem ser apresentados para cada estudo conduzido para avaliação de segurança.

##### 7.3.8.1. Características da população avaliada e extensão da exposição

Inserir uma lista dos estudos clínicos que contribuem para a avaliação de segurança (tabelas-resumo são preferidas para este dado).

Para cada estudo clínico deve-se fornecer uma data de corte de dados. Além disso, fornecer o número e características dos pacientes incluídos (idade, estágio/gravidade da doença) e indivíduos saudáveis (podem ser incluídos na tabela-resumo). Tamanho do banco de dados de segurança em 6 meses e 12 meses, para tratamento de longo prazo.

Indicar especificamente o banco de dados de segurança para pacientes pediátricos por faixa etária, quando apropriado, se aplicável.

Apresentar resultados da avaliação de segurança por subgrupos da população, como a avaliação por faixa etária, tratamentos anteriores e concomitantes, comorbidades e outros relevantes.

Discutir quaisquer limitações do banco de dados de segurança em relação à população-alvo proposta, e como será sanado tal aspecto.

##### 7.3.8.2. Eventos e Reações adversas

Descrever os eventos adversos e reações adversas, com as suas respectivas frequências por grupo avaliado e com descrição por Classes de Sistemas e Órgãos (SOC), termo preferencial (PT) que inclui dados sobre a gravidade de todos os eventos adversos.

As reações adversas descritas neste item devem ser as propostas e justificadas para o texto de bula.

##### 7.3.8.3. Eventos adversos de interesse especial (AESI)

Apresentar a definição de AESIs,

Descrever e discutir a ocorrência e gravidade de AESIs nos estudos clínicos.

##### 7.3.8.4. Eventos adversos graves (SAEs) e mortes:

Informar sobre eventos adversos graves e óbitos.

Os resultados devem ser fornecidos pela SOC (termo preferencial), incluindo dados sobre a gravidade dos eventos adversos graves. Um resumo no formato tabela é recomendado (Referência Módulo 2.7).

##### 7.3.8.5. Achados laboratoriais

Comentar apenas os parâmetros avaliados em que houve alteração.

##### 7.3.8.6. Resultados de Imunogenicidade

Incluir os achados da avaliação de anticorpos antidroga (ADA), incluindo incidência, tempo para início do desenvolvimento e duração da resposta, desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. O impacto na segurança deve ser avaliado.

##### 7.3.8.7. Segurança em populações especiais

Breve resumo de todas as informações disponíveis, derivadas de estudos pré-clínicos e clínicos, a fim de fundamentar as declarações específicas em texto de bula (por exemplo, diferenças relacionadas ao sexo, riscos para o uso em mulheres grávidas, efeito presumido ou observado em crianças (nas faixas etárias relevantes), idosos, etc.).

Em geral, a redação deve ser concisa e detalhes além da informação básica devem ser fornecidos apenas quando relevantes para a avaliação crítica.

##### 7.3.8.8. Descontinuação devido a eventos adversos

Breve resumo preferencialmente em formato de tabela (Referência Módulo 2.7).

##### 7.3.8.9. Discussão e conclusões relativos aos aspectos de segurança clínica

A empresa deve apresentar uma discussão crítica dos dados e conclusões.

*Comentários do avaliador do programa de eficácia e segurança clínica*

# ***8. DADOS COMPLEMETARES***

***8.1. Plano de Farmacovivilância e Gerenciamento de Risco***

A empresa submeteu o Plano de Farmacovigilância e Gerenciamento do Risco à Gerência de Farmacovigilância – GFARM/GGMON da Anvisa, sob número de expediente xxxxxxxx. Após análise da documentação, a GFARM considerou o Plano de Farmacovigilância aceitável para o monitoramento do uso do produto, uma vez que as ações de rotina apresentadas podem ser consideradas aplicáveis e oportunas para o gerenciamento dos riscos identificados, potenciais e das informações faltantes (Parecer xx GFARM anexado ao sistema Datavisa).

***8.2. Avaliação do modelo de bula, rotulagem***

O aditamento de expediente n° XXXXX/XX-X - 11402 - PRODUTO BIOLÓGICO - Documentação para análise de bula, dizeres de rotulagem e nome comercial foi avaliado e anuído pela CBRES, conforme o documento AVALIAÇÃO TÉCNICA CBRES – XX, anexado ao sistema Datavisa.

