

“Debater o uso da fosfoetanolamina sintética para o tratamento do câncer”

Audiência Pública

Comissão de Seguridade Social e Família

Meiruze Sousa Freitas

Superintendente de Medicamentos e Produtos Biológicos

Brasília DF, 12 de novembro de 2015



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Regulação Sanitária

PROTEGER A SAÚDE
DA POPULAÇÃO

Minimizar riscos à saúde
decorrentes da produção e do
consumo de produtos e serviços

PROMOVER A SAÚDE
DA POPULAÇÃO

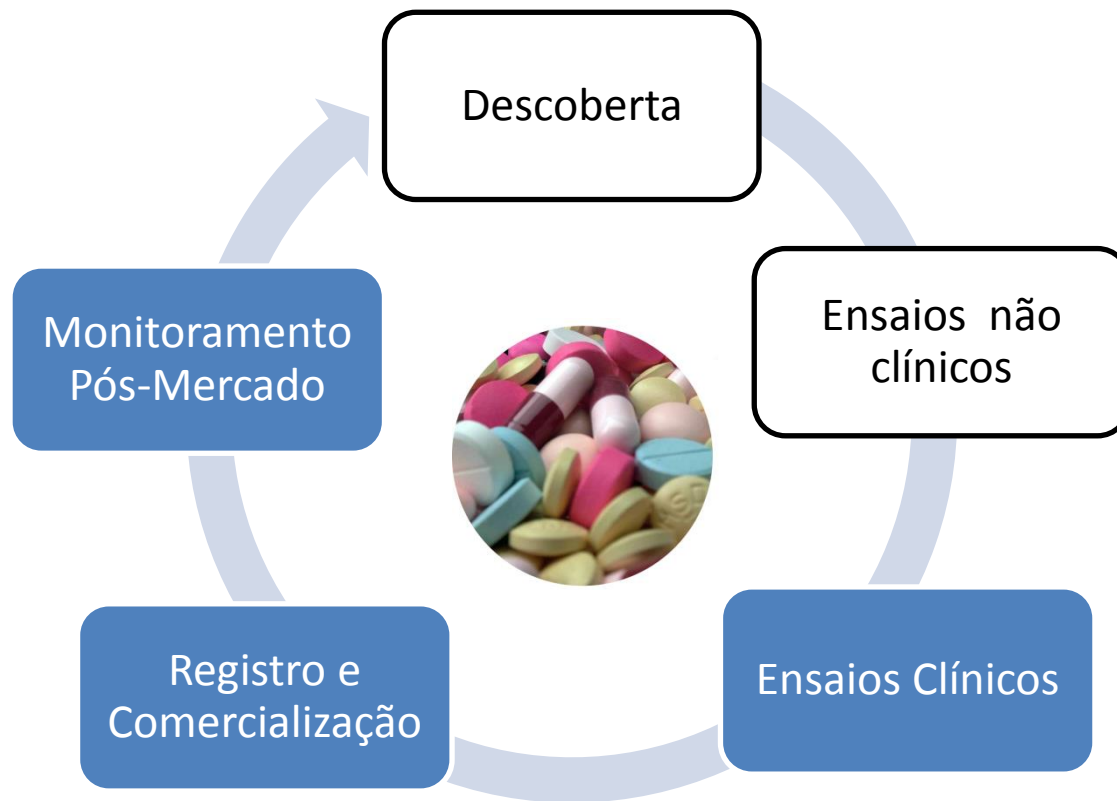
Ampliar o acesso a bens e
serviços que melhorem a saúde e
a qualidade de vida da população



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Regulação de Medicamentos



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Regulação de Medicamentos: base legal

Lei n.º 6360/1976

“**Art. 12 Nenhum** dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo **antes de registrado** no Ministério da Saúde.”

“**Art. 16 O registro** de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

(...)

II - que o produto, através de **comprovação científica e de análise**, seja reconhecido como **seguro e eficaz** para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias;

III - tratando-se de **produto novo**, que sejam oferecidas **amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários**”



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Regulação de Medicamentos: normativas

RDC nº 09/2015

“Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de **definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos**, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa.”

- ✓ Adota um modelo de regulação **harmonizado com as principais agências internacionais**;
- ✓ Define **prazos** para que a Anvisa realize a avaliação dos Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)
- ✓ Incentiva o desenvolvimento de **pesquisas em território nacional**.

RDC nº 37/2014

Priorização da análise técnica de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica:

- com **inovação radical fabricado no País** ou que atendam sua regra de origem ou Processo Produtivo Básico, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no País; e



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Regulação de Medicamentos: normativas

RDC nº 60/2014

“**Art. 2º** Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os **critérios e a documentação mínima necessária** para a **concessão e renovação do registro de medicamentos** com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, visando **garantir a qualidade, segurança e eficácia** destes medicamentos.”

“**Art. 24** A **petição de registro** ... deverá estar acompanhada de:

I - relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo:

- a) relatório de ensaios não-clínicos; e**
- b) relatório de ensaios clínicos fase I, II e III.**

II - plano de Farmacovigilância, de acordo com a legislação específica vigente.

