

BALBIANA VERAZEZ SAMPAIO OLIVEIRA

NOVAS ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS:
UMA ANÁLISE SOBRE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS PARA O
DESENVOLVIMENTO E REGISTRO

BRASÍLIA, 2012

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

BALBIANA VERAZEZ SAMPAIO OLIVEIRA

NOVAS ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS:
UMA ANÁLISE SOBRE OS ESTUDOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS PARA O
DESENVOLVIMENTO E REGISTRO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde,
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Dirce Guilhem

BRASÍLIA

2012

BALBIANA VERAZEZ SAMPAIO OLIVEIRA

NOVAS ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS:
UMA ANÁLISE SOBRE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS PARA O
DESENVOLVIMENTO E REGISTRO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde,
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 09 de julho de 2012

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Dirce Guilhem (Orientadora/Presidente)

Universidade de Brasília – UnB

Profa. Dra. Dâmaris Silveira

Universidade de Brasília – UnB

Dra. Patrícia Ferrari Andreotti
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Profa. Dra. Ivone Kamada
Universidade de Brasília – UnB

Dedico esse trabalho ao meu marido, à minha família e aos meus amigos pelo apoio e carinho constantes.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser meu caminho, minha força e meu consolo. Por sempre me confortar nos momentos mais difíceis e colocar no meu caminho pessoas especiais.

Ao meu marido, Ihatan, pelo apoio incondicional, carinho e compreensão.

À minha mãe, Vera, por mesmo distante se fazer presente na minha vida com seu colo, conselhos e orações constantes.

Ao meu pai, José Oliveira, por ter me ensinado a importância dos estudos e do aprimoramento constante como ser humano.

Às minhas irmãs, Olga e Mel, pelas conversas, amizade e por sempre me apoiarem em minhas decisões.

À minha orientadora, Dra. Dirce, por ter acreditado no meu trabalho, pelos ensinamentos, orientação e por sua amizade.

À direção da Anvisa e aos gestores da Gerência Geral de Medicamentos, por terem autorizado minha participação no mestrado e especialmente às gestoras da GESEF, Laura e Patrícia, por apoiarem o constante aprimoramento da equipe.

Aos colegas da GESEF, em especial aos colegas da COPEM, pela convivência diária, pelo aprendizado em equipe e por sempre colaborarem com meu crescimento profissional.

Ao Alessandro, que colaborou na correção da parte de regulamentação de pesquisa clínica.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos.

Aos funcionários da Secretaria do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, em especial à Edigrês, pela sua educação e boa vontade no atendimento a todos os alunos.

As minhas primas, Milla, Márcia, Luciana, Karina, Luana, Marcele, Sol, Paula, Taianne, Lorena e Suelen, por entenderem minha ausência em alguns momentos, serem minhas companheiras de toda vida e por fazerem minha vida mais divertida.

Aos amigos de Brasília, Flávia, Emanuela, Luciana, Simone, Laura, Patrícia, Renata, Liana e João por me aguentarem em meus momentos de ansiedade, me apoiarem e me proporcionarem diversão nos momentos de tensão.

Aos meus amigos de Belo Horizonte por entenderem minha ausência nesse período.

Às minha amigas Josi, Natália, Fernanda Zhouri, Moema, Ludmila, Priscilla, Lívia, Fernanda Elias, Tati e Lílian e aos meus amigos Marcelo, Wilton, Rodrigo, Tiago, Renato e Eduardo pela nossa amizade, que nenhuma distância ou o tempo irá apagar.

”Por tanto amor, por tanta emoção

A vida me fez assim

Doce ou artroz, manso ou feroz

Eu, caçador de mim...”

(Milton Nascimento)

RESUMO

A constante busca por novos medicamentos e novas tecnologias por parte da indústria farmacêutica, leva à necessidade de uma grande variedade de regulamentações por parte dos órgãos competentes de modo a acompanhar o desenvolvimento tecnológico e proteger os pacientes dos possíveis danos que os medicamentos podem causar. No Brasil o controle sanitário de medicamentos, incluindo sua regulação, é exercido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Na Anvisa os medicamentos são classificados em diferentes categorias de registro. O termo *Medicamento Novo* é utilizado para denominar o grupo de medicamentos novos ou inovadores com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos, incluindo novas associações medicamentosas. O objetivo desse trabalho é analisar, com foco nos estudos não clínicos e clínicos, os requerimentos para comprovação de eficácia e segurança para o desenvolvimento e registro e de novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos, visando o aperfeiçoamento da regulamentação brasileira e a harmonização com relação à regulamentação internacional. Para isso, realizou-se um estudo sobre os requerimentos de guias internacionais e do *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa* brasileiro, verificando similaridades e diferenças existentes e identificando possibilidades de melhorias para o guia da Anvisa. A partir desse estudo foi elaborada uma proposta de texto sobre estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento e registro de associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos. Mediante o estudo realizado, pôde-se perceber uma considerável concordância entre os guias das agências e instituições internacionais consultados, tanto entre eles como em relação ao guia da Anvisa, mostrando haver uma harmonização entre os documentos. A análise do guia brasileiro demonstrou que esse documento contempla as principais recomendações sobre os estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento de uma nova associação em relação aos guias internacionais, mas também foi capaz de revelar possibilidades de harmonização, de inclusão de estudos ainda não contemplados e de complementação ou mudança de abordagem com relação às informações existentes. Com base nos achados desse estudo o texto proposto neste trabalho agrupou as principais recomendações sobre estudos não clínicos e clínicos

dos guias analisados, bem como as melhorias e sugestões de harmonização identificadas ao longo do estudo. O resultado do trabalho poderá colaborar com o processo de construção de conhecimento e do fortalecimento regulatório no registro desse tipo de medicamento que têm tido destaque ao longo dos anos entre as ações da Anvisa e que têm sido apontado como uma importante linha de P&D de produtos nacionais.

Palavras-chaves: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Registro de Produtos, Combinação de Medicamentos, Medicamentos de Referência.

ABSTRACT

The continuous search for new medicines and technologies handled by the pharmaceuticals companies needs a plenty of regulations issued by the Governmental Authorities in ways to keep up the technologic development and protect the patients against possible damages caused by medicines. In Brazil, the sanitary control over the medicines, including regulation, is exercised by the National Health Surveillance Agency (Anvisa). The term *New Medicine* is given to a group of new drug applications or innovative medicines comprised of synthetic and semi-synthetic active pharmaceutical ingredients, including new drug combination products. The aim of this work is the evaluation, focused on the non-clinical and clinical studies, of the requirements to prove efficacy and safety for the development of new drug combination products of synthetics and semi-synthetics pharmaceutical active ingredients, aiming the improvement of the Brazilian regulations and to harmonize them with international regulations. In this purpose, a study was done over the requirements from international guidelines and the Brazilian Guideline for Registration of New Fixed Dose Combinations, verifying the similarities and differences and the possibilities to improve Anvisa's Guideline. From this study a proposal text was written about non-clinical and clinical studies required for development and registration of new drug combination products of synthetics and semi-synthetics pharmaceutical active ingredients. By the study, a considerable concordance among the Agencies and international guidelines was noticed, both among themselves and in relation to the Anvisa guideline showing harmonization with them. The evaluations of the Brazilian guideline shown that it includes the main recommendations about the non-clinical and clinical studies needed to the development of new drug combinations when compared to international guidelines, but also revealed possibilities for harmonization, inclusion of not contemplated studies and for some complementation or changes on the approaches regarding the existent information. Based on the results from the study, the proposal text includes the main recommendations from the evaluated guidelines, as well the improvements and suggestions for harmonization identified. The result might collaborate on the learning process, reinforcing the regulatory basis for registration regarding this type of medicines which has been highlighted along the years by Anvisa actions and has been appointed as one important R&D area for national products.

Keywords: National Health Surveillance Agency; Products Registration; Drug Combinations; Reference Drugs

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tipos de estudos clínicos por objetivo terapêutico em relação às fases da pesquisa clínica.....	33
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Ensaio não clínicos de segurança segundo a Anvisa.....	27
Quadro 2 – Classificação dos estudos clínicos de acordo com o objetivo terapêutico segundo ICH	32
Quadro 3 – Categorias de registro e legislações específicas.....	40
Quadro 4 - Guias específicos sobre associações consultados	57
Quadro 5 - Guias gerais identificados e outros guias consultados.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF - Associação em Dose Fixa

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BLA - Biological License Application

BNDES - Banco Nacional de Desenvolvimento

BPC - Boas Práticas Clínicas

CBPF - Certificado de Boas Práticas de Fabricação

CEP - Comitês de Ética em Pesquisa

CE - Comunicado Especial

CEFAR - Coordenação de Equivalência Farmacêutica

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CNS - Conselho Nacional de Saúde

COBIO - Coordenação de Bioequivalência

COFID - Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados

Conep - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COPEM - Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos

COPRE - Coordenação de Pós-registro

CPBIH - Coordenação de Produtos Biológicos

CRMED - Coordenação de Registro de Medicamentos

CTNBio - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

EMA - European Medicines Agency (Agência Europeia de Medicamentos)

EUA – Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos)

GESEF - Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

GITE - Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas

GGMED - Gerência Geral de Medicamentos

GTFAR - Gerência de Tecnologia Farmacêutica

HC - Health Canada

HIV - sigla em inglês para Vírus da Imunodeficiência Humana

ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

IND - Investigational New Drug

MCT - Ministério da Ciência e Tecnologia

MS - Ministério da Saúde

NDA - New Drug Application

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

Profarma - Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva
Farmacêutica

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

TGA - Therapeutic Goods Administration

SVS - Secretaria de Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial da Saúde (WHO – World Health Organization)

OTC - Over the Counter

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 JUSTIFICATIVA	22
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
3.1 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS.....	24
3.1.1 As etapas de desenvolvimento de um novo medicamento	25
3.2 A REGULAMENTAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL	34
3.3 O REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA ANVISA	38
3.4 REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS – CATEGORIA MEDICAMENTO NOVO	40
3.5 REGISTRO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES – CATEGORIA MEDICAMENTO NOVO	43
4 OBJETIVOS	46
4.1 OBJETIVO GERAL	46
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
5 METODOLOGIA	47
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
6.1 O GUIA PARA REGISTRO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES EM DOSE FIXA DA ANVISA – ABRANGÊNCIA E CONTEÚDO	51
6.2 GUIAS INTERNACIONAIS	55
6.2.1 Guias Específicos para P&D e Registro de Associações: Abrangência e Conteúdo	61
6.2.2 Aplicação dos Guias ao Escopo do Trabalho	64
6.3 ESTUDOS NÃO CLÍNICOS	66
6.3.1 Guias Internacionais Utilizados	66
6.3.2 Definição do Escopo do Estudo	67
6.3.3 Requerimentos dos Guias Internacionais	68
6.3.3.1 Recomendações Gerais	69
6.3.3.2 Recomendações Específicas	73
6.3.3.2.1 <i>Estudos de Toxicidade Geral</i>	73
6.3.3.2.2 <i>Estudos de Genotoxicidade</i>	76
6.3.3.2.3 <i>Estudos de Carcinogenicidade</i>	76

6.3.3.2.4 Estudos de Toxicidade Reprodutiva.....	77
6.3.3.2.5 Estudos de Segurança Farmacológica.....	78
6.3.4 Requerimentos dos Guias da Anvisa em Comparação aos Guias internacionais	78
6.3.5 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados.....	81
6.4 ESTUDOS CLÍNICOS.....	85
6.4.1 Guias Internacionais Utilizados.....	85
6.4.2 Definição do Escopo do Estudo.....	86
6.4.3 Farmacodinâmica e Farmacocinética	88
6.4.3.1 Requerimentos dos Guias Internacionais.....	88
6.4.3.1.1 Estudos Farmacodinâmicos	90
6.4.3.1.2 Estudos Farmacocinéticos	91
6.4.3.1.3 Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.....	91
6.4.3.2 Requerimentos do Guia da Anvisa em Comparação com os Guias Internacionais	93
6.4.3.3 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados	95
6.4.4 Dose e Regime de Tratamento.....	101
6.4.4.1 Requerimentos dos Guias Internacionais.....	101
6.4.4.2 Requerimentos do Guia da Anvisa em Comparação com os Guias Internacionais	103
6.4.4.3 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados	104
6.4.5 Eficácia e Segurança – Recomendações Gerais.....	108
6.4.5.1 Requerimentos dos Guias Internacionais.....	108
6.4.5.2 Requerimentos do Guia da Anvisa em Comparação com os Guias Internacionais	111
6.4.5.3 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados	113
6.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	120
6.6 ELABORAÇÃO DO TEXTO ORIENTATIVO SOBRE ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS.....	127
6.6.1 Considerações Sobre os Estudos Não Clínicos	128
6.6.2 Considerações Sobre os Estudos Clínicos	129
6.6.2.1 Farmacodinâmica e Farmacocinética.....	130
6.6.2.2 Dose e Posologia	131
6.6.2.3 Eficácia e Segurança – Requisitos gerais	132
6.7 TEXTO ORIENTATIVO.....	133
6.8 GLOSSÁRIO.....	148
7 CONCLUSÃO	150
REFERÊNCIAS.....	152

1 INTRODUÇÃO

A Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos revolucionou a medicina, possibilitando o tratamento e a cura de doenças antes intratáveis. Até a década de 1940 poucos eram os agentes terapêuticos realmente ativos a disposição dos médicos e seu uso, assim como seu desenvolvimento, costumava ser empírico e sem fundamento farmacológico (1).

Durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), a urgente necessidade de novos e eficazes medicamentos constituiu importante estímulo à pesquisa científica, apoiada tanto pelas indústrias quanto pelos governos. No período compreendido durante e após a Segunda Guerra Mundial, houve a introdução de inúmeros fármacos eficazes no mercado. Surgiram produtos farmacêuticos revolucionários como os antibióticos, os antineoplásicos, a maioria dos hormônios, os antialérgicos, ansiolíticos, um grande número de antiparasitários, bloqueadores de canais de cálcio, antiasmáticos mais potentes, entre muitos outros (2).

Apesar dos reconhecidos benefícios e avanços em termos de saúde pública proporcionados pelo desenvolvimento de novos medicamentos, não se pode desconsiderar que o seu uso também representa riscos à saúde de um indivíduo, podendo causar sérios danos ao organismo e até a morte (3).

Casos de grave risco à saúde coletiva em decorrência do consumo de produtos e serviços de saúde, como os medicamentos, levaram a identificação desses, como alvo de controle sanitário e em alguns casos, acabaram desempenhando avanços nos sistemas de proteção a saúde (4-5). Dois acontecimentos trágicos relacionados ao consumo de medicamentos influenciaram fortemente a regulamentação sanitária a que está submetida o registro de novos medicamentos (2, 4).

Nos Estados Unidos (EUA) em 1937, o acidente ocorrido com o xarope de sulfanilamida devido a um excipiente nefrotóxico, que levou à morte de várias pessoas, levou a *Food and Drug Administration* (FDA), agência responsável pelo controle sanitário de medicamentos daquele país, a editar uma norma em 1938, que exigia que os laboratórios que quisessem registrar um novo medicamento no país deveriam oferecer dados que comprovassem sua segurança. Esse processo foi denominado de *New Drug Application* (NDA) e representou um dos maiores impulsos

para o aperfeiçoamento de ensaios clínicos para o desenvolvimento de medicamentos (2).

Outro episódio que marcou a evolução dos requisitos necessários para a aprovação de um medicamento, foi o acidente ocorrido a nível mundial em decorrência do uso do fármaco talidomida. Esse fármaco, retirado do mercado em 1961, teve o saldo trágico de 8.000 crianças acometidas por focomielia em decorrência do uso do medicamento por mulheres grávidas, em 46 países, inclusive o Brasil. Esse acidente reforçou mundialmente o conceito de que os fármacos deveriam ser profundamente estudados antes de serem introduzidos no mercado. Nos EUA, as novas regras estabelecidas pela FDA determinaram que as empresas farmacêuticas deveriam comprovar não apenas a segurança como também a eficácia dos seus medicamentos. Para isso, os ensaios clínicos foram estabelecidos como prova insubstituível da comprovação de segurança e eficácia para ao registro de medicamentos (2, 6).

No Brasil, normas e órgãos para regulamentar e controlar os diferentes objetos de interesse sanitário foram sendo criados à medida que a economia se industrializava e o Estado se modernizava. Na década de 70 foram adotadas as principais legislações que definem as competências das autoridades sanitárias públicas nessa área, bem como os requisitos para todos os agentes econômicos envolvidos na produção e comercialização de bens de interesse da saúde (4).

Dentre elas pode-se destacar para o registro de medicamentos a Lei n° 6360 de 23 de setembro de 1976 (Lei 6360/1976) que estabelece que nenhum medicamento poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado. Estabelece ainda, que para fins de registro o medicamento deve ser reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe e possuir a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. Especificamente para produto novo, exige-se que sejam oferecidas amplas informações sobre sua composição e seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários (7).