O modelo de bula aprovado pela GPBIO na solicitação de registro encontra-se no expediente XXXXX/XX-X.

***8.4. Consultores Ad hoc***

A avaliação externa foi solicitada pela Gerência e o Parecer Técnico Científico foi encaminhado à Anvisa em XX/XX/XXXX.

# ***9. AVALIAÇÃO BENEFÍCIO/RISCO***

***9.1. Documentação sobre qualidade***

***9.2. Documentação sobre eficácia e segurança***

A indicação terapêutica do medicamento se trata de uma necessidade médica não atendida atualmente, motivo pelo qual foi solicitada e concedida a priorização de análise **OU**

Não se trata de uma necessidade médica não atendida. Atualmente, estão disponíveis terapias para o tratamento dessa patologia.

**Benefícios**

Os benefícios do uso do nome do produto (ativo) para as indicações solicitadas foram estabelecidos pelos resultados do estudo pivotal XXXX e apoiados pelos estudos XXXX.

Descrever brevemente os efeitos benéficos – resultados de eficácia

Incertezas sobre os efeitos benéficos:

Riscos

Quanto à imunogenicidade de nome do ativo,

Incertezas sobre os riscos:

Avaliação Benefício/Risco:

Os estudos submetidos foram avaliados e indicam a eficácia de Nome\_Comercial (ativo) para o tratamento de XXXX em pacientes XXXX.

Em geral, o perfil de segurança do produto foi favorável **OU** desfavorável ao uso do produto na indicação proposta.

Assim, considerando todas as informações disponíveis até o momento, conclui-se que a avaliação benefício/risco pode ser considerada positiva. As seguintes indicações foram aprovadas:

# ***9. AVALIAÇÃO DE BIOSSIMILARIDADE***

Os benefícios do uso do [NOME DO ATIVO] para as indicações solicitadas foram estabelecidos pelo produto comparador [NOME DO PRODUTO COMPARADOR] e, assim, esse pleito foi desenvolvido pela via da comparabilidade com o objetivo de demonstrar que esse produto mantém perfil de eficácia e segurança semelhantes ao [NOME DO PRODUTO COMPARADOR].

***9.1. Exercício de comparabilidade e indicações reivindicadas***

#### **9.1.1 Documentação sobre qualidade**

#### **9.1.2. Sumário dos resultados não clínicos**

#### **9.1.3. Sumário dos resultados clínicos**

***9.2. Incertezas e limitações sobre biossimilaridade***

***9.3. Discussão sobre biossimilaridade***

***9.4. Extrapolação de indicações***

***9.5. Conclusões sobre biossimilaridade***

Com base na análise dos dados enviados, nome do produto (ativo) é considerado <não> biossimilar ao produto comparador. Portanto, uma relação benefício/risco comparável ao produto de referência <não> pode ser concluída.

***10. TERMOS DE COMPROMISSO***

.

# ***11. CONCLUSÃO:***

***11.1- Recomendação dos responsáveis pela análise***

O processo especificado atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 79.094/1977, Resolução RDC nº. 55/2010 e Resolução RDC nº. 412/2020 e outras regulamentações complementares.

Em caso de análise via RDC n° 205/2017, acrescentar os seguintes dizeres:

“Esse medicamento foi avaliado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.”

Ante o exposto, sugere-se o **DEFERIMENTO** da petição, para as seguintes apresentações:

* LISTAR AS APRESENTAÇÕES CONFOME CADASTRO NO DATAVISA

Este é o Parecer.

À Vossa Consideração.





***11.2 – Conclusão do Revisor do Parecer***

Este parecer foi revisado por mim e emito a seguinte conclusão:

**​​☐​  DE ACORDO COM O PARECER, referente ao expediente XXXXX/XX-X GPBIO/GGBIO.**

**​​☐​    EM DESACORDO COM O PARECER, conforme despacho:**

Clique ou toque aqui para inserir o texto.



***11.3 – Conclusão do Gestor***

**​​☐​  APROVADO, Parecer técnico referente ao expediente XXXXX/XX-X GPBIO/GGBIO.**

**​​☐​      NÃO APROVADO, conforme despacho:**

​​

​Clique ou toque aqui para inserir o texto.