“**Art. 25** A empresa poderá apresentar, excepcionalmente, o relatório de ensaios clínicos contendo **estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados** com vistas a requerer o registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como **necessidade médica não atendida**

Parágrafo único. Em casos específicos onde os **estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento**, a empresa poderá submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.”



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ensaaios Pré-Clínicos

- Ensaaios não clínicos devem ser realizados para conhecer o **mecanismo de ação da molécula, determinar sua segurança e as doses seguras** para o início dos testes em seres humanos.

- Dados de segurança pré-clínicos podem ser obtidos durante o desenvolvimento do medicamento por:
 - ❖ Modelos in-silico (simulação computacional)
 - ❖ Sistemas In-vitro (cultura de células)
 - ❖ Ensaaios ex-vivo (e.g. isolamento de um órgão)
 - ❖ Modelos animais apropriados

- Os ensaios pré-clínicos devem ser conduzidos de acordo com as **Boas Práticas de Laboratório (BPL)** e os animais a serem utilizados deverão ser saudáveis, preferencialmente livres de patógenos e de origem conhecida, além de possuir peso e idade adequados ao experimento.

Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Publicado pela ANVISA



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ensaio Pré-Clínicos

Estudos Pré-clínicos necessários para as Fases Clínicas I-III

Fase I:

- ❖ Segurança Farmacológica (SNC; CV; Respiratório)
- ❖ Toxicidade Aguda
- ❖ Genotoxicidade Inicial
- ❖ Toxicidade Reprodutiva Inicial
- ❖ Tolerância Local
- ❖ Farmacocinéticos

Fases II/III:

- ❖ Genotoxicidade completos
- ❖ Toxicidade Reprodutiva Completa (machos e fêmeas)
- ❖ Toxicidade em Doses Repetidas (Extensão)
- ❖ Extensão dos Estudos Farmacocinéticos

Fase III:

- ❖ Drogas para Uso Crônico:
- ❖ Toxicidade Crônica (roedores e não roedores)
- ❖ Carcinogenicidade
- ❖ Estudos adicionais específicos (alertas)



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ensaio Clínicos – Fase I

Objetivos:

- Dados farmacocinéticos
- Dados farmacodinâmicos
- Perfil de eventos adversos
- Estabelecer dose para a atividade farmacodinâmica e/ou toxicológica.

Participantes:

Voluntários Sadios (exceto para drogas tóxicas)

Observações:

Dose Inicial baseada em estudos com animais



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ensaio Clínicos – Fase II

Objetivos:

Iniciar as determinações de eficácia e segurança em pacientes

- seleção de dose/intervalo

Estabelecer dados de ADME (absorção/distribuição/metabolismo/ excreção) para subsidiar estudos de fase III

Participantes:

Normalmente pacientes apenas com doença/condição pesquisada.

Observação:

Em estudos fase II tardios os pacientes podem ter doenças/terapias concomitantes



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ensaio Clínicos – Fase III

- ❖ Grandes Estudos Controlados com Pacientes portadores da doença pesquisada
- ❖ Significativos *endpoints* clínicos

Participantes:

Geralmente são estudos multicêntricos envolvendo centenas de pacientes

Rigorosos critérios de exclusão e inclusão

Estudos controlados - Placebo e/ou medicamento ativo



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

O papel da Anvisa nas pesquisas clínicas

- Regular as pesquisas clínicas para garantir a segurança e a validade dos dados e as Boas Práticas Clínicas (BPC), de acordo com as diretrizes internacionais;
- Avaliar o protocolo e autorizar a condução dos estudos clínicos (fase I, II e III).
- Avaliar a qualidade e a segurança do medicamento experimental;
- Inspeccionar os centros de pesquisa para verificar a aderência às Boas Práticas Clínicas nos estudos.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Regulação de Medicamentos: Dossiê de Registro

Qualidade



- Informações sobre o princípio ativo e excipientes
- Relatório de Produção
- Controle de Qualidade
- Estudos de Estabilidade
- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)

Eficácia e Segurança



- Estudos não clínicos e clínicos
- Estudos de biodisponibilidade
- Dados de Literatura Indexada



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Transparência

- Publicação no portal da Anvisa das bases técnicas e científicas de aprovação e reprovação de registro. (desde março de 2015)
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/index.asp;
- Divulgação no portal da Anvisa dos estudos clínicos aprovados
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Consulta+de+ensaios+clinicos+autorizados+pela+Anvisa>;
- Divulgação no portal da Anvisa da fila de análise de petições referentes a ensaios clínicos, registro, renovação e pós-registro de medicamento.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



PEQUISA CLÍNICA :