Ao longo dos anos, as regulamentações para o registro de medicamentos vêm sendo aperfeiçoadas. A constante busca por novos medicamentos e novas tecnologias por parte da indústria farmacêutica, leva a necessidade de uma grande variedade de regulamentações por parte dos órgãos competentes de modo a acompanhar o desenvolvimento tecnológico e proteger os pacientes dos possíveis

danos que os medicamentos podem causar (8). Nesse contexto, o registro sanitário de medicamentos torna-se um importante instrumento de regulação sanitária por meio do qual o Estado deve atuar como mediador entre os interesses das empresas produtoras de medicamentos, que desejam registrar seus produtos, e os interesses da saúde pública, zelando por sua defesa e proteção (3).

No Brasil o controle sanitário de medicamentos, incluindo sua regulação, é atualmente exercido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (9). A Agência foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 (Lei 9.782/1999), e sua finalidade institucional é promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras (10).

Dentre suas atividades na área de medicamentos pode-se destacar além do registro, a regulação de ensaios clínicos, a autorização de funcionamento e certificação em boas práticas de fabricação das empresas da cadeia farmacêutica, a regulação de preços, por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), além de atividades pós-comercialização como a farmacovigilância (11). Em torno das necessidades regulatórias para concessão do registro e das necessidades de monitoramento de um medicamento no mercado após a concessão do registro, estão pautadas a maioria das ferramentas de controle sanitário de medicamentos.

Na Anvisa os medicamentos são classificados em diferentes categorias de registro que possuem relação com sua origem (sintéticos, biológicos, fitoterápicos, dinamizados, por exemplo), e com relação a seu caráter inovador; medicamentos novos ou “cópias” destes (genéricos e similares). Para cada categoria existe uma regulamentação de registro específica. O termo “Medicamento Novo” é utilizado para denominar a categoria de medicamentos novos ou inovadores com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos regulamentados pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 136 de 29 de maio de 2003 (RDC 136/2003) (12-13). Essa norma abrange o registro de novas moléculas, novas associações, novas formas farmacêuticas, entre outras inovações, de princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos.

Dentre os registros de inovações regulamentados pela RDC 136/2003, o registro de associações recebeu especial destaque entre as ações da Anvisa ao longo dos anos. Em 2003, a agência publicou a RDC nº. 134, de 29 de maio de 2003, que passou a exigir que para renovação do registro de algumas associações, não apenas as de *Medicamento Novo*, deveriam ser apresentados estudos clínicos para comprovação da eficácia e segurança (14). A própria RDC 136/2003 foi publicada contendo exigências específicas para comprovação de eficácia e segurança de novas associações, solicitando ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, que comprovem a vantagem terapêutica do uso combinado dos fármacos em relação ao seu uso isolado (13).

Em 2004, a RDC nº. 210 de 02 de setembro de 2004, deu nova redação à RDC 136/2003, passando a exigir além dos estudos clínicos, a apresentação de uma justificativa técnica sobre a racionalidade da associação (15). Mais recentemente, em dezembro de 2010, a Anvisa divulgou dois Guias regulatórios específicos sobre o registro de novas associações, que complementam as resoluções de registro e possuem o objetivo de esclarecer os requisitos regulatórios de eficácia e segurança necessários para o registro desses medicamentos: *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa* e o *Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial* (16-17)^{10,11}.

O *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa* possui o objetivo de esclarecer os requisitos regulatórios de eficácia e segurança para o registro de novas associações em dose fixa (ADF) de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos de uso oral. O documento descreve os estudos não clínicos e clínicos que a Agência considera necessários para o registro desses medicamentos e apresenta esclarecimentos sobre quais associações são consideradas racionais para fins de registro, além de recomendações sobre elaboração de dossiês de registro.

O objetivo desse trabalho é analisar, com foco nos estudos não clínicos e clínicos, os requerimentos para comprovação de eficácia e segurança para o desenvolvimento e registro de novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos, visando o aperfeiçoamento da regulamentação brasileira e a harmonização com relação à regulamentação internacional. Para isso, realizou-se um estudo sobre os requerimentos de guias internacionais sobre o desenvolvimento e registro de novas associações e do *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa* brasileiro, verificando similaridades e diferenças existentes e identificando

possibilidades de melhorias para o guia da Anvisa. A partir desse estudo foi elaborada uma proposta de texto sobre estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento e registro de associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos, com base nas principais orientações dos guias analisados, considerando os achados do estudo.

2 JUSTIFICATIVA

O uso de associações é uma importante modalidade de tratamento em várias doenças como diabetes, hipertensão, doenças infecciosas, câncer, entre outras. Visa à ação terapêutica em múltiplos alvos farmacológicos com objetivo de aumentar a resposta ao tratamento, minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana ou por vezes, melhorar a segurança do tratamento pela diminuição dos eventos adversos (18-19).

O desenvolvimento de novos fármacos exige um extenso tempo de pesquisa além de um alto custo com P&D. Uma alternativa ao desenvolvimento de novos medicamentos utilizado pela indústria farmacêutica como fonte de inovação tem sido o lançamento de fármacos já existentes com inovações incrementais como novas formas, novas indicações ou novas associações de fármacos já registrados (20-21).

Os registros de novas associações representam assim, um tipo de inovação, que possibilita o lançamento de novos medicamentos para a indústria farmacêutica com um custo de P&D reduzido em relação a um novo fármaco, mas que também representam avanço no tratamento de várias patologias ampliando o seu arcabouço terapêutico.

Estudo conduzido por Capanema, Filho e Pieroni (2008), sobre o perfil de financiamento dos projetos do Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica (Profarma) do Banco Nacional de Desenvolvimento (BNDES),¹ descreveu que os projetos de investimento do programa em pesquisa, desenvolvimento e inovação no Brasil foram principalmente aqueles que contemplavam inovações incrementais, como desenvolvimento de ADF e estudos para segundo uso de medicamentos já existentes (22).

A existência de um arcabouço regulatório adequado está estreitamente relacionada aos investimentos em P&D de novos medicamentos. O avanço nessa área fica prejudicado quando as normas regulatórias e as políticas públicas não são adequadas para sua promoção (23-25). Assim, o constante aperfeiçoamento dos instrumentos de regulação com a edição de normas e guias orientadores para o registro de novos medicamentos é necessário não apenas para a atuação do órgão

¹ O Profarma, programa vigente até 2007, foi ampliado e reformulado passando a ser denominado Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (22).

regulador na proteção da saúde da população como também na orientação das etapas de P&D para o futuro registro de um novo medicamento.

Para fins de aprimoramento da regulação no país, não há como desconsiderar a harmonização dos regulamentos sanitários internacionais com relação à P&D de medicamentos (6). A harmonização desses requerimentos visa tanto à redução dos altos custos inerentes a P&D como o aprimoramento das práticas regulatórias. A possibilidade das empresas construírem uma única documentação técnica que possa servir para o registro de medicamentos em diferentes países reduz a quantidade de estudos necessários com animais e humanos e conseqüentemente leva a uma redução do tempo e dos custos com o desenvolvimento dos medicamentos (6).

A globalização, em termos ligados ao comércio internacional, aponta para um cenário onde a redução de custos associados à produção é imprescindível para que as empresas possam oferecer seus produtos ao mercado de uma forma mais competitiva. Além disso, a utilização de regulamentos similares para avaliação científica dos medicamentos facilita a troca de informações entre as Autoridades Sanitárias de forma que os produtos produzidos em certos países sejam mais facilmente aceitos para exportação a outros países que utilizam as mesmas regras (26).

Assim, com o presente estudo pretende-se colaborar com o processo de construção de conhecimento e do fortalecimento regulatório no registro desse tipo de medicamento que tem tido destaque ao longo dos anos entre as ações da Anvisa e que tem sido apontado como uma importante linha de P&D de produtos nacionais.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

A inovação tecnológica na área farmacêutica é um importante instrumento para as empresas que desejam competir no mercado atual e é alcançada por meio de investimentos em P&D (4).

Segundo Katzung, Masters e Trevor (2009) a maioria de novos fármacos ou novos medicamentos são descobertos ou desenvolvidos por meio das seguintes abordagens: identificação de um novo alvo farmacológico; desenho racional de um novo fármaco a partir dos conhecimentos sobre mecanismos biológicos, estrutura dos receptores alvos e da estrutura na molécula; modificações químicas de compostos já conhecidos; pesquisa por atividade biológica em um grande número de produtos naturais, entidades química já descobertas ou banco de dados de peptídeos, ácidos nucleicos e outras moléculas orgânicas; biotecnologia e uso de genes para produção de peptídeos, proteínas e informações sobre possíveis alvos e associações de fármacos já conhecidos ou a descoberta de uma nova indicação terapêutica para um fármaco já existente (8).

Com base nesses exemplos pode-se verificar que a inovação no setor farmacêutico pode ocorrer de duas formas: através do desenvolvimento de novos medicamentos contendo fármacos inéditos que consistem em entidades moleculares ainda não registradas ou por desenvolvimento de novos medicamentos a partir de fármacos já conhecidos. Os dois últimos exemplos citados pelos autores se enquadram nessa segunda situação. Acrescenta-se ao texto, que novos medicamentos introduzidos no mercado farmacêutico podem, também, ser desenvolvidos a partir de modificações farmacotécnicas de um medicamento já existente, como por exemplo, o desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica.

Essas inovações a partir de fármacos já existentes são comumente denominadas inovações incrementais e podem possuir um plano de desenvolvimento mais resumido em relação a um novo fármaco. Algumas etapas do desenvolvimento podem ser suprimidas, uma vez que as informações de eficácia e segurança foram devidamente obtidas a partir de estudos realizados durante o

processo de desenvolvimento do novo fármaco e podem ser “aproveitadas” para o novo medicamento com inovação incremental. A extensão dos estudos necessários para o desenvolvimento desse novo medicamento dependerá da aplicabilidade das informações já disponíveis a partir do desenvolvimento do novo fármaco frente à inovação desenvolvida, ou seja, depende do tipo modificação proposta e do grau de inovação desse novo medicamento (27).

3.1.1 As etapas de desenvolvimento de um novo medicamento

Como forma de esclarecimento sobre todas as fases de pesquisa e desenvolvimento que podem ser aplicáveis ao registro de um novo medicamento, serão descritas todas as etapas de desenvolvimento relacionadas a um novo fármaco.

A fase inicial de descobrimento de um fármaco consiste na realização de experimentos com diversas moléculas com potencial terapêutico e sua triagem farmacológica. Por vezes, o delineamento inicial dessas moléculas pode ser feito de maneira teórica com uso de informática e modificação molecular, utilizando o conhecimento sobre as estruturas biológicas e a atuação fisiológica dessas moléculas (8).

Na fase de triagem, uma grande variedade de ensaios biológicos é realizada para avaliar a atividade, seletividade, mecanismo de ação, entre outros aspectos. Os estudos conduzidos nessa fase possuem o objetivo de definir o perfil farmacológico da molécula no nível molecular, celular, de sistema orgânico e de organismo. No nível molecular as moléculas são testadas em relação à atividade no alvo terapêutico e sua afinidade com receptores celulares, por exemplo. No nível celular os estudos podem avaliar se a molécula desempenha ação agonista ou antagonista nos receptores alvos.

Até esta etapa são realizados normalmente estudos *in vitro*, mas também podem ser feitos estudos em modelos animais para determinar o efeito nos sistemas orgânicos e no organismo. A variedade e extensão dos testes podem variar de acordo com o objetivo farmacológico ou terapêutico da molécula. Os resultados

obtidos nas diferentes etapas de testes devem se mostrar satisfatórios para a continuidade da investigação (8).

Definidos os objetos de pesquisa, os compostos que foram escolhidos na etapa de triagem como potenciais candidatos a novos fármacos, devem ser amplamente testados com relação a sua segurança por meio de ensaios não clínicos, antes da realização dos estudos clínicos em humanos. Dentre os objetivos para avaliação da segurança de um fármaco através de ensaios não clínicos pode-se citar a caracterização dos efeitos tóxicos nos órgãos alvos com relação à dose-dependência, à exposição e à possível reversibilidade dos danos observados. Esses dados oferecem subsídios para o cálculo das doses iniciais que serão utilizadas nos primeiros ensaios clínicos em humanos e fornecem informações sobre possíveis eventos adversos que devem ser cuidadosamente monitorados na etapa de desenvolvimento clínico (8, 28).

Segundo a *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (2009), a avaliação de segurança por meio de estudos não clínicos para o registro de um medicamento deve incluir os seguintes estudos: farmacológicos, toxicidade geral, toxicocinética, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade, para os casos em que há um risco em potencial de carcinogenicidade relacionado à molécula ou para medicamentos que serão de utilização em longo prazo. Esses são os estudos básicos recomendados para todos os fármacos. Outros estudos específicos como fototoxicidade e imunotoxicidade podem ser exigidos caso a caso dependendo do fármaco (28).

No Brasil, a Anvisa editou em 2010 o *Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos* que possui como recomendação os mesmos estudos básicos citados anteriormente. Nem todos esses estudos precisam ser conduzidos anteriormente ao início da pesquisa em seres humanos (29). O Quadro 1 resume a definição e os objetivos desses estudos, quando são pré-requisitos para início dos estudos em seres humanos ou quando podem ser realizados durante o desenvolvimento clínico, de acordo com o guia da Anvisa.

Quadro 1 – Ensaaios não clínicos de segurança segundo a Anvisa (continua)

Tipo de Estudo	Definição/Objetivo	Momento da condução
Estudos de toxicidade de dose única (aguda)	Avaliar a toxicidade produzida por uma droga quando esta é administrada em uma ou mais doses durante um período não superior a 24 horas, seguido de observação dos animais por 14 dias após a administração.	Fase pré-clínica, anterior à fase I da Pesquisa Clínica.
Estudos de toxicidade de doses repetidas	Caracterizar o perfil toxicológico da substância pela administração repetida. A partir dos estudos é possível a obtenção de informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, efeitos nas funções fisiológicas, hematológicas, bioquímicas, anatomo e histopatológicas, além de informações sobre a indicação do nível de efeito não observado (NOEL) e do nível de efeito adverso não observado (NOAEL).	Dão suporte às fases 1, 2 e 3 da Pesquisa Clínica.
Estudos de toxicidade reprodutiva (Incluem estudos de: fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial, desenvolvimento pré e pós-natal, incluindo função materna e desenvolvimento embrio-fetal)	Revelar algum efeito de uma ou mais substâncias ativas na reprodução de mamíferos. Por este propósito, investigações e interpretações dos resultados devem ser relacionadas com outros dados farmacológicos e toxicológicos disponíveis, para determinar situações em que riscos potenciais para a reprodução humana são maiores, menores ou iguais àqueles relativos a outras manifestações toxicológicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Homens: podem ser incluídos em Pesquisas Clínicas fase 1 e 2 anteriormente à condução de estudos de fertilidade em machos desde que uma avaliação dos órgãos de reprodução já tenha sido realizada nos estudos de toxicidade de doses repetidas. Estudos de fertilidade em animais machos devem ser concluídos anteriormente à iniciação de Pesquisas Clínicas fase 3. - Mulheres sem potencial para engravidar (em menopausa há pelo menos 1 ano, estéreis permanentes): podem ser incluídas em Pesquisas Clínicas sem estudos de toxicidade reprodutiva desde que tenha ocorrido a avaliação dos órgãos reprodutivos nos estudos de toxicidade de doses repetidas. - Mulheres com potencial para engravidar, utilizando métodos contraceptivos: avaliações de fertilidade e desenvolvimento embrio-fetal devem ser concluídos anteriormente à inclusão dessas mulheres nas fases de Pesquisa Clínica.

Quadro 1 (continuação) – Ensaio não clínicos de segurança segundo a Anvisa

Tipo de Estudo	Definição/Objetivo	Momento da condução
Estudos de genotoxicidade	São testes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> desenhados para detectar o potencial das substâncias sob investigação de causar mutações genéticas e cromossômicas.	Devem estar concluídos anteriormente à realização da fase 2 da Pesquisa Clínica.
Estudos de tolerância local. Incluem testes de: tolerância no local de administração, toxicidade sistêmica, tolerância para vias específicas de administração, potencial de sensibilização.	Saber se os medicamentos (substâncias ativas e excipientes) são tolerados em locais do corpo que poderão entrar em contato com o produto em consequência da sua administração na prática clínica. Os testes deverão avaliar quaisquer efeitos mecânicos da administração ou ações meramente físico-químicas do produto que podem ser distinguidas de efeitos toxicológicos ou farmacodinâmicos.	Devem ser realizados antes de se iniciar a fase 1 da Pesquisa Clínica e poderão ser parte de outros estudos de toxicidade.
Estudos de carcinogenicidade	Identificar substâncias que possam causar um desenvolvimento de câncer em algum local por algum mecanismo, observando testes animais para o desenvolvimento de lesões como consequência da exposição, durante um tempo considerável de sua vida, por várias doses da substância teste e por uma via de administração apropriada.	Deverão ser apresentados no momento do registro do produto para comercialização. Apenas em circunstâncias em que haja uma causa de preocupação para risco de carcinogenicidade, os resultados de tais estudos devem ser submetidos para suporte a Pesquisas Clínicas. Medicamentos desenvolvidos para tratar doenças graves podem ter seus estudos de carcinogenicidade concluídos após aprovação do registro.
Estudos de Segurança Farmacológica	Pesquisam os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância teste nas funções fisiológicas dos diversos sistemas orgânicos em relação ao nível de exposição. A partir desses estudos são avaliadas funções vitais desenvolvidas pelos sistemas: nervoso central, cardíaco e respiratório. Quando necessário, deve-se também avaliar o sistema renal, nervoso autônomo, gastrintestinal e ainda função endócrina, imune e os músculos esqueléticos.	Devem ser finalizados antes do início da Pesquisa Clínica. Em casos de agentes citotóxicos administrados em pacientes vítimas de câncer em estágio terminal onde o benefício se sobressaia ao risco induzido pela droga, pode ser avaliado, pela Anvisa, a inicialização de pesquisas em seres humanos sem a devida conclusão desses estudos. Estudos adicionais de interesse para a avaliação da segurança farmacológica podem ser realizados durante a Pesquisa Clínica para esclarecer eventos adversos suspeitos ou observados durante os estudos não clínicos ou clínicos.

Quadro 1 (conclusão) – Ensaio não clínicos de segurança segundo a Anvisa

Tipo de Estudo	Definição/Objetivo	Momento da condução
Estudos de toxicocinética	Toxicocinética é definida como um componente integral na condução de estudos de toxicidade não clínica para avaliar a exposição sistêmica. Os dados obtidos desses estudos podem ser utilizados na interpretação de achados toxicológicos e na avaliação de sua relevância para a segurança clínica. Tem como objetivo primário a descrição da exposição sistêmica obtida em animais e a sua relação com o nível de dose e o tempo. Como objetivos secundários podem-se considerar: relato da exposição obtida em estudos de toxicidade para achados toxicológicos/contribuição para a avaliação da relevância desses achados para a segurança clínica, suporte à escolha de espécies e regimes de tratamento em estudos de toxicidade não clínica e o fornecimento de informações que em conjunto com achados toxicológicos contribuam para o desenho de estudos não clínicos de toxicidade subseqüentes.	Auxiliam na definição de doses a serem administradas durante a fase 1 da Pesquisa Clínica.

Fonte: *Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Segurança Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos da Anvisa (29)*.

Vencida a etapa do desenvolvimento não clínico, os fármacos que têm desempenho satisfatório passam para a etapa de desenvolvimento clínico. Os estudos clínicos em humanos são conduzidos tanto para verificação da segurança como da eficácia dos medicamentos. Os primeiros estudos são feitos utilizando-se baixas doses do medicamento em um pequeno número de sujeitos de pesquisa e gradativamente há o aumento do número de sujeitos, assim como da dose e do tempo de exposição.

Os estudos clínicos podem ser basicamente divididos em quatro fases que representam uma ordem lógica de desenvolvimento onde informações obtidas em uma fase podem influenciar o delineamento da etapa seguinte (fase I a IV).

Na fase I da pesquisa clínica o fármaco em estudo será utilizado pela primeira vez em humanos. Os estudos nessa fase normalmente são conduzidos com voluntários saudáveis. Em alguns casos, como por exemplo, no estudo de fármacos com alto potencial de toxicidade como os citotóxicos, admite-se o estudo em pacientes voluntários que possuam a doença. O desenho do estudo varia de acordo com os objetivos propostos, podendo ser abertos ou utilizar técnicas de randomização e cegamento. Tem como objetivo avaliar se um novo fármaco pode ser utilizado com segurança em humanos, determinar a faixa de dose com que esse fármaco pode ser utilizado com segurança nas próximas etapas de desenvolvimento, determinar a natureza das reações adversas esperadas, e caracterizar o fármaco com relação aos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (27,30). Segundo a ICH (1997), avaliações preliminares de atividade e potencial terapêutico podem ser conduzidas na fase I tendo esses desfechos como objetivos secundários. Entretanto, estudos com esse objetivo são mais característicos da fase II(27).

Na fase II iniciam-se os primeiros estudos com objetivo primário de explorar a eficácia terapêutica do fármaco em pacientes. Os primeiros estudos podem ter desenhos variados e ser controlados ou não. Os estudos subsequentes são normalmente randomizados e controlados com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança para uma indicação específica. Essa fase pode, também, ser dividida em duas: fase IIa mais focada na avaliação da segurança (menor número de participantes e duração inferior a 2 semanas) e fase IIb dirigida para verificar a eficácia terapêutica (maior número de participantes e geralmente com a inclusão de um grupo controle). Um importante objetivo da fase II é a determinação das doses e do regime terapêutico (esquemas posológicos mais apropriados) que serão

estudados na fase III. Nessa fase de desenvolvimento os estudos podem também ter o objetivo de avaliar potenciais desfechos clínicos a serem estudados ou a população alvo (por exemplo: população com doença grave versus moderada) (1, 27, 31).

Na fase III o fármaco que está sendo testado é usado em um grande número de pacientes (podendo atingir milhares) e são conduzidos os estudos confirmatórios de eficácia terapêutica. Os estudos são delineados para confirmar os achados preliminares encontrados nos estudos de fase II para a indicação e população alvo. Exploram-se também nessa fase o tipo e o perfil das reações adversas mais frequentes, interações clinicamente relevantes e fatores modificatórios do efeito como idade, por exemplo. Os estudos são controlados, cegos ou duplo-cegos, comparados com placebo (quando eticamente permitido) ou com outros fármacos e às vezes simultaneamente com ambos. Os estudos conduzidos na fase III completam o ciclo de desenvolvimento de um novo medicamento necessário para o registro nos órgãos competentes (8, 27, 31).

Os estudos de fase IV começam após a concessão do registro e reúnem todos os estudos conduzidos depois dessa aprovação relacionados com a indicação aprovada. Podem ser estudos abertos ou com outros delineamentos. Comumente os estudos conduzidos nessa fase visam obter dados adicionais sobre interação entre ativos, dose-resposta e segurança (27)

Essa classificação em fases I a IV é a mais comumente utilizada e as normas brasileiras de registro e pesquisa clínica utilizam essa denominação (13, 30, 32). Entretanto, é importante destacar que essa lógica sequencial não é rígida. Durante o desenvolvimento, resultados de estudos clínicos de fase III, por exemplo, podem suscitar a necessidade de estudos farmacológicos adicionais que são característicos de fase I. A ICH (1997), além da divisão em fases de I a IV, propõe uma classificação dos estudos clínicos por objetivos e define em quais fases do desenvolvimento são mais comumente realizadas (27). O Quadro 2 representa essa classificação de acordo com o objetivo do estudo e a Figura 1 representa a correlação entre os tipos de estudo clínico e as fases da pesquisa clínica em que são mais e menos comumente conduzidos.

Quadro 2 – Classificação dos estudos clínicos de acordo com o objetivo terapêutico segundo ICH

Tipo de estudo	Objetivos dos estudos	Exemplos de Estudo
Farmacologia humana	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar a tolerância em humanos • Caracterizar perfil e farmacocinético e farmacodinâmico • Avaliação de interações • Estimar atividade 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de tolerabilidade • Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de dose única e de doses repetidas • Estudos de interação medicamentosa
Terapêutico exploratório	<ul style="list-style-type: none"> • Explorar uso terapêutico para a indicação alvo • Estimar as doses para estudos subsequentes • Fornecer informações para o delineamento, escolha dos desfechos e metodologias para os estudos confirmatórios 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos iniciais de curta duração em uma população restrita utilizando desfechos intermediários, farmacológicos ou clínicos • Estudos exploratórios de dose-resposta
Terapêutico confirmatório	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmação da eficácia • Estabelecer perfil de segurança • Fornecer uma base adequada para avaliação da relação risco/benefício para o registro • Estabelecer a relação dose-resposta 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos adequados e bem controlados para avaliação da eficácia • Estudos randomizados de dose-resposta com grupos paralelos • Estudos de segurança clínica • Estudos com desfechos de mortalidade/morbididade • Ensaios simples de grandes dimensões • Estudos comparativos
Uso terapêutico	<ul style="list-style-type: none"> • Aprofundar o conhecimento sobre a relação de risco/benefício na população geral ou populações especiais • Identificar reações adversas menos frequentes • Aperfeiçoar as recomendações em relação à posologia 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos comparativos de efetividade • Estudos com desfechos de mortalidade/morbididade • Estudos com desfechos adicionais • Ensaios simples de grandes dimensões • Estudos de farmacoeconomia

Fonte: *General considerations for clinical trials E8 – ICH (27)*

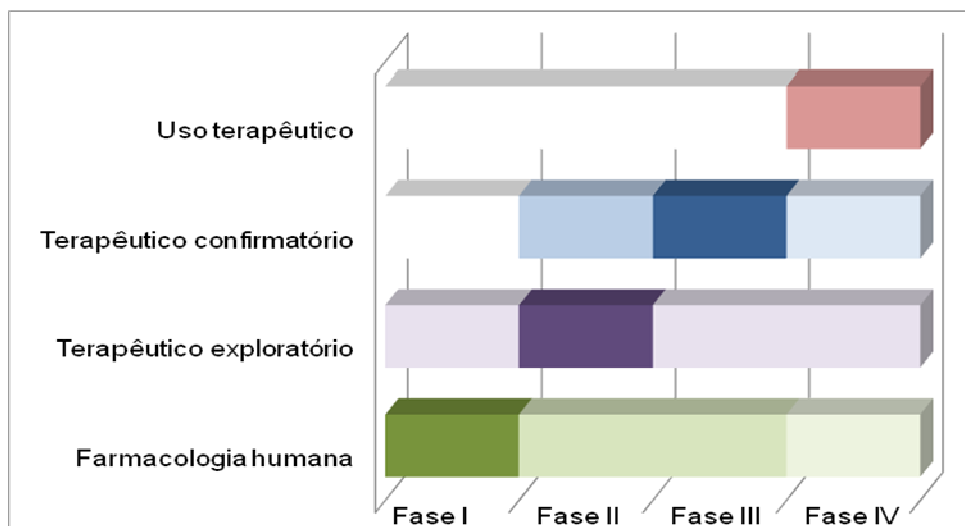


Figura 1 – Tipos de estudos clínicos por objetivo terapêutico em relação às fases da pesquisa clínica. As cores mais fortes representam os tipos de estudo comumente conduzidos na fase da pesquisa clínica correspondente e as cores mais claras representam os estudos que podem ser conduzidos naquela fase, mas, são menos frequentes. A ausência de cor representa que aquele tipo de estudo não ocorre na fase de pesquisa correspondente.

Fonte: Adaptado de *General considerations for clinical trials E8 – ICH* (27)

A regulamentação sobre os ensaios não clínicos e clínicos e sobre o registro de medicamentos varia de acordo com país no qual estão sendo conduzidos os ensaios e onde serão submetidos os registros para aprovação. Isso influenciará a maneira como essas informações são tratadas pelos países assim como o momento da apresentação dos resultados obtidos.

Nos EUA, por exemplo, a avaliação da FDA sobre os resultados dos estudos para o desenvolvimento de novos medicamentos divide-se em duas etapas. Ao final da etapa não clínica as empresas ou instituições de pesquisa que desejam realizar estudos em humanos no país devem pleitear tal pedido à Agência através de um procedimento denominado *Investigational New Drug* (IND). Os estudos em humanos podem começar somente após revisão dos dados pela FDA. O pedido de registro de um novo medicamento na FDA é denominado *New Drug Application* (para produtos biológicos, *Biological License Application* - BLA), que pode ser solicitado por empresas que desenvolveram os produtos nos EUA ou em outros países. O NDA deve conter todos os dados não clínicos e clínicos além de informação sobre qualidade do medicamento como estrutura química do medicamento, processos de produção, controle de qualidade, entre outros aspectos (3, 8).

No Brasil existem duas instâncias para a aprovação da pesquisa clínica em humanos: a instância ética, representada pelo Sistema Brasileiro de Revisão Ética das Pesquisas (Sistema CEP/Conep) que é constituído pelos Comitês de Ética em

Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), e a instância de vigilância sanitária que é a Anvisa (33). Já a avaliação dos resultados da pesquisa clínica para a concessão do registro é atribuição apenas da Anvisa (10).

3.2 A REGULAMENTAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

A estrutura regulamentar para estudos clínicos no Brasil é ampla e inclui, além das normativas éticas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) e sanitárias (Anvisa), a regulamentação por parte da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), especificamente para os casos de estudos com microrganismos geneticamente modificados. Cada uma dessas instâncias assume responsabilidade específica a depender do tipo de protocolo de pesquisa que será avaliado (34-35).

O primeiro regulamento ético sobre pesquisas biomédicas no Brasil editado pelo CNS, Resolução do CNS n° 01, de 13 de junho de 1988, teve impacto prático muito pequeno e acabou sendo revogado pela Resolução do CNS n° 196, de 10 de outubro de 1996 (CNS196/1996) que estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos (35).

O Sistema Brasileiro de Revisão Ética das Pesquisas (Sistema CEP/Conep) foi instituído pela CNS196/1996, segundo a qual, todas as pesquisas envolvendo seres humanos, independente da área de conhecimento de que são provenientes, devem atender as exigências éticas e científicas fundamentais e serem submetidos à apreciação de um comitê de ética em pesquisa (34, 36).

A autorização para realização de estudos envolvendo seres humanos pelos CEPs e pela Conep é feita mediante a observação de uma série de resoluções do CNS, dentre as quais se destacam na área de medicamentos a própria Resolução CNS196/1996 e a Resolução do CNS n° 251, de 07 de agosto de 1997 (CNS251/1997) que trata especificamente de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (6). De maneira complementar a essas normas ainda podem ser citadas a Resolução CNS n° 292, de 08 de julho de 1999 (CNS292/1999) que trata de pesquisas coordenadas do exterior ou com participação

estrangeira e que envolvam remessa de material biológico para o exterior e a Resolução CNS n° 346, de 13 de janeiro de 2005 (CNS346/2005) que trata de projetos de pesquisa multicêntricos (37-38).

No Sistema CEP/Conep não são avaliados apenas os estudos clínicos envolvendo intervenções terapêuticas, como no caso de estudos com medicamentos. São avaliados também estudos observacionais (caso-controle, coortes, transversais, levantamentos retrospectivos, entre outros). O foco da avaliação recai sobre os aspectos éticos e a principal preocupação está direcionada à segurança do sujeito de pesquisa, mas, dependendo da formação dos membros do comitê, aspectos metodológicos também podem ser abordados (35).

A Conep está diretamente vinculada ao CNS e tem como função o exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos, a elaboração e atualização das diretrizes e normas para a proteção dos sujeitos de pesquisa e a coordenação da rede de CEPs que são organizados nas próprias instituições onde são realizadas as pesquisas (39-40). Os CEPs desenvolvem suas atividades em consonância com a Conep implementando e fazendo cumprir as diretrizes éticas brasileiras relacionadas à pesquisa com seres humanos (34).

Cabe aos CEPs revisar os estudos clínicos e elaborar o parecer consubstanciado, aprovando, colocando em pendência ou reprovando, todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos da instituição pela qual são responsáveis. Após a aprovação pelos CEPs os protocolos que são classificados como áreas temáticas especiais, são encaminhados para a Conep que terá nesses casos, a responsabilidade de examinar os aspectos éticos e será responsável pela aprovação ou reprovação final do protocolo (36). São consideradas áreas temáticas especiais atualmente (30, 36):

- genética humana;
- reprodução humana;
- equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos ou não registrados no país;
- novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;
- populações indígenas;
- projetos que envolvam aspectos de biossegurança;
- pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior; e

- projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP;

A área de fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos era considerada área temática especial pela CNS196/1996, entretanto, a Resolução CNS 251/1997 delegou aos CEPs a aprovação final do ponto de vista ético de protocolos dessa área, que deixou de ser considerada temática especial. Sendo assim, somente as pesquisas dessa área, que se enquadram nas outras áreas temáticas citadas anteriormente, necessitam atualmente de aprovação da CONEP. Esse é o caso, por exemplo, dos estudos clínicos internacionais multicêntricos, típicos de desenvolvimento de novos medicamentos, que incluam centros no Brasil. Os estudos clínicos exclusivamente nacionais para o desenvolvimento de novos medicamentos precisam da aprovação somente dos CEPs das instituições em que serão realizados (30, 37-38).

As pesquisas clínicas com intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro estão submetidas além da regulamentação ética, também à regulamentação sanitária. A primeira normativa sanitária para regulamentação das pesquisas clínicas no Brasil surgiu a reboque das regulamentações do CNS e foi editada à época, pela Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde (MS), que era responsável pela regulamentação sanitária dos ensaios clínicos no Brasil: Portaria da SVS n° 911 de 12 de novembro de 1998 (SVS 911/1998) (41-42).

Com a criação da Anvisa, essa atribuição passou a ser responsabilidade da Agência. A Portaria SVS 911/1998, foi sucedida pela RDC n° 219 de 20 de setembro de 2004 (RDC 219/2004), que por sua vez foi revogada pela RDC n° 39 de 05 de junho de 2008 (RDC 39/2008), ambas editadas pela Anvisa (32, 43).