0000

Ordenar por Data | Voltar | Pesquisar

Ordem numérica	Data de entrada	Expediente	Código de Assunto	Descrição do Assunto
1	15/07/2015	015270010	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
2	07/08/2015	072502105	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
3	17/08/2015	073507010	10752	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Medicamentos
4	18/08/2015	073747010	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
5	25/08/2015	073750110	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
6	31/08/2015	073910910	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
7	01/09/2015	074403010	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
8	04/09/2015	074432010	10751	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) de OTCs - Serticos
9	04/09/2015	081432010	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
10	08/09/2015	082522105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
11	09/09/2015	082470105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
12	15/09/2015	082503105	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
13	15/09/2015	082597105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
14	23/09/2015	084104101	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
15	25/09/2015	084424104	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
16	30/09/2015	087409105	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
17	30/09/2015	087503105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
18	03/10/2015	089301010	10751	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) de OTCs - Serticos
19	03/10/2015	089114105	10751	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) de OTCs - Serticos
20	06/10/2015	089570105	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
21	06/10/2015	090750105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
22	13/10/2015	090553107	10755	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) de OTCs - Produtos Biológicos
23	19/10/2015	092303105	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
24	19/10/2015	092304010	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
25	20/10/2015	092503104	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
26	20/10/2015	092547105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
27	27/10/2015	094710105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
28	28/10/2015	095109104	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos
29	29/10/2015	095914105	10751	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) de OTCs - Serticos
30	03/11/2015	096700105	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
31	03/11/2015	096970104	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
32	03/11/2015	097523105	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
33	04/11/2015	097701010	10750	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Serticos
34	04/11/2015	097751105	10754	ENSAIOS CLÍNICOS - Anúncio em processo de Densif de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (0000) - Produtos Biológicos

Registros encontrados: 34

Fila de análise de pesquisas clínicas

Consulta em 11/11/2015 às 18: 58 – 34 petições de pesquisas, mais antiga de 15/07/2015



Fila de análise de registro de medicamentos novos

REGISTRO :

NOVOS

Exportar para Excel Voltar Pesquisar

Ordem numérica	Data de entrada	Expediente	Código de Assunto	Descrição do Assunto
1	09/09/2015 07:15:01	0798994155	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo
2	09/09/2015 16:45:00	0802811155	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo
3	17/09/2015 07:15:00	0826839151	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo
4	01/10/2015 07:10:00	0872396151	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo
5	02/10/2015 07:15:00	0877043153	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo
6	02/10/2015 07:20:00	0877047152	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo
7	14/10/2015 10:30:00	0903998158	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo
8	06/11/2015 07:25:00	0969247159	10464	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo

Registros encontrados: 8

Consulta em 11/11/2015 às 19:01, 08 petições de registro, a mais antiga de 09/09/2015



Programas Assistenciais

Existem 3 opções de programas assistenciais, regulamentados pela **RDC 38/2013** que permitem o uso de medicamentos ainda em fase experimental:

- **Programa de Acesso Expandido de Medicamentos:** *Programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados;*
- **Programa de Uso Compassivo de Medicamentos:** *Disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país;*
- **Fornecimento de Medicamento Pós-Estudo:** *Disponibilização gratuita de medicamento aos sujeitos de pesquisa, aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação.*



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Fosfoetanolamina

- ANVISA orienta o aperfeiçoamento nos protocolos de desenvolvimento de estudos clínicos **quando eles são apresentados** para avaliação em pré-submissão;
- ANVISA orienta o aperfeiçoamento na documentação de registro **apresentada** para avaliação em pré-submissão;
- Por se tratar de desenvolvimento de inovação radical no Brasil, esses processos terão **prioridade** de análise.
- ANVISA participa do grupo de trabalho para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina (**PORTARIA Nº 1.767, DE 29 DE OUTUBRO DE 2015**)



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PORTARIA Nº 1.767, DE 29 DE OUTUBRO DE 2015

Art. 2º O Grupo de Trabalho de que trata esta Portaria tem os seguintes objetivos:

I - atuar junto a órgãos e entidades públicas que podem contribuir nas várias etapas de desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina;

II - atuar junto a laboratórios públicos oficiais para o desenvolvimento da produção de lotes da fosfoetanolamina de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF); e de desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina, que conterà as seguintes etapas de realização sucessivas e interdependentes:

a) caracterização da molécula;

b) realização de estudos não-clínicos para determinar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção, o mecanismo de ação, a toxicologia completa e a toxicidade farmacológica;

c) desenvolvimento da formulação;

d) estudos de farmacocinética e farmacodinâmica em animais; e) produção de lotes de acordo com as BPF;

f) realização de estudos pré-clínicos de caracterização de mecanismos de ação, alvos e potenciais biomarcadores;

g) realização de ensaios clínicos, incluindo elaboração e submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM); e

h) realização de estudos de farmacovigilância.

Parágrafo único. A etapa de realização de ensaios clínicos de que trata este artigo contará com o apoio da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC), instituída nos termos da Portaria nº 192/GM/MS, de 31 de janeiro de 2014.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Obrigada!

Sítio eletrônico

<http://www.anvisa.gov.br>

Central de Atendimento

0800 642 9782.

Ligação gratuita de qualquer estado do Brasil.

O horário de funcionamento é das 7h30 às 19h30, de segunda a sexta-feira, exceto feriados.

Fale Conosco

<http://www.anvisa.gov.br/institucional/faleconosco/FaleConosco.asp>

Atendimento Eletrônico

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/ouvidoria>

Twitter: @anvisa_oficial



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da
Saúde

Governo
Federal