A RDC n° 39, de 5 de junho de 2008 (RDC39/2008), define pesquisa clínica da seguinte maneira:

Pesquisa Clínica - Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos registrados ou passíveis de registro, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à Anvisa.

A RDC 39/2009 é a principal regulamentação do ponto de vista sanitário para pesquisa clínica de medicamentos e dispõe sobre os requerimentos necessários

para que a Anvisa autorize a condução de protocolos clínicos no Brasil. Essa autorização é chamada Comunicado Especial (CE) (32).

A área da Anvisa responsável pela avaliação dos protocolos e concessão do CE é a Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos (COPEM), que na estrutura organizacional da Agência faz parte da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)². Apesar de estar localizada na área de medicamentos, essa coordenação também é responsável pela análise de protocolos envolvendo produtos para saúde (44).

A emissão do CE encontra-se condicionada exclusivamente à aprovação ética do centro coordenador. Sendo assim, não está vinculada à apresentação das cartas de aprovação do estudo pelos demais CEPs ou ao parecer de aprovação da CONEP nos casos aplicáveis. Contudo, o início da pesquisa nos respectivos centros poderá ocorrer apenas após o recebimento da aprovação ética, de acordo com a legislação vigente, de todas as instâncias competentes. Ou seja, mesmo após o recebimento da autorização por parte da Anvisa, para que o estudo possa ser iniciado, o centro e o pesquisador deverão obrigatoriamente aguardar a aprovação ética (32).

Nos preâmbulos da RDC 39/2009, a abrangência da norma é descrita como se segue:

A presente norma se aplica a todas as pesquisas clínicas com medicamentos e produtos para saúde (pesquisas envolvendo intervenções terapêuticas ou diagnósticas não registradas no Brasil) fases I, II e III e que poderão subsidiar, junto a Anvisa, o registro de medicamentos ou qualquer alteração pós-registro do mesmo, considerando as normas sanitárias vigentes e para os quais se exige a análise da Anvisa e subsequente emissão de Comunicado Especial (CE).

Os estudos de fase IV não são objeto primário da norma e estão sujeitos ao procedimento de Notificação de Pesquisa Clínica, que é uma solicitação efetuada pelo responsável pelo estudo à Anvisa objetivando informá-la sobre a realização da pesquisa (32). O início dos estudos depende das aprovações éticas cabíveis. Para os estudos enquadrados em todas as demais fases de pesquisa (I, II e III) é necessária a avaliação e aprovação da Anvisa para a condução dos protocolos no país. Esse processo inclui a análise de protocolo de pesquisa para estudo de novos fármacos, novas associações, novas indicações e outras inovações incrementais, de qualquer categoria de medicamentos (sintéticos, biológicos, fitoterápicos, entre outros) que venham a ser registrados na Anvisa.

² Detalhes sobre essa estrutura podem ser encontrados no item sobre registro de medicamentos.

A autorização do estudo pela Anvisa, por meio da emissão do CE, é feita mediante a avaliação de cerca de 19 documentos exigidos pela RDC 39/2009, entre os quais se destacam : dados referentes às instituições onde serão executados os estudos, dados dos investigadores, brochura do Investigador (onde serão apresentados os resultados de estudos de fases anteriores, inclusive dados dos estudos não clínicos) e protocolo de pesquisa (conteúdo descrição da pesquisa e aspectos metodológicos) (32).

A avaliação da Anvisa dos protocolos está direcionada principalmente aos aspectos metodológicos, com uma visão de que esses estudos devem estar corretamente delineados de modo a cumprirem as exigências das normas de registro para comprovação de eficácia e segurança. Efetua-se a análise do delineamento do estudo para verificar se está adequado e em conformidade com o Documento das Américas, documento de Boas Práticas Clínicas (BPC) adotado pela Anvisa (32, 45).

A ação da Anvisa na regulamentação de pesquisa clínica não se restringe à autorização da pesquisa mas, também, ao seu monitoramento por meio de inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC), do monitoramento de eventos adversos durante as pesquisas e do licenciamento de importação para produtos investigacionais. A COPEM é diretamente responsável pela normatização e execução das inspeções em BPC, atividades de monitoramento de eventos adversos e de licenciamento de importação são feitas em conjunto com outras áreas da Anvisa, a área de farmacovigilância e de vigilância de Portos, Aeroportos e Fronteiras respectivamente (44).

3.3 O REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA ANVISA

Até 1999, a regulação sanitária de medicamentos era de responsabilidade da extinta Secretaria de Vigilância Sanitária³ do Ministério da Saúde. Com a criação da Anvisa por meio da Lei 9.782/1999, as atividades da antiga SVS/MS foram

³ Até 1992 denominada Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (48).

incorporadas pela agência, passando a Anvisa a ser a instituição governamental responsável pelo registro de medicamentos (9, 46).

O registro de um medicamento é válido por cinco anos e pode ser revalidado por períodos iguais e sucessivos mediante solicitação do detentor do registro e de aprovação da Anvisa. Além da renovação, os detentores de registro precisam da autorização da Anvisa para a implementação de qualquer modificação a ser realizada no produto já registrado. Essas modificações são denominadas alterações e inclusões pós-registro (alguns exemplos: alteração de local de fabricação, alterações de excipientes) (7).

Na estrutura organizacional da Anvisa, a GGMED possui atuação na regulamentação e concessão do registro de medicamentos. Sua atuação não se restringe apenas ao registro de medicamentos, essa gerência geral também é responsável pela avaliação da renovação dos registros e de alterações e inclusões pós-registro (47).

Atualmente, a GGMED é formada pela Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) e pela Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR). À GESEF estão subordinadas além da COPEM, a Coordenação de Produtos Biológicos (CPBIH) e a Coordenação de Bioequivalência (COBIO). À GTFAR estão subordinadas a Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), a Coordenação de Registro de Medicamentos (CRMED), a Coordenação de Pós-registro (COPRE) e a Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR) (43).

A COPEM, além ser responsável pela avaliação e anuência dos protocolos e inspeções de BPC tanto para medicamentos como para produtos para saúde, é a coordenação responsável pela avaliação dos registros, renovações e pós-registros da categoria Medicamento Novo (43).

Para cada categoria de medicamento existe uma regulamentação de registro específica. O Quadro 3 detalha as principais normas de registro referentes a cada categoria de medicamentos.

Quadro 3 – Categorias de registro e legislações específicas⁴

Categoria de registro	Resolução
Biológico	<ul style="list-style-type: none"> • RDC nº 55/2010 - Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. • RDC nº 233/2005 - Aprova o regulamento técnico para registro, pós-registro e revalidação dos produtos alergênicos. • RDC nº 323/2003 - Aprova o regulamento técnico para registro, pós-registro e revalidação dos medicamentos probióticos.
Dinamizado	<ul style="list-style-type: none"> • RDC nº 26/2007 - Dispões sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos.
Específico	<ul style="list-style-type: none"> • RDC nº 24/2010 - Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos.
Fitoterápico	<ul style="list-style-type: none"> • RDC nº 14/2010 - Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.
Genéricos	<ul style="list-style-type: none"> • RDC nº 16/2007 - Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos.
Medicamento Novo	<ul style="list-style-type: none"> • RDC nº 136/2003 - Dispõe sobre o registro de medicamento novo.
Radiofármacos	<ul style="list-style-type: none"> • RDC nº 64/2009 - Dispõe sobre o Registro de Radiofármacos.

Novos medicamentos com princípios ativos inéditos ou não, podem ser registrados nas diferentes categorias: um medicamento biológico novo ou um novo fitoterápico por exemplo. Entretanto, na Anvisa o termo “Medicamento Novo” é utilizado para denominar a categoria de medicamentos novos ou inovadores sintéticos e semi-sintéticos regulamentados pela RDC 136/2003 (49).

3.4 REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS – CATEGORIA MEDICAMENTO NOVO

⁴ Normas que regulamentam o registro. Atualizações podem ser consultadas no Sistema de Legislação em Saúde disponível no portal do Ministério da Saúde através do endereço eletrônico: http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_pesq_consulta.cfm?limpar=pesquisa

A RDC 136/2003 dispõe sobre o registro de medicamentos novos com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos. Segundo descrito na norma o regulamento se aplica a todos os medicamentos novos ou inovadores, com exceção dos regidos por legislação específica, e estabelece os critérios e a documentação necessária para:

- Registro de Medicamentos Novos com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos associados ou não;
- Registro de novas formas farmacêuticas, concentrações, nova via de administração e indicações no País com princípios ativos sintéticos ou semi-sintéticos por parte de empresas não detentoras de registro inicial daquele(s) princípio(s) ativo(s).
- Registro de produto resultante de alteração de propriedades farmacocinéticas; retirada de componente ativo de produto já registrado; sais novos, isômeros, embora a entidade molecular correspondente já tenha sido autorizada.

Como exemplos de medicamentos sintéticos que são regidos por legislação específica podem ser citados os medicamentos Específicos e os Radiofármacos, por exemplo, que podem conter princípios ativos de origem sintética, mas são regulamentados por outras normas.

Para melhor entendimento, estão descritos abaixo todos os assuntos possíveis para um registro, segundo a RDC 136/2003 (50):

- Registro de Medicamento Novo (inclui o registro de medicamento composto por uma nova entidade molecular, novos sais e isômeros, além de produto resultante de alteração de propriedades farmacocinéticas de um medicamento já registrado).
- Registro de Nova Associação no País
- Registro de Monodroga já aprovada em associação
- Registro de Concentração Nova no país
- Registro de Forma Farmacêutica Nova no País
- Registro de Indicação Terapêutica Nova no País
- Registro de Nova Via de Administração no País

Conforme descrito na norma, as quatro últimas categorias, se aplicam ao registro de medicamentos por empresas não detentoras do registro inicial. Apenas a título de exemplo, uma empresa pode possuir o Registro de Medicamento Novo de uma determinada molécula na forma farmacêutica comprimido e outra empresa

desenvolve o adesivo transdérmico com essa mesma molécula, ou uma nova indicação para a forma farmacêutica comprimido. Nos casos em que essas inovações incrementais são desenvolvidas pelo próprio detentor do Registro de Medicamento Novo, elas são tratadas como medidas pós-registro e são chamadas de “Inclusão” (Inclusão de nova forma farmacêutica no País, Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País, por exemplo) (12, 51).

A documentação técnica exigida pela norma pode ser dividida em duas partes: a documentação farmacotécnica e a de eficácia e segurança. A documentação farmacotécnica inclui, entre outros documentos, informações do(s) princípio(s) ativo(s), relatório de produção, controle de qualidade, estudos de estabilidade e Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF). As exigências com relação à parte farmacotécnica são basicamente as mesmas para os diferentes tipos de registro. Já documentação de eficácia e segurança pode variar dependendo do tipo de registro que será solicitado. Nela incluem-se, estudos pré-clínicos, estudos clínicos fase I, II e III e estudos de biodisponibilidade relativa (13).

De acordo com a RDC 136/2003, medicamentos novos nacionais ou importados, que venham a fazer estudos clínicos no Brasil, devem cumprir a exigência de submeter os protocolos clínicos à anuência prévia da Anvisa, bem como os resultados das pesquisas ainda na fase de desenvolvimento. Para o Registro de Medicamento Novo a norma exige a documentação completa para comprovação de eficácia e segurança de um novo fármaco conforme as etapas de desenvolvimento necessárias: relatório de estudos não clínicos e relatório de estudos clínicos fase I, II e III. Para inovações incrementais, algumas etapas do desenvolvimento não são necessárias. A RDC 136/2003 reflete esse posicionamento e apresenta recomendações específicas para os diferentes tipos de registro.

Para o registro de uma nova indicação terapêutica para um fármaco registrado por outra empresa, na mesma concentração e mesma forma farmacêutica, o solicitante do registro deve apresentar os resultados dos estudos de fase III.

Para o registro de uma nova concentração, e/ou forma farmacêutica, e/ou via de administração no País para a mesma indicação terapêutica de um fármaco registrado por outra empresa, o solicitante do registro deve apresentar resultados dos estudos de fase II e III. A norma prevê ainda que os estudos clínicos de fase II e

III podem ser substituídos pela prova de biodisponibilidade relativa quando estiverem dentro da faixa terapêutica já aprovada.

A RDC 136/2003 sofreu duas alterações parciais durante sua vigência. Uma delas, com a publicação da RDC n° 72 de 07 de abril de 2004, posteriormente revogada pelas Resoluções RDC 16 e 17 de 02 de março de 2007 (de genéricos e similares, respectivamente) que tratava de CBPF para produtos importados a granel. A outra, com a publicação da RDC 210/2004 que alterava o item específico sobre associações medicamentosas (15, 52-54).

Dentre os registros de inovações regulamentados pela RDC 136/2003, o registro de associações é, depois do registro de uma nova entidade molecular, o segundo com maior complexidade no que se relaciona à documentação de eficácia e segurança, como será detalhado a seguir.

3.5 REGISTRO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES – CATEGORIA MEDICAMENTO NOVO

O uso de terapias combinadas na prática clínica pode ser efetuado por meio da administração de diferentes medicamentos contendo cada um dos fármacos que serão prescritos ou através de um mesmo medicamento constituído de uma associação de fármacos, que são as associações medicamentosas passíveis de registro.

Dois tipos de associação são passíveis de registro para a categoria Medicamento Novo segundo a regulamentação vigente:

- combinações de princípios ativos diferentes em uma mesma forma farmacêutica que são denominadas como combinações em dose fixa, termo equivalente à associação em dose fixa,
- duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem, para uso concomitante ou sequencial, que apesar de não terem uma denominação

expressa na norma serão aqui tratados como *kit*⁵, para fins de simplificação (15).

O registro é limitado a associações contendo no máximo três princípios ativos para medicamentos de uso oral ou injetável, ou quatro se um deles for de cafeína. Para medicamentos de uso tópico não há restrição com relação ao número de ativos (15).

O registro das novas associações está submetido à regulamentação da RDC 136/2003 com relação às exigências documentais e farmacotécnicas como os outros tipos de registro. O item específico dessa RDC relacionado às exigências de estudos clínicos para as novas associações foi alterado pela RDC 210/2004. Sendo assim, as duas normas regulamentam o registro de novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos.⁶

Com relação à documentação de eficácia e segurança, a RDC 136/2003 e a RDC 210/2004, em conjunto exigem, que para o registro de uma nova associação sejam apresentados os seguintes documentos: relatório de ensaios pré-clínicos, relatório de ensaios clínicos (fase I, II e III), justificativa da racionalidade da associação e ainda os resultados dos seguintes estudos clínicos:

- *biodisponibilidade relativa entre a combinação em dose fixa e cada princípio ativo isolado que a compoñha;*
- *ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, com prova de que combinações com as mesmas doses tenham efeitos aditivo ou sinérgico sem aumento de riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de princípios ativos, ou que a combinação com dose menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma combinação com doses conhecidas.*

Em casos particulares, a norma flexibiliza as exigências citando, que desde que haja justificativa técnica ou ética convincente, os estudos clínicos podem ser suprimidos, substituídos ou complementados por outros com delineamento alternativo.

⁵ A denominação *kit* está presente em alguns documentos disponíveis no portal da Anvisa e foram utilizados para fins de simplificação. Em documentos internacionais, dois ou mais medicamentos em uma mesma embalagem são comumente denominados *co-packaged products* (55).

⁶ Nesse trabalho quando nos referirmos à norma de registro da categoria Medicamento Novo, citaremos a RDC136/2003 que é a norma vigente, considerando a suas atualizações por outras RDCs complementares.

Apesar de haver essa previsão de flexibilização com relação às exigências para os estudos clínicos, até a divulgação do *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa*, não havia na regulamentação esclarecimentos sobre em que situações os estudos poderiam ser suprimidos, substituídos ou complementados. Também, não havia na norma esclarecimentos sobre quais os critérios que a Anvisa adotaria para considerar uma associação racional. Com a publicação do guia questões que antes não estavam adequadamente claras nas resoluções RDC 136/2003 e RDC 210/2004 foram consideradas. O guia não contempla todas as associações passíveis de registro, somente as associações com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos de uso oral (17).

Paralelamente à publicação desse guia geral, a Anvisa publicou também o Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial, elaborado em parceria com as Sociedades Brasileira de Cardiologia, Nefrologia e Hipertensão. Esse guia descreve a vantagem do uso de combinações medicamentosas no tratamento da hipertensão arterial, principalmente aquelas em ADF, o perfil ideal para essas associações e traz recomendações sobre o uso na prática clínica. Além disso, o guia traz um lista de associações consideradas racionais e aceitáveis para o registro e de associações para as quais não há racionalidade que justifique o registro (16).

A publicação dos dois guias teve o objetivo de sanar dúvidas frequentes sobre o registro de novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos e colaborar para o desenvolvimento de novas associações medicamentosas em dose fixa, que visem o melhor tratamento para o paciente, com segurança e eficácia comprovadas e com riscos e benefícios bem definidos (56). Esses guias em conjunto complementam o arcabouço regulatório brasileiro sobre o registro de novas associações, em conjunto com as resoluções de registro.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, com foco nos estudos não clínicos e clínicos, os requerimentos para comprovação de eficácia e segurança para o desenvolvimento e registro e de novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos, visando o aperfeiçoamento da regulamentação brasileira e a harmonização com relação à regulamentação internacional.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa* da Anvisa com relação a sua abrangência e conteúdo.

- Pesquisar e identificar guias regulatórios internacionais sobre o desenvolvimento e registro de novas associações que se apliquem aos medicamentos sintéticos e semi-sintéticos contemplados no guia da Anvisa.

- Realizar um estudo relacionando os documentos internacionais e o guia brasileiro, verificando similaridades e diferenças existentes em relação aos requerimentos sobre ensaios não clínicos e clínicos, identificando possibilidades de melhoria para o guia nacional.⁷

- A partir desse estudo, elaborar uma proposta de texto com as principais orientações dos guias internacionais e do guia brasileiro sobre estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento e registro de associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos.

⁷ Durante o estudo foi construído um Glossário – Item 6.8.

5 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do estudo foi realizada pesquisa documental baseada nos guias e resoluções da Anvisa sobre o registro de novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos e em guias de Agências Reguladoras e instituições reconhecidas de referência e de harmonização.

Foram reconhecidas como agências para consulta, a FDA (EUA), a *European Medicines Agency* (EMA – Comunidade Européia), *Health Canada* (HC - Canadá) e *Therapeutic Goods Administration* (TGA - Austrália). Também foram consultados guias de instituições de harmonização (no caso, ICH) e de notório interesse na área, Organização Mundial da Saúde (OMS) (6).

A escolha das agências se justifica pelos seguintes motivos: 1) as quatro agências possuem produção considerável de guias que buscam complementar a legislação existente em seus países para orientar a indústria com relação às informações necessárias para o desenvolvimento e o registro de medicamentos; 2) as Agências Reguladoras FDA e EMA são agências com grande respaldo internacional na área de regulamentação sanitária de medicamentos, sendo frequentemente referenciadas como modelos de órgão regulador; 3) a HC é uma das agências reguladoras com as quais a Anvisa possui acordo de cooperação e também possui uma importante atuação em termos de regulação sanitária (3, 6, 57).

A ICH foi escolhida por possuir uma ampla gama de guias relacionados à P&D de novos medicamentos que são adotados por várias agências reguladoras como FDA, EMA e HC. O ICH é uma conferência de harmonização entre agências reguladoras e indústrias dos Estados Unidos, Europa e Japão, que discute científica e tecnicamente procedimentos necessários à avaliação da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos (6).

A OMS é a autoridade dentro do sistema das Nações Unidas, responsável pelas questões de saúde pública. Foi criada em 1948, com o objetivo de que todos os povos pudessem alcançar o grau máximo de saúde possível (6). Dentre suas funções podem ser citadas o estabelecimento de normas e padrões, o fornecimento de apoio técnico aos países e a avaliação em tendências de saúde. A instituição também possui guias relacionadas à eficácia, segurança e qualidade de medicamentos que são publicados em Relatórios Técnicos, elaborados por um de

seus grupos de trabalho, o *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* (Comitê Especializado sobre Especificações de Preparações Farmacêuticas da OMS) (58).

A busca pelos guias internacionais foi realizada mediante pesquisa no sítio eletrônico oficial de cada uma das instituições escolhidas, por meio da leitura dos títulos dos guias disponíveis, buscando-se identificar se esses documentos tratavam do tema de interesse desta pesquisa.⁸ Quando disponível no site, também foi feita pesquisa através de ferramentas de busca utilizando-se palavras e expressões chaves como: *fixed dose combination*, *co-packaged*, *combination products*, *combination drug products*. Este procedimento permitiu identificar além de guias específicos para associações, que pudessem ter o tema identificado no título do documento, guias destinados a outros temas, mas, que no seu texto contivessem informações pertinentes sobre associações medicamentosas.

A pesquisa por guias da FDA foi feita no sítio eletrônico oficial da agência, mediante o seguinte caminho: na página principal foi acessado o item “*Drugs*”, depois o subitem “*Guidance, Compliance & Regulatory Information*” e em seguida o subitem “*Guidance(Drugs)*”. Nesta página os guias estão divididos por áreas temáticas. A pesquisa foi feita tanto por leitura dos títulos disponíveis quanto por meio da ferramenta de busca localizada na página utilizando-se palavras chaves.

A pesquisa por guias da EMA foi feita no sítio eletrônico oficial da agência acessando-se na página principal o item “*Regulatory*” em seguida os seguintes subitens: “*Human medicines*” e “*Scientific guidelines*”. A pesquisa foi feita buscando-se identificar os guias tanto por seus títulos quanto pela utilização da ferramenta de busca disponível na página.

A busca por guias da Health Canada foi feita no sítio eletrônico oficial da agência, em seguida os seguintes campos foram acessados: “*Drugs & Health Products*”, “*Drug Products*”, “*Applications & Submissions*”, “*Guidance Documents*”. Neste local da página os guias estão divididos por temas e foi feita a busca por meio

⁸ Sítios eletrônicos oficiais das agências e instituições consultadas: FDA (<http://www.fda.gov/>), EMA (<http://www.ema.europa.eu>), HC (<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>), TGA (<http://www.tga.gov.au/>) ICH (<http://www.ich.org/>), OMS (<http://www.who.int/en/>).

da leitura de títulos. Posteriormente foi feita a busca dos documentos utilizando-se palavras chaves.

A busca por guias no TGA foi feita em consulta ao sítio eletrônico oficial da instituição onde os guias regulatórios estão divididos de acordo com a classificação do medicamento: medicamentos prescritos (*prescription medicines*) e os sem prescrição médica (*over-the-counter medicines*). Sendo assim, a consulta pelos guias foi feita através de dois caminhos. Primeiro, pelo seguinte caminho: *Industry> Prescription medicines>Standards>Guidelines & Publications*. Em seguida através do seguinte caminho: *Industry>Over-the-counter medicines>Standards, guidelines & publications*.

Os guias da ICH são divididos em temas: Qualidade, Eficácia, Segurança e Multidisciplinar. A pesquisa por guias desta instituição foi feita no seu sítio eletrônico através da leitura dos títulos para cada área temática, com exceção da área Qualidade, e utilizando a ferramenta de busca do site.

A busca por guias da OMS foi feita em consulta ao sítio eletrônico oficial da instituição, especificamente nos Relatórios Técnicos que são elaborados pelo Comitê Especializado sobre Especificações de Preparações Farmacêuticas pelo caminho: *Programmes and projects>Medicines>Medicines Publication>WHO Technical Report Series - Specifications for Pharmaceutical Preparations* e também pela ferramenta de busca disponível no site.

A pesquisa foi efetuada direcionando-se especial atenção à obtenção de guias que abordassem a P&D e o registro de novas ADF que se aplicavam aos medicamentos sintéticos e semi-sintéticos. Dessa forma, não foram selecionados guias disponíveis para os chamados produtos combinados (associações de produtos biológicos, destes com produtos para saúde, de ativos sintéticos com produtos para saúde, ou das três categorias entre si) ou associações de outras categorias de medicamentos (fitoterápicos, vitaminas e minerais), uma vez que não é o objetivo desse trabalho avançar na investigação sobre estes produtos. Não foram considerados, também, guias em fase de elaboração divulgados somente como propostas de texto para contribuições externas (chamados “*draft*”).

A partir dessa pesquisa foram selecionados os guias que possuíam as informações mais relevantes sobre P&D e registro de novas associações, principalmente ADF, e que pudessem contribuir com o estudo. Os guias foram classificados como específicos e gerais. Foram denominados guias específicos

aqueles destinados exclusivamente ao desenvolvimento ou ao registro de associações. Os guias gerais são representados pelos documentos que não eram dedicados ao tema, mas, possuíam recomendações sobre associações que pudessem colaborar com o estudo. A pesquisa nos sites para identificação dos guias específicos e gerais foi feita nos meses de agosto e setembro de 2011.

O guia da Anvisa e os guias internacionais selecionados foram inicialmente analisados em relação à abrangência e conteúdo sem aprofundamento sobre requisitos técnicos. Essa estratégia foi utilizada para permitir que pudesse ser feita uma comparação dos guias sobre associações, visando avaliar a quais categorias de produto se aplicavam, as etapas do desenvolvimento que abordavam (não clínico, clínico, farmacotécnico), entre outros aspectos relevantes.

Posteriormente os guias específicos e alguns gerais, foram utilizados para que fosse feito um estudo sobre os estudos não clínicos e clínicos solicitados nos documentos internacionais e no guia brasileiro, o que permitiu verificar similaridades, diferenças existentes.

As exigências dos guias em conjunto, foram então analisadas visando identificar melhorias que pudessem ser incorporadas ao guia da Anvisa. Nesta fase do estudo guias que não possuíam informações sobre P&D e registro de novas associações, mas, que continham informações que pudessem contribuir com a discussão foram utilizados ao longo do trabalho para auxiliar na revisão sobre o tema. A partir dessa revisão foi elaborada uma proposta de texto com relação aos estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento e registro de associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 O GUIA PARA REGISTRO DE NOVAS ASSOCIAÇÕES EM DOSE FIXA DA ANVISA – ABRANGÊNCIA E CONTEÚDO

O *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa da Anvisa* foi elaborado pela COPEM, e teve como colaboradores as Sociedades Brasileira de Cardiologia, Nefrologia e Hipertensão. O guia é um documento complementar às resoluções de registro (RDC 136/2003 e RDC 210/2004) que descreve os requisitos regulatórios de eficácia e segurança necessários para o registro de uma ADF de princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos de uso oral. Contempla apenas os requisitos para estudos não clínicos e clínicos exigidos pelas normas de registro, sendo que as demais exigências documentais e farmacotécnicas devem ser cumpridas, conforme a RDC 136/2003.

O guia, como descrito no próprio título, é aplicável ao registro de ADF, sendo mais restrito que a RDC 136/2003 que também prevê o registro de *kits*. Segundo definições contidas no guia, o termo “associação” sem mais adjetivações, quando utilizado se refere a uma combinação de princípios ativos independente da formulação, ou seja, princípios ativos isolados administrados concomitantemente ou em uma mesma formulação. No texto do guia são utilizadas as duas denominações: “associações” e ADF, levando a crer que algumas recomendações se aplicariam aos dois tipos de associação previstos na norma. Entretanto, essa possibilidade não é indicada no guia.

No que se refere à via de administração é aplicável apenas às associações administradas por via oral, enquanto nas resoluções de registro não há restrições, estando contempladas todas as vias de administração.

Assim como a norma de registro, o guia limita o número de ativos da associação a um máximo de três por apresentação oral ou quatro, se um deles for cafeína.

O guia é constituído por um item introdutório e mais seis capítulos:

- Capítulo 1 - Considerações Gerais
- Capítulo 2 - Situações para o Registro de uma ADF

- Capítulo 3 - Justificativa da Racionalidade da ADF
- Capítulo 4 - Estudos Não Clínicos
- Capítulo 5 - Estudos de Biodisponibilidade relativa
- Capítulo 6 - Estudos clínicos

O capítulo de Considerações Gerais traz algumas recomendações sobre estudos clínicos que são mais detalhadamente endereçadas nos Capítulos 5 e 6 que são destinados aos estudos clínicos.

As recomendações do guia estão direcionadas a três situações de registro previstas no Capítulo 2:

- Situação 01: a associação possui os mesmos princípios ativos, nas mesmas concentrações e posologia que um regime de tratamento com uso concomitante das monodrogas que possuem seu perfil de segurança e eficácia estabelecido por meio de evidência científica disponível na literatura. (Denominaremos “Anvisa1”)
- Situação 02: a associação é constituída de monodrogas registradas que possuem perfil de eficácia e segurança bem estabelecido, mas a associação ainda não foi estudada nas doses e para as indicações terapêuticas que se pretende pleitear, ou seu perfil de eficácia e segurança não está estabelecido por meio de evidência científica disponível na literatura. (Anvisa2)
- Situação 03: a proposta possui um ou mais princípios ativos novos no país. (Anvisa3)

O Capítulo 3 se destina a esclarecer uma exigência que foi acrescentada à norma de registro pela RDC 210/2004 e que diz respeito à justificativa da racionalidade da associação. De acordo com o guia, a justificativa de racionalidade para a associação pode ser entendida como uma explicação sobre o racional de desenvolvimento do produto que deve incluir considerações acerca das questões farmacocinéticas, farmacodinâmicas e terapêuticas do uso concomitante dos princípios ativos.

Dentre as questões farmacocinéticas, o guia cita que quando uma das justificativas para a racionalidade da associação é a ocorrência de interação farmacocinética, essa interação deve estar bem descrita e os possíveis riscos e benefícios dessa interação devem ser adequadamente demonstrados.

Dentre as questões terapêuticas, o guia orienta que uma associação é considerada racional quando existe uma população definida que será beneficiada

pela terapia combinada. No caso de associações para tratar diferentes doenças ou sintomas é necessário comprovar através de dados epidemiológicos a coexistência das doenças na população ou de que os sintomas ocorram de forma simultânea, em intensidade clinicamente relevante e por um período de tempo para o qual o tratamento concomitante seja apropriado.

Outra recomendação do guia com relação à racionalidade diz respeito à compatibilidade dos regimes posológicos e recomendações de administração dos fármacos que serão associados, por exemplo, compatibilidade entre a frequência de doses ao longo do dia.

Além das considerações sobre as questões farmacocinéticas, farmacodinâmicas e terapêuticas do uso concomitante dos princípios ativos, o guia orienta que na justificativa da racionalidade da associação deve ser apresentada argumentação sobre as vantagens frente às desvantagens do uso associado dos ativos. São enumeradas como possíveis vantagens de uma associação:

- efeito aditivo ou sinérgico dos princípios ativos associados para cada indicação terapêutica,
- maior eficácia dos princípios ativos associados, sem aumento dos riscos quando comparado às monodrogas,
- mesma eficácia terapêutica com redução dos eventos adversos quando comparado às monodrogas,
- redução do desenvolvimento de resistência microbiana,
- simplificação do regime terapêutico.

As três primeiras vantagens descritas no guia estão em consonância com a exigência expressa na RDC 210/2004 com relação aos estudos clínicos:

ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, com prova de que combinações com as mesmas doses tenham efeitos aditivo ou sinérgico sem aumento de riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de princípios ativos, ou que a combinação com dose menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma combinação com doses conhecidas.

A quarta vantagem descrita com relação aos antimicrobianos possuía uma exigência correspondente com relação à necessidade de estudos clínicos na RDC 136/2003 e que foi revogada com a alteração feita pela RDC 210/2004: “*estudos que demonstrem que a associação previna o advento de resistência microbiana quando*

se tratar de antibióticos.” Mesmo não havendo mais esse item específico para antimicrobianos, o texto da RDC 210/2004 fornece respaldo legal para a solicitação de estudos que comprovem a redução de resistência antimicrobiana, quando essa for à alegação de vantagem terapêutica da associação, ao solicitar que seja comprovado o efeito aditivo ou sinérgico da associação frente aos componentes individuais.

Esses termos utilizados na resolução são definidos no guia da seguinte maneira:

- *Aditismo: o efeito combinado de fármacos A e B é igual à soma aritmética dos efeitos dos fármacos individuais, A + B, nas doses escolhidas.*
- *Sinergismo: a ação simultânea de dois fármacos resulta em um efeito superior ao que podia ser esperado com a simples adição dos efeitos individuais dos fármacos.*

Nesse caso específico, o efeito superior que deverá ser comprovado, seja em decorrência de aditismo ou sinergismo de efeito, será a redução do advento de resistência microbiana.

A última vantagem citada no guia, simplificação do tratamento, é uma das principais alegações para o uso de ADF na prática clínica. Essas associações reúnem os benefícios da terapia combinada à simplificação do tratamento que está diretamente relacionada à melhora da adesão ao tratamento (19).

Os demais capítulos do guia são destinados a esclarecimentos sobre os estudos clínicos e não clínicos solicitados em conjunto pela RDC 136/2003 e a RDC 210/2004.

As orientações com relação aos estudos não clínicos dispostas no Capítulo 4, não esgotam todas as recomendações sobre os estudos não clínicos para associações. Juntamente com as recomendações contidas no próprio guia, é exigido que os ensaios não clínicos sejam conduzidos de acordo o *Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos* da Anvisa, que possui um capítulo destinado às ADF.

As orientações com relação aos estudos clínicos estão dispostas nos Capítulos 5 e 6. O capítulo 5 aborda os estudos de biodisponibilidade relativa e o Capítulo 6 os estudos clínicos para comprovação de eficácia e segurança. Esse último possui ainda, um item com orientações sobre a utilização de dados de literatura que não fez parte do escopo do estudo.

As recomendações contidas nos dois guias em conjunto sobre os estudos não clínicos e as recomendações do guia de ADF sobre os estudos clínicos, foram avaliadas conjuntamente às exigências dos guias internacionais.

6.2 GUIAS INTERNACIONAIS

Utilizando-se a metodologia descrita anteriormente, foram encontrados um total de cinco guias específicos para associações medicamentosas que contemplavam orientações sobre estudos não clínicos e clínicos para a P&D e registro. Os guias encontrados foram da EMA, FDA e da OMS (Quadro 4).

Além desses guias específicos, outros dois guias para associações classificadas como “*over the counter*” - que podem ser equiparadas aos medicamentos isentos de prescrição médica do Brasil - foram localizados no sítio eletrônico do FDA, entretanto, não possuíam orientações com relação aos estudos não clínicos e clínicos necessários para a P&D e registro novas associações e por isso, não foram considerados no trabalho. Um deles denominado *General guidelines for OTC combination products*, é um documento antigo datado de 1978, que descreve alguns requerimentos para aceitação dessas associações pela agência, mas não faz referência aos estudos necessários. O outro documento denominado *Enforcement policy on marketing OTC combination products*, datado de 1984, possui orientações sobre procedimentos administrativos para associações de medicamentos isentos de prescrição já registrados na agência e também não possui informações úteis sobre estudos não clínicos e clínicos.

Dos guias específicos identificados e considerados, dois são sobre estudos não clínicos para o desenvolvimento de novas associações, um é específico para o desenvolvimento clínico e um guia aborda os requisitos não clínicos, clínicos e farmacotécnicos para o desenvolvimento de novas associações. O outro guia específico identificado é exclusivo para tratamento do HIV.

Nas páginas eletrônicas da ICH e da HC não foram encontrados guias específicos para associações. Na página eletrônica do TGA foi verificado que a

agência adota os dois guias específicos da EMA como guias para novas associações (59).

Os cinco guias específicos identificados constam como referências bibliográficas no guia de estudos não clínicos da Anvisa (os dois guias específicos de não clínicos) ou no guia de ADF. Além dos guias referenciados pela Anvisa, não foram identificados outros documentos específicos para associações que contemplassem recomendações sobre ensaios não clínicos e clínicos para o desenvolvimento desse tipo de medicamentos.

Guias classificados como gerais foram encontrados nas páginas eletrônicas do ICH e principalmente da EMA que possui vários guias de desenvolvimento clínico para novos medicamentos separados por categoria terapêutica. Alguns deles possuem recomendações sobre estudos de terapias combinadas (independente de registro como um medicamento associado) ou específicos para o registro de associações.

Através da ferramenta de busca no sítio eletrônico da ICH, não houve o retorno de nenhum documento sobre associações. Entretanto, utilizando-se a ferramenta de busca dos sites eletrônicos da FDA e EMA, foram encontrados guias da ICH que estavam disponíveis nessas páginas e que, apesar de não serem específicos para associações, continham tópicos sobre o tema. Concluiu-se que a ferramenta de busca deste site não considerava o conteúdo dos guias na pesquisa, por isso, os guias da ICH foram consultados no decorrer do estudo, considerando-se o tema que estava sendo analisado com o objetivo de colaborar com a discussão de tópicos específicos que não puderam ser totalmente elucidados pelos guias específicos.

Os principais guias encontrados foram compilados em dois quadros contendo: nome da instituição, título do guia, data de aprovação, breve resumo do tema abordado e link para acesso, para que se pudesse facilitar o agrupamento dos dados e fornecer uma fonte de consulta para pessoas que possam ter interesse neste tema. O Quadro 4 traz a descrição dos guias específicos sobre associações selecionados e o Quadro 5 indica os guias gerais selecionados e outros guias que foram utilizados ao longo da pesquisa.

Quadro 4 - Guias específicos sobre associações consultados (continua)

Instituição	Ano de Publicação	Título	Escopo	Endereço eletrônico para consulta
OMS	2005	Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products	Aborda os requisitos regulatórios de eficácia, segurança e qualidade para o desenvolvimento e registros de associações e possui recomendações específicas com relação às informações de bula do produto, estudos pós-comercialização e farmacovigilância. Possui ainda, anexos destinados à: <i>kits</i> , regras para apresentação de dados de literatura, estudos de desenvolvimento de formulação e orientações sobre delineamento de estudos comparativos.	http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf
FDA	2006	Nonclinical safety evaluation of drug or biologic combinations	Fornece recomendações sobre os estudos não clínicos que devem ser considerados no desenvolvimento de associações para subsidiar a etapa clínica e o registro dos produtos. Abrange associações de princípios ativos sintéticos ou biológicos, constituídas de moléculas já registradas no país ou uma ou mais moléculas novas.	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079243.pdf
FDA	2006	Fixed dose combinations, co-packaged drug products, and single-entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV	Aborda os requisitos regulatórios de eficácia, segurança e qualidade para o desenvolvimento e registro de novas associações, ADF ou <i>kit</i> , para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) a partir de ativos já registrados para os quais já haja evidência de eficácia e segurança do uso combinado. Possui ainda, algumas recomendações sobre bulas, taxas e farmacovigilância.	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079742.pdf

Quadro 4 (conclusão) - Guias específicos sobre associações consultados

EMA	2008	Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products	Aborda os requisitos necessários para o desenvolvimento não clínico de uma associação para subsidiar os estudos clínicos e o registro. Destinado ao desenvolvimento de ADFs, mas destaca que também pode ser considerado para <i>kit</i> . Abrange ADFs que sejam constituídas de princípios ativos sintéticos, biológicos (com exceção de vacinas) ou fitoterápicos, constituídos de moléculas já registradas na agência ou uma ou mais novas moléculas.	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003976.pdf
EMA	2009	Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products	Aborda os requisitos necessários para o desenvolvimento clínico de uma ADF, mas destaca que também pode ser considerado para <i>kits</i> . O guia se aplica às associações medicamentosas contendo princípios ativos que já foram registrados como monodrogas, ou contendo uma nova molécula. Outra situação à qual o guia se aplica é no desenvolvimento de uma nova molécula que quando absorvida se dissocia em duas ou mais substâncias conhecidas.	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003686.pdf

Quadro 5 - Guias gerais identificados e outros guias consultados (continua)

Instituição	Ano de Publicação	Título	Escopo	Fonte para consulta
ICH	1994	Dose-response information to support drug registration	Descreve a importância dos estudos de dose-resposta no desenvolvimento de novos medicamentos e traz recomendações sobre o desenho desses estudos, escolha das doses, escolha da população, tamanho da amostra, aspectos estatísticos, interpretação dos resultados entre outros tópicos. Possui recomendações específicas sobre desenho de estudos para avaliar terapias que consistem em associações de fármacos.	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E4/Step4/E4_Guideline.pdf

Quadro 5 (continuação) - Guias gerais identificados e outros guias consultados

Instituição	Ano de Publicação	Título	Escopo	Fonte para consulta
EMA	1997	Note for guidance on the investigation of drug interactions	Descreve os requerimentos para os estudos de interação para novas entidades moleculares com base nas suas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.	http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002966.pdf
FDA	1999	<i>In vivo</i> drug metabolism/drug interaction studies – study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling ⁹	Fornece orientações para os interessados em conduzir estudos de interação metabólica droga-droga para pleitear um NDA ou BLA na FDA.	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072119.pdf
ICH	2000	Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs	O guia aborda princípios gerais sobre a avaliação clínica de anti-hipertensivos e possui um tópico com orientações sobre estudos para associações. Esse guia não está classificado como um guia do ICH harmonizado entre as três partes envolvidas. No site é informado que ele deve ser considerado um documento com princípios sobre o tema, e não como um guia totalmente harmonizado.	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E12/Step4/E12_Guideline.pdf
HC	2000	Drug-drug interactions: studies <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Fornece orientações sobre os estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (animal e humanos) aplicáveis para avaliação da interação entre drogas para o desenvolvimento de um novo medicamento. Possui uma breve revisão sobre os tipos de interações.	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/interactions/drug_medi_int-eng.php
EMA	2004	Guideline in clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis	Fornece orientações com relação ao desenvolvimento clínico de medicamentos para tratamento da psoríase. O guia é focado no desenvolvimento de novas moléculas, mas, possui um tópico com orientações sobre ensaios clínicos com fármacos utilizados em associação.	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf

⁹ Este guia está sendo substituído por uma versão atualizada de fevereiro de 2012, ainda disponibilizada como “draft” pela FDA. Novo documento disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>

Quadro 5 (conclusão) - Guias gerais identificados e outros guias consultados

Instituição	Ano de Publicação	Título	Escopo	Fonte para consulta
EMA	2008	Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection	Fornece orientações sobre o desenvolvimento clínico de medicamentos para o tratamento da infecção pelo HIV. Possui um tópico com orientações sobre ADF.	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf
ICH	2009	Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals	Descreve os estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de novos medicamentos (excluindo produtos biotecnológicos que possuem guia específico) e foi construído tendo como um dos objetivos a harmonização das recomendações sobre o tema entre os diferentes países que participam do ICH. Possui um item específico sobre estudos de toxicidade para o desenvolvimento de novas associações com moléculas em diferentes fases de desenvolvimento.	http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf
EMA	2009	Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents	O guia possui o objetivo de esclarecer sobre a documentação clínica necessária para a submissão de registro de medicamentos inalatórios por via oral contendo um fármaco ou uma associação de fármacos, já registrados, para comprovação de equivalência terapêutica entre dois produtos para tratamento da asma e doença pulmonar obstrutiva crônica em adultos e no tratamento da asma em crianças e adolescentes. Possui um capítulo com informações sobre associações, tanto já registradas quanto novas.	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
EMA	2010	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension	Fornece orientações sobre delineamento dos estudos clínicos para a avaliação de fármacos anti-hipertensivos. Possui um tópico destinado a orientar sobre o delineamento dos estudos clínicos para avaliação de associações medicamentosas.	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100191.pdf

6.2.1 Guias Específicos para P&D e Registro de Associações: Abrangência e Conteúdo

Os guias específicos para desenvolvimento e registro de novas associações, possuem diferenças tanto em relação à abrangência (por exemplo, categorias de medicamentos, tipos de associação) quanto ao conteúdo (por exemplo, estudos não clínicos, clínicos, requisitos farmacotécnicos). Nesse item serão caracterizados os guias com relação a estes aspectos.

O guia intitulado *Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products* da EMA, datado de setembro de 2009, possui orientações relativas ao desenvolvimento clínico de associações medicamentosas. O foco principal está direcionado apenas ao desenvolvimento de ADFs, mas, cita que os mesmos princípios podem ser aplicados ao desenvolvimento de *kits* (60). A EMA aceita o registro desse tipo de associação apenas em casos excepcionais, quando houver um claro benefício para o regime de tratamento. Foi incluída no guia a orientação de que as empresas devem consultar a agência sobre a aceitação ou não do registro desses produtos para os casos específicos.

Esse guia da EMA possui orientações com relação às associações medicamentosas contendo princípios ativos que já foram registrados como monodrogas ou que contenham uma nova molécula. Outra situação à qual o guia se aplica diz respeito ao desenvolvimento de uma nova molécula que quando absorvida se dissocia em duas ou mais substâncias conhecidas.

O termo “*medicinal product*” é utilizado pela EMA para referenciar as diferentes categorias de produtos (61). Entretanto, no escopo do texto não há uma explicação clara se o guia se aplica a produtos biológicos ou fitoterápicos, que costumam possuir guias específicos.

O guia intitulado *Fixed dose combinations, co-packaged drug products, and single-entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV* da FDA datado de outubro de 2006, é um guia voltado para o desenvolvimento de associações para o tratamento do HIV dada a importância deste tipo de estratégia terapêutica no tratamento da Aids (62). O guia esclarece os requisitos regulatórios para aprovação desses produtos visando incentivar a indústria farmacêutica a

desenvolvê-los uma vez que facilitam a distribuição dos medicamentos e possibilitam o aumento da adesão do paciente ao tratamento.

Com relação à abrangência, o guia se aplica a associações de medicamentos, seja como ADF ou *kit*, de princípios ativos já registrados no FDA como monodroga. As orientações são voltadas para o registro de novas associações a partir de combinações de ativos que já possuam evidências de eficácia e segurança do seu uso, sendo que essas evidências podem ser do próprio solicitante do registro ou de dados de literatura. Aplica-se, também, ao registro das “cópias” que seriam equivalentes aos medicamentos Similares e Genéricos no Brasil, de produtos em associação que já foram designados pela FDA como de referência. Com relação ao conteúdo, o guia aborda os requisitos regulatórios relacionados tanto à parte de eficácia e segurança quanto à parte farmacotécnica dos produtos. Além disso, aborda de forma resumida alguns pontos com relação a bulas, taxas e farmacovigilância.

Este guia possui em Anexo uma lista contendo combinações de moléculas antirretrovirais para as quais a agência acredita que já existam dados de eficácia e segurança suficientes para o registro, e que, portanto, não necessitariam de condução de estudos de eficácia e segurança adicionais para submissão. Em outro Anexo estão listadas as moléculas que não podem ser combinadas por terem efeito antagônico, aumentar a toxicidade ou por terem baixa eficácia.

O guia da OMS, intitulado *Guideline for registration of fixed-dose combination products*, datado de 2005, faz parte de um dos relatórios técnicos publicados periodicamente pela OMS denominados *Who Technical Report Series*. Esses relatórios técnicos específicos da área farmacêutica são elaborados a partir do trabalho do grupo *Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparation*, e trazem em seus anexos guias técnicos. O guia supracitado fez parte da publicação número 39 deste grupo (63).

A motivação expressa pela OMS para a elaboração do guia foi a importância do ponto de vista de saúde pública das associações medicamentosas, considerando a diminuição dos custos, a facilidade de distribuição e o aumento da adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Além disso, o texto destaca que as associações são utilizadas no tratamento de doenças com grande impacto mundial – como Aids, malária e tuberculose, áreas em que a OMS possui grande atuação.

O guia se aplica a associações classificadas na categoria “sob prescrição médica” e que são constituídas de princípios ativos já registrados ou com uma ou mais molécula novas. Descreve que os mesmos princípios podem ser aplicados para os medicamentos classificados na categoria “sem prescrição médica”. Aborda, também, aspectos relacionados ao registro de “genéricos”, ou seja, produtos com os mesmos ativos e as mesmas concentrações de uma ADF já registrada, que seriam equivalentes aos medicamentos Similares e Genéricos no Brasil. O guia não esclarece se há restrições com relação à aplicabilidade das associações de produtos biológicos ou fitoterápicos. Assim, como o guia da EMA, o guia da OMS destaca que o objetivo maior do documento não é o registro de *kits*, mas, que as mesmas considerações acerca das vantagens e desvantagens de uma associação podem ser aplicáveis a esse tipo de produto.

Esse guia foi o mais completo entre os guias específicos para associações consultados. Para sua elaboração os autores levaram em consideração vários guias regulatórios já existentes, tanto para monodrogas quanto para associações, provenientes da OMS e de outras instituições. Muitos deles eram para classes terapêuticas específicas. No texto não está identificado o vínculo entre a recomendação incluída e o guia de onde ela foi retirada, mas, existe uma tabela contendo os guias que foram considerados na elaboração do documento. Constam nas tabelas o guia da FDA sobre associações para tratamento da Aids e o guia da EMA, entretanto, o guia do FDA utilizado como base foi a proposta de texto para contribuições externas (“*draft*”) e o guia da EMA foi uma versão de 1995. A versão utilizada neste trabalho é de 2009.

Com relação ao conteúdo, o guia aborda os requisitos regulatórios relacionados tanto à parte de eficácia e segurança quanto à parte farmacotécnica dos produtos. Além disso, possui recomendações específicas relativas a informações de bula, estudos pós-comercialização e farmacovigilância. Possui ainda, anexos destinados a: *kits*, regras para apresentação de dados de literatura, estudos de desenvolvimento de formulação e desenhos de estudos comparativos.

Os dois guias específicos para estudos não clínicos consultados foram: o *Guideline on non-clinical development of fixed combinations of medicinal products*, da EMA, e o *Nonclinical safety evaluation of drug or biologic combinations*, da FDA. Ambos, ainda não haviam sido publicados quando o guia da OMS foi elaborado (64-65).

O guia não clínico da EMA foi adotado no mês de agosto de 2008, e assim como o clínico, é destinado ao desenvolvimento de ADFs, mas destaca que também pode ser utilizado para *kits*. Abrange ADFs que sejam constituídas de princípios ativos sintéticos, biológicos (com exceção de vacinas) ou fitoterápicos, com moléculas já registradas na agência ou com uma ou mais moléculas novas. Aborda os requisitos necessários para que seja feito o correto desenvolvimento não clínico de uma associação para fornecer o suporte para uso em humanos sem que haja a repetição desnecessária de estudos com animais.

O guia não clínico da FDA, de março de 2006, é destinado às ADF, kits e terapias adjuvantes, que se refere a situações em que há a recomendação em bula de manter o paciente em uma segunda medicação que é usada como suporte a um tratamento primário, sem que eles façam parte de um mesmo produto. Abrange associações de princípios ativos sintéticos ou biológicos, constituídas de moléculas já registradas no país, ou uma ou mais moléculas novas. O guia fornece recomendações sobre os estudos não clínicos de segurança que devem ser considerados no desenvolvimento de associações para suportar a etapa clínica e o registro dos produtos.

6.2.2 Aplicação dos Guias ao Escopo do Trabalho

Apesar das diferenças de abrangências dos guias específicos descritos, todos se aplicam aos medicamentos sintéticos e semi-sintéticos de uso oral que são o objeto do guia da Anvisa sobre ADF. Alguns guias são mais abrangentes que o guia da Anvisa, mas nenhum exclui os medicamentos sintéticos.

Com relação à categoria de venda, somente o guia da OMS faz distinção, entre as categorias sob prescrição médica e sem prescrição médica. Entretanto, está descrito no documento que os mesmos princípios podem ser aplicáveis para as duas categorias de venda. Tanto a RDC 136/2003 quanto o guia da Anvisa, também não fazem distinção com relação às exigências para o registro de acordo com as categorias de venda.

No Brasil, há uma norma distinta das normas de registro que regulamenta o enquadramento de medicamentos na categoria de venda sem prescrição médica;

RDC n° 138, de 29 de maio de 2003 (RDC 138/2003). Esta norma não apresenta recomendações sobre requisitos técnicos necessários para o registro, apenas indica os critérios para classificação dos medicamentos nas categorias de venda baseados em uma Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE). Todos os medicamentos que contenham princípios ativos pertencentes aos grupos terapêuticos da GITE e que tenham as indicações terapêuticas descritas na lista podem ser classificados como produtos de venda sem prescrição médica. Associações medicamentosas em que um dos princípios ativos não esteja na GITE são obrigatoriamente incluídos como de venda sob prescrição médica (66).

A norma determina que todos os medicamentos novos são de venda sob prescrição médica e seu reenquadramento poderá ser feito apenas na primeira renovação baseando-se em análises de dados de farmacovigilância. A exceção se dá para medicamentos novos que se enquadram na GITE e que tenham tempo mínimo de comercialização de cinco anos nos mercados europeu ou estadunidense, registrados pela EMA ou FDA como de venda sem prescrição médica. Para esses casos, a norma prevê que desde o momento do registro pode-se pleitear o enquadramento como de venda sem prescrição médica com base nos dados de farmacovigilância disponíveis de outros países (66). Independente da categoria de venda os requisitos técnicos para o registro da RDC 136/2003 e suas atualizações são os mesmos.

Com relação à apresentação comercial, todos os guias internacionais são aplicáveis ao desenvolvimento de uma ADF e são mais abrangentes que o guia da Anvisa: descrevem que são aplicáveis aos *kits* ou são específicos para ADF mas, ressaltam que os mesmos princípios científicos podem ser aplicados ao desenvolvimento de um *kit*.

O guia intitulado *Fixed dose Combinations, co-packaged drug products, and single-entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV* da FDA, apesar de ser um guia específico para Aids, possui algumas diretrizes que podem ser aplicadas para associações de outras classes terapêuticas. Com relação aos dados de eficácia e segurança ele possui uma aplicabilidade limitada, pois, dirige seu foco ao registro de *kits* e ADF de combinações de ativo que já possuem dados de eficácia e segurança suficientes para o registro. Suas instruções são mais aplicáveis à situação Anvisa¹ do guia de ADF da Anvisa.

6.3 ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

6.3.1 Guias Internacionais Utilizados

Para a revisão sobre as exigências dos guias internacionais para os estudos não clínicos foram utilizados os seguintes guias específicos para associações:

- OMS - *Guideline for registration of fixed-dose combination products*,
- EMA - *Guideline on non-clinical development of fixed combinations of medicinal products*,
- FDA - *Nonclinical Safety Evaluation of Drug ou Biologic Combinations*.

Outro guia ainda não descrito anteriormente, que foi utilizado especificamente para a avaliação dos estudos não clínicos, foi o guia intitulado *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2)* do ICH (28). Esse guia não é específico para associações, mas, possui um item destinado a este tópico. É o documento mais recentemente divulgado entre os encontrados durante a pesquisa, datando do ano 2009, e aborda os estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de novos medicamentos (excluindo produtos biotecnológicos que possuem guia específico).

Foi construído tendo como um dos objetivos a harmonização das recomendações sobre o tema entre os diferentes países que participam do ICH. Sendo assim, a FDA e a EMA já adotaram o guia, mas os guias de cada Agência específicos para associações permanecem vigentes (67-68).

O item destinado às associações se aplica tanto a *kits* quanto a ADF, assim como para monodrogas que terão recomendação de uso em bula do uso associado com outro medicamento específico. Ao classificar os tipos de associações possíveis, ao invés de usar os termos molécula já registrada ou molécula nova, como os guias anteriormente citados, o guia da ICH usa uma abordagem um pouco diferente baseada no estágio de desenvolvimento da molécula. Classifica as moléculas como:

molécula em estágio avançado de desenvolvimento e molécula em estágio inicial de desenvolvimento.

Segundo definição do próprio guia, moléculas em estágio avançado de desenvolvimento são aquelas para a qual já haja significativa experiência clínica, a partir, por exemplo, de estudos de fase III ou de fase IV. Moléculas em estágio inicial de desenvolvimento são aquelas com limitada experiência clínica, em fase II ou em estágio anterior de desenvolvimento. Com base nisso, a comparação entre as exigências desse guia do ICH com os outros guias internacionais e com os guias da Anvisa, foi feita baseando-se no seguinte critério: uma molécula em estágio avançado de desenvolvimento foi equiparada a uma molécula já registrada, que já teve estudos de fase III e sua eficácia e segurança aprovadas por uma agência reguladora; e uma molécula em estágio inicial de desenvolvimento foi equiparada com uma nova molécula, que ainda não tem o desenvolvimento clínico completo e ainda não foi registrada pela agência reguladora.

6.3.2 Definição do Escopo do Estudo

Os estudos não clínicos (*in vitro* ou *in vivo*) compreendem grande variedade de ensaios ou experimentos que podem ter o objetivo de definir o perfil farmacológico, determinar o efeito da molécula, avaliar questões farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de segurança (8). Devido a essa ampla abrangência de estudos, para avaliação dos requerimentos com relação aos estudos não clínicos, coube fazer uma delimitação da pesquisa com base nas recomendações dos guias consultados.

Os guias sobre estudos não clínicos da FDA, ICH e da Anvisa, como descrito nos próprios títulos dos documentos, são guias dedicados às orientações com relação aos estudos não clínicos de segurança.

O guia da EMA possui breve recomendação sobre estudos não clínicos para avaliação de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, mas, os estudos não clínicos de segurança são o principal foco de suas recomendações. Questões relacionadas às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas são mais bem

endereçadas no guia de desenvolvimento clínico da Agência. No guia de desenvolvimento não clínico é citado apenas que estudos não clínicos podem compor o conjunto de evidências, conjuntamente com dados clínicos, para avaliação das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas da associação.

O guia da OMS, assim como o guia sobre ADF da Anvisa, não descreve claramente sobre os tipos de estudo não clínicos. Suas recomendações sobre estudos não clínicos são feitas com foco na avaliação da segurança da associação. O guia da OMS possui ainda, um item destinado a estudos não clínicos microbiológicos que possuem utilidade especificamente para medicamentos antimicrobianos. Por exemplo, o guia do FDA *Fixed dose Combinations, co-packaged drug products, and single-entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV*, por se específico para HIV possui recomendações semelhantes ao guia da OMS sobre estudos microbiológicos.

Sendo assim, com base no conteúdo dos guias analisados o escopo da revisão ficou restrito aos estudos não clínicos de segurança, considerando o foco dos guias analisados para esse tipo de estudo e sua importância no desenvolvimento de medicamentos, subsidiando os primeiros estudos clínicos.

Para endereçar as recomendações sobre os estudos não clínicos os guias separam as associações em dois tipos: 1) compostas por moléculas já registradas e 2) associações contendo uma ou mais moléculas novas. Para associações contendo uma ou mais moléculas novas, de maneira geral, os guias remetem à necessidade de estudos não clínicos de acordo com o que é exigido para uma nova molécula não contemplando todos os estudos necessários. Para delimitação do estudo foram consideradas as recomendações dos guias sobre associações compostas por moléculas já registradas, para as quais pode haver a eliminação ou redução da etapa de desenvolvimento não clínico. Os guias em conjunto possuem recomendações sobre os seguintes estudos: toxicidade geral, carcinogenicidade, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e segurança farmacológica. A definição e objetivos desses estudos estão dispostas no Quadro 2.

6.3.3 Requerimentos dos Guias Internacionais

6.3.3.1 Recomendações Gerais

O guia da OMS, *Guideline for registration of fixed-dose combination products*, define a necessidade de condução de estudos não clínicos com base no que já há disponível de dados de segurança sobre o uso da associação. Os estudos não clínicos são solicitados sempre que a segurança para o uso da associação em humanos ainda não foi bem demonstrada. Nos casos em que estes estudos são exigidos, o guia determina que devam ser conduzidos com os ativos administrados conjuntamente de modo a investigar possíveis efeitos toxicológicos aditivos ou sinérgicos. Devem ter o objetivo de investigar e determinar tanto os efeitos farmacológicos quanto os eventos adversos que podem ocorrer quando do uso da associação em humanos. Estabelece também, que os estudos devem ser conduzidos utilizando-se os ativos nas mesmas razões de dose da ADF que será registrada. Nos casos em que houver diferenças entre as razões de dose utilizadas nos estudos não clínicos e a ADF o solicitante deve justificar as proporções utilizadas.

Segundo o guia, para associações que já possuem eficácia e segurança bem estabelecida os estudos não clínicos normalmente não são necessários pelo fato da associação já ter sido estudada. Entretanto, destaca-se que mesmo nestes casos, é necessário levar em consideração as formulações que serão registradas para definição da necessidade ou não de estudos não clínicos. Esses estudos podem ser necessários, por exemplo, no caso de uso de excipientes que não são habitualmente utilizados ou quando o perfil de impurezas da associação difere significativamente das monodrogas de referência.

Para as associações compostas por ativos que possuem eficácia e segurança já estabelecida individualmente, mas, não para o uso associado, o guia determina que os estudos não clínicos podem ser dispensados se todos os ativos que fizerem parte da associação tiverem sido extensivamente utilizados por um longo período em humanos na mesma combinação e ainda, a segurança do uso da associação estiver bem demonstrada. Em caso da associação cumprir os requisitos descritos acima, mas novas razões de dose forem ser propostas pelo solicitante, o guia orienta que estudos “ponte” podem ser necessários para o registro do produto, mas não informa o que seriam esses estudos. Nos casos em que a associação não se enquadra

nesses requisitos, o guia determina que estudos não clínicos são necessários para a investigação de possíveis efeitos toxicológicos aditivos ou sinérgicos. Cita, ainda, que a extensão dos estudos necessários irá depender das informações que já estão disponíveis sobre os componentes individuais e a associação.

O guia da OMS busca esclarecer que tipo de informação de segurança os estudos não clínicos devem fornecer sobre a associação, tanto para subsidiar os estudos em humanos que serão conduzidos quanto para corroborar com as informações de segurança para o dossiê de registro do medicamento que será pleiteado. As recomendações do guia são mais gerais, não havendo orientações específicas sobre quais são os estudos não clínicos necessários ou sobre quais devem ser os requisitos considerados para avaliar se a segurança da associação está bem demonstrada, eliminando assim, a necessidade de estudos não clínicos adicionais.

Os guias de estudos não clínicos da FDA, EMA e ICH por serem específicos sobre o tema descrevem quais estudos não clínicos são considerados necessários para avaliação da segurança da associação e definem o que seriam os estudos “ponte” citados no guia da OMS. O guia da FDA, e da EMA fornecem mais detalhes sobre como avaliar, com base nos dados já disponíveis, se existem informações suficientes sobre a segurança da associação de modo a eliminar a necessidade de estudos não clínicos. O guia da ICH, apesar de citar os tipos de estudo, tem uma abordagem mais geral e não detalha como seria avaliação sobre os dados já disponíveis para decisão sobre a necessidade de estudos não clínicos com a associação. Apesar de terem abordagens diferentes e serem mais detalhados, os três guias de ensaios não clínicos possuem recomendações que estão alinhadas com as recomendações da OMS. As recomendações gerais dos guias serão descritas, e depois as recomendações dos três guias sobre cada tipo de estudo.

O guia da FDA fornece recomendações sobre a necessidade de estudos não clínicos para avaliação de segurança de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto (moléculas já registradas ou novas) e os dados já disponíveis para as monodrogas ou para a associação.

O guia descreve que nos casos de ativos já registrados há grande probabilidade de haver estudos não clínicos e clínicos suficientes para cada uma delas separadamente. Entretanto, é necessário fazer uma avaliação dos medicamentos que estão registrados frente à associação, verificando se os dados já

disponíveis são suficientes para subsidiar a indicação, dose terapêutica, posologia, duração do tratamento e população alvo propostos para a associação. Por exemplo, se as monodrogas são recomendadas para uso agudo provavelmente os estudos disponíveis não serão suficientes para subsidiar uma indicação de uso crônico para associação e estudos não clínicos adicionais são necessários.

Se os dados clínicos e não clínicos para cada ativo forem compatíveis com a associação que será proposta, a agência recomenda que os seguintes pontos sejam considerados para avaliar a necessidade de estudos não clínicos:

- Informações disponíveis sobre o uso da associação em humanos. A agência solicita que seja fornecido um resumo dos dados disponíveis sobre o uso da associação em humanos. Esses dados podem ser suficientes para a avaliação da segurança da associação ou apontar pontos que podem ser motivo de preocupação clínica e precisem ser mais bem estudados.

- Informações sobre cada ativo separadamente, tanto do uso em animais quanto em humanos e concordância dos efeitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicológicos em animais com dados análogos para humanos.

- Possibilidade de interações farmacodinâmicas.

- Possibilidade de interações farmacocinéticas.

- Possibilidade de interações toxicológicas. O guia cita que a FDA considera toda a informação sobre a toxicologia do produto já conhecida (ex. toxicidade geral, toxicidade reprodutiva, carcinogenicidade e estudos farmacológicos).

- Margem de segurança para cada monodroga da associação. Para moléculas que possuem baixa margem de segurança a possibilidade de interações farmacocinéticas é citada como uma importante preocupação.

- Possibilidade das monodrogas competirem, alterarem a atividade ou os níveis plasmáticos de uma mesma enzima ou outras moléculas intracelulares.

- Possibilidade de interações químicas, oxidação, metilação, etc, levando ao surgimento de uma nova entidade molecular.

- Possibilidade de um fármaco comprometer a efetividade do outro.

O guia orienta que a partir da análise feita sobre esses pontos a Agência pode recomendar que sejam feitos estudos adicionais com a associação ou considerar os dados existentes suficientes para o início dos estudos em humanos. Se houver possibilidades de interações entre os fármacos e a avaliação apontar motivos de preocupação clínica, os estudos não clínicos são recomendados. Caso nenhuma

dúvida com relação à segurança do produto seja identificada (interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas, toxicológicas que não possam ser avaliadas, por exemplo) ou haja substancial experiência clínica com a associação, a agência descreve que pode concluir que não são necessários novos estudos não clínicos antes de serem iniciados os estudos clínicos. A recomendação sobre estudos não clínicos durante o desenvolvimento clínico irá depender dos resultados dos estudos clínicos iniciais.

O guia da EMA, *Guideline on non-clinical development of fixed combinations of medicinal products*, assim como os outros já citados, define a necessidade e extensão dos estudos não clínicos de acordo com o conhecimento prévio já existente sobre a associação que se pretender registrar.

O guia divide as associações de ativos já registrados em duas possibilidades: associações que já possuem a terapia combinada aprovada em bula e associações de moléculas já registradas, mas ainda não aprovadas para o uso como terapia combinada. Essa divisão é contemplada somente no guia da EMA, pois os outros dois guias também se aplicam a terapias adjuvantes.

O registro de uma associação cujo uso combinado já está aprovado em bula pode ser equiparado a um registro na situação Anvisa¹, ou seja, produtos que já possuem eficácia e segurança comprovada. Para essa situação o guia da EMA, descreve que estudos não clínicos adicionais não são necessários desde que os produtos já registrados cumpram com o que é estabelecido em outro guia denominado: *Guideline on the non-clinical documentation for mixed marketing authorisation*, de 2006 (69). Esse documento, que estabelece que mesmo para o registro de medicamentos cujos princípios ativos já são utilizados em humanos há muito tempo, deve ser avaliada a necessidade de estudos não clínicos adicionais, pois, muitos deles não possuem informações de segurança suficientes.

A EMA recomenda que estudos não clínicos sejam conduzidos quando houver alguma preocupação ou suspeita com relação à segurança no uso dos ativos ou lacunas com relação aos dados de toxicidade reprodutiva, genotoxicidade ou carcinogenicidade.

Para as associações de moléculas já registradas que não possuem o uso combinado aprovado em bula, o guia estabelece que a necessidade de estudos não clínicos para a associação vai depender das prováveis interações que podem ocorrer entre os ativos e das doses que já foram estudadas para as monodrogas. O

guia orienta que nos casos de associações cujos ativos possuam toxicidade no mesmo órgão alvo ou sejam pertencentes a uma classe terapêutica associada a uma toxicidade específica, esses estudos podem ser solicitados pela agência. Apesar de ter uma abordagem mais resumida, o guia da EMA possui recomendações semelhantes a do FDA com relação a esses pontos.

O guia da ICH define a necessidade de estudos não clínicos para a associação com base na experiência clínica existente com uso combinado das monodrogas e com base nos estudos não clínicos já conduzidos com os fármacos individualmente. As associações de ativos em estágio avançado de desenvolvimento são divididas em: com adequada experiência clínica e sem adequada experiência clínica do uso combinado. No texto do guia não há esclarecimentos sobre o que significa ter “adequada experiência clínica”, entretanto no documento de perguntas e resposta complementar ao guia, a instituição esclarece que esta situação é definida com base em estudos de fase III e/ou estudos pós-comercialização para a associação (70).

6.3.3.2 Recomendações Específicas

6.3.3.2.1 Estudos de Toxicidade Geral

No guia da FDA, a condução de estudos não clínicos para avaliar a toxicidade geral de uma associação antes do início dos estudos clínicos, é recomendada quando os ativos possuem efeitos tóxicos ou ação nos mesmos órgãos alvos, causam efeitos tóxicos sérios ou não monitoráveis em animais e humanos expostos a doses próximas das doses clínicas ou quanto mediante a avaliação dos outros pontos relevantes citados no guia, seja identificado qualquer outro fato que gere preocupação clínica grave. É importante destacar que dentre os requisitos avaliados pela FDA são consideradas as informações já disponíveis da experiência clínica sobre o uso combinado.

O guia da EMA possui a mesma recomendação geral citada anteriormente sobre a necessidade de estudos não clínicos para os estudos de toxicidade: irá depender das prováveis interações que podem ocorrer entre os ativos e se os estudos já disponíveis para as monodrogas contemplam as concentrações e a exposição sistêmica esperada para a associação. Os estudos podem ser solicitados nos casos de associações que possuem toxicidade no mesmo órgão alvo ou sejam pertencentes a uma classe terapêutica associada a uma toxicidade específica. No guia da EMA não há esclarecimento sobre como a experiência clínica já existente pode influenciar na avaliação sobre a necessidade de estudos de toxicidade para associações cujo uso terapêutico não é aprovado pela agência.

A ICH separa suas recomendações em duas situações. Para associações de duas ou mais moléculas em estágio avançado de desenvolvimento para as quais haja adequada experiência clínica do uso da associação, estudos de toxicidade geralmente não são necessários desde que não existam preocupações com relação ao potencial de toxicidade da associação. Como exemplo de um motivo que levantaria preocupações com relação à toxicidade é citado o mesmo exemplo da FDA: toxicidade no mesmo órgão alvo. Nesses casos em que os estudos seriam conduzidos para avaliar um possível efeito toxicológico, o guia recomenda que sejam finalizados antes dos estudos clínicos com a associação.

Para associações de duas ou mais moléculas em estágio avançado de desenvolvimento para as quais não haja adequada experiência clínica sobre o uso da associação, o guia recomenda a realização de estudos não clínicos de toxicidade antes da realização dos estudos clínicos. No caso da avaliação de dados já disponíveis sobre as moléculas não detectar nenhuma razão para preocupação do ponto de vista toxicológico, o guia orienta que estes estudos geralmente não são necessários para subsidiar a realização de estudos clínicos de menor escala e duração (fase II com até 3 meses de duração por exemplo). Mas, são necessários para subsidiar os estudos de larga escala e longa duração assim como o registro.

Para avaliação da toxicidade geral, estudos “ponte” são recomendados pelos três guias como suficientes. Para doenças crônicas é sugerido estudos com 3 meses de duração. O guia da ICH e da EMA citam que tempo menor pode ser considerado quando a associação for indicada para tratamento de curta duração.

Com relação à escolha das espécies, os guias também possuem abordagem semelhante. Indicam que estudos em uma espécie geralmente são suficientes e que estudos adicionais dependem dos resultados desse primeiro estudo.

O guia da FDA esclarece que é necessário justificar as espécies animais escolhidas, que varia de acordo com a toxicidade dos fármacos. Estudos em apenas uma espécie podem ser suficientes caso haja alta concordância entre a toxicidade nessa espécie e na humana, os efeitos tóxicos em diferentes espécies seja semelhante ou a espécie escolhida seja o modelo mais relevante para avaliar riscos em humanos. Se os achados desse primeiro estudo levantarem novas preocupações clínicas, um segundo estudo pode ser recomendado pela FDA, caso haja outra espécie apropriada.

A EMA cita que estudos de toxicidade geral podem ser feitos em apenas uma espécie animal que deve ser escolhida de acordo com as características de cada componente da associação e deve ser justificada cientificamente. A necessidade de estudos com duração maior ou em mais de uma espécie dependem dos resultados obtidos nesse primeiro estudo em comparação com os dados já existentes para cada fármaco separadamente.

A ICH recomenda novos estudos caso algum efeito tóxico não esperado seja identificado no primeiro estudo. Em casos para investigação de efeitos tóxicos específicos, os estudos devem durar tempo suficiente para avaliação do efeito.

O guia da ICH não apresenta recomendações com relação às doses, mas o guia do FDA e da EMA recomendam que várias combinações de concentração dos fármacos sejam testadas, mesmo que apenas uma delas seja escolhida para os estudos clínicos ou para o registro. Para os casos em que não for possível utilizar nos ensaios não clínicos doses dos fármacos que sejam compatíveis com a exposição clínica devido à toxicidade para os animais, o guia da FDA recomenda que doses menores podem ser utilizadas desde que se atinja uma toxicidade limitante para os animais.

Uma diferença entre as recomendações da FDA e da EMA diz respeito à necessidade de inclusão de braços comparadores das monodrogas. A FDA recomenda que o estudo inclua várias doses da associação e uma alta dose de cada monodroga separadamente. A EMA recomenda que a inclusão desses grupos comparadores é necessária somente quando as informações disponíveis sobre as

monodrogas forem insuficientes. O desenho proposto pela FDA é colocado no guia como uma sugestão e cita que outros desenhos podem ser propostos à agência.

6.3.3.2.2 Estudos de Genotoxicidade

Os três guias descrevem que os estudos de genotoxicidade conduzidos com a associação geralmente não são necessários se os fármacos isolados tiverem sido adequadamente testados com relação a este aspecto.

O guia da EMA possui informação adicional com relação a associações compostas por pelo menos uma molécula que possui potencial de genotoxicidade. Para associações com essa característica o guia sugere que estudos adicionais para avaliar a possibilidade de potencialização desse efeito podem ser necessários. O guia recomenda que deve ser feita uma avaliação caso a caso com base nas informações disponíveis para cada fármaco para analisar como a possibilidade de aumento dessa genotoxicidade poderia influenciar o perfil benefício/risco do uso da associação para a indicação pleiteada.

6.3.3.2.3 Estudos de Carcinogenicidade

O guia da FDA orienta que os estudos de carcinogenicidade geralmente são recomendados para associações que tenham indicação para uso crônico, quando nos achados não clínicos for observada incidência estatisticamente significativa de lesões pré-neoplásicas em órgãos ou tecidos.

O guia da EMA cita que estudos de carcinogenicidade não são necessários quando os componentes individuais da associação já tenham sido estudados com relação a este aspecto e demonstraram ser não carcinogênicos. Quando há indícios de carcinogenicidade para uns dos componentes da associação, deve-se avaliar o risco do aumento desse efeito devido às interações com os demais ativos da formulação. Uma possibilidade sugerida pelo guia é a inclusão nos estudos de

toxicidade repetida de desfechos relevantes para a avaliação de carcinogenicidade com o objetivo de eliminar qualquer preocupação com relação a esse aspecto. .

O guia da ICH cita que geralmente eles não são recomendados para subsidiar os estudos clínicos nem o registro, se os componentes individuais já foram testados separadamente.

6.3.3.2.4 Estudos de Toxicidade Reprodutiva

Os estudos de toxicidade reprodutiva contemplam principalmente avaliações das fases de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial, desenvolvimento pré e pós-natal (incluindo função materna) e desenvolvimento embrio-fetal (29).

As recomendações dos guias do FDA e da ICH são feitas somente com relação aos estudos de desenvolvimento embrio-fetal. Somente o guia da EMA aborda esses estudos sobre o título de estudos de toxicidade reprodutiva.

O guia da EMA determina que a decisão pela necessidade ou não de estudos de toxicidade reprodutiva irá depender das propriedades de cada ativo, do potencial de interação entre eles e dos estudos já disponíveis para cada monodroga. Esses estudos precisam ser conduzidos caso os ativos isolados não tenham sido estudados com relação à toxicidade reprodutiva ou a qualidade das informações disponíveis sejam insuficientes.

Já o guia da FDA descreve que os estudos de desenvolvimento embrio-fetal, devem ser conduzidos com a associação, com exceção dos casos em que as monodrogas registradas já sejam conhecidas por seu potencial tóxico (já terem sido classificadas como de risco para grávidas em bula, por exemplo). O estudo pode ser conduzido na espécie mais apropriada, baseando-se no conhecimento prévio que se tem das moléculas. Caso um risco significativo seja identificado apenas em um trimestre da gravidez, os estudos devem avaliar também os efeitos da associação nos outros trimestres da gravidez.

O guia do ICH determina, também, que nos casos em que os estudos ou o uso do produto incluir mulheres em idade fértil, não será necessário conduzir esses

estudos com a combinação, se o potencial de toxicidade embrio-fetal já for conhecido para uma das moléculas.

Entretanto, para associações onde ainda não se tem esse conhecimento com relação aos ativos individualmente, o guia da ICH é mais flexível que o da FDA. O guia determina que se os estudos de desenvolvimento embrio-fetal não tiverem demonstrado nenhum risco ao desenvolvimento humano para nenhum dos ativos individualmente, os estudos não clínicos com a associação precisam ser efetuados apenas se houver alguma suspeita com base nas propriedades de cada fármaco de que há risco do uso da combinação para humanos. O ICH enfatiza que se esses estudos forem necessários eles precisam estar disponíveis para subsidiar o registro da associação.

6.3.3.2.5 Estudos de Segurança Farmacológica

Os estudos de segurança farmacológica não são abordados no guia do FDA para associações de ativos já registrados, mas, estão contemplados no guia da EMA e da ICH. O ICH cita que geralmente não são recomendados para subsidiar os estudos clínicos nem o registro, se os componentes individuais já foram testados separadamente.

A EMA orienta que a necessidade de estudos de segurança farmacológica irá depender das prováveis interações que podem ocorrer entre os ativos e as concentrações já estudadas para os ativos individuais. Estudos para avaliar efeitos específicos podem ser necessários antes início dos estudos clínicos caso alguma preocupação relevante seja detectada com relação à algum sistema orgânico.

6.3.4 Requerimentos dos Guias da Anvisa em Comparação aos Guias internacionais

O *Guia para registro de novas associações em dose fixa* da Anvisa define que a necessidade de estudos não clínicos depende das evidências científicas já disponíveis para a associação. Esses estudos são dispensados quando a associação já tenha sido extensivamente utilizada em humanos por um longo período, na faixa terapêutica que se pretende registrar e possua seu perfil de eficácia e segurança estabelecido (Anvisa1).

Nas seguintes situações é apontada a necessidade de estudos não clínicos: novos excipientes, perfil de impurezas significativamente diferente das monodrogas, perfil de segurança da associação não estiver bem estabelecido, faixa terapêutica nova em relação às monodrogas e quando entre os ativos da formulação um ou mais forem novos. A recomendação sobre associações que possuem moléculas novas é que devem seguir os mesmos parâmetros de um medicamento novo (Anvisa3).

As recomendações possuem a mesma abordagem do guia da OMS com relação aos estudos não clínicos. Não há referência sobre quais estudos seriam necessários e a extensão dos mesmos, pois, direciona essas recomendações para o *Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos*. Portanto, as exigências com relação aos ensaios não clínicos que serão avaliadas estão dispostas nesses dois documentos de maneira complementar.

O *Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos* possui um item específico com recomendações complementares sobre estudos não clínicos de segurança para as ADF. O guia descreve que as seguintes circunstâncias suscitam a necessidade de ensaios não clínicos:

- Quando uma interação farmacocinética justifique a combinação de fármacos.
- Ocorrência de interseção nos tecidos-alvos da ação das moléculas combinadas, assim como a existência de alguma modalidade específica de toxicidade oriunda da combinação.
- Possibilidade de interação Farmacodinâmica.
- Moléculas que exibem afinidade para os mesmos receptores ou alvos biológicos ou podem produzir efeitos similares em função fisiológica, relacionadas ou não ao seu mecanismo de ação.

- Fármacos que provocam toxicidade grave ou não-monitorizável em animais ou em seres humanos em exposições próximas à clínica.

- Qualquer outro motivo para existir grave preocupação clínica.

Esses exemplos citados no guia da Anvisa como circunstâncias que suscitam a necessidade de estudo não clínicos possuem abordagem semelhante à do guia da FDA com relação à avaliação dos pontos que podem levar à decisão quanto à necessidade de se conduzir ou não estudos clínicos com associação. Entretanto, algumas circunstâncias descritas no guia da Anvisa como motivos que podem “suscitar”- ou seja, sugerir ou levantar a possibilidade - a necessidade de estudos não clínicos são consideradas, tanto pela FDA quanto pela EMA, como determinantes para se recomendar a realização de estudos de toxicidade com a associação. Por exemplo, o FDA recomenda que estudos de toxicidade sejam conduzidos antes do início dos estudos clínicos quando: os fármacos que compõem a associação têm toxicidade ou ação farmacodinâmica em um mesmo órgão alvo ou provocam toxicidade grave ou não-monitorizável em animais ou em seres humanos em exposições próximas àquelas utilizadas na clínica.

Essa diferença não parece ser uma divergência entre os guias. A leitura do item sobre associações do guia da Anvisa mostra que seu texto é bem semelhante ao guia do FDA, sendo que o guia da Anvisa adota basicamente as mesmas recomendações do guia de estudos não clínicos da FDA com relação aos tipos de estudos necessários, duração e número de espécies.

O que parece ser o ponto que merece maior clareza, é que se deve diferenciar nos textos o que é um fato relevante para avaliar no processo decisório sobre a necessidade de estudos não clínicos adicionais e o que é uma conclusão que determina que eles são necessários, por exemplo:

- Possibilidade de interação farmacodinâmica: seria um fato relevante para ser avaliado para definição da necessidade de estudos não clínicos.

- A confirmação da interação farmacodinâmica, por exemplo, a conclusão de que os fármacos possuem afinidade pelo mesmo receptor, ensejaria a necessidade de realização de estudos de toxicidade antes dos estudos clínicos.

Com relação aos tipos de estudos necessários, número de espécies, duração dos estudos, como indicado anteriormente, o guia da Anvisa adota as mesmas recomendações do FDA. Dessa forma, as diferenças apontadas entre os guias da FDA e da EMA e da FDA e da ICH são as mesmas para o guia de não clínicos da

Anvisa. Cabe ressaltar que não são diferenças discrepantes e podem ser resumidas a três consideradas mais importantes:

- Inclusão dos grupos comparadores com cada ativo nos estudos de toxicidade.
- Obrigatoriedade dos estudos de desenvolvimento embrio-fetal.
- Não contemplar os estudos de segurança farmacológica.

6.3.5 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados

Durante o desenvolvimento de uma associação, os estudos não clínicos podem possuir o objetivo de caracterizar o efeito do uso combinado dos ativos do ponto de vista farmacológico, farmacocinético e toxicológico, identificando efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos da associação (67). Os estudos de segurança contemplados nesse estudo visam avaliar o impacto desse efeito no perfil de segurança da associação.

Os estudos não clínicos de segurança são uma exigência para o registro, mas, fazem parte da etapa inicial de desenvolvimento de uma associação e são necessários para construir a racionalidade das evidências que embasam o planejamento de ensaios clínicos para associações (29). Por isso, os guias consultados possuem recomendações para a fase de desenvolvimento inicial das associações, mas, que também são requerimentos para a concessão do registro dos medicamentos, como parte da documentação de eficácia e segurança.

Para o registro de associações que já possuem o seu perfil de eficácia e segurança do uso concomitante das monodrogas já estabelecido, os dados de segurança no momento do registro serão avaliados como base em ensaios não clínicos e clínicos já disponíveis. No caso em que não seja necessária nem mesmo a condução de novos estudos clínicos, estudos não clínicos seriam requeridos apenas em casos específicos.

O guia da Anvisa prevê algum desses casos, assim como o guia da OMS. As exceções previstas seriam para formulações contendo novos excipientes ou perfil de impurezas diferente das monodrogas por serem casos onde a composição do ponto

de vista farmacotécnico pode trazer preocupações com relação à segurança do medicamento. A exigência de estudos não clínicos para formulações que contêm novos excipientes para os quais não haja informações sobre sua toxicidade é uma exigência geral para qualquer medicamento que venha a ser registrado (29).

O guia da EMA prevê outros casos específicos, onde mesmo quando uso em combinação já está aprovado em bula (que estamos considerando situação Anvisa1) caso as monodrogas não tenham sido avaliadas quanto à toxicidade reprodutiva, genotoxicidade ou carcinogenicidade, esses estudos não clínicos podem ser recomendados.

A investigação não clínica para esses estudos, mesmo nos casos em que já haja adequada experiência clínica, pode ser explicada porque esses efeitos são dificilmente e até mesmo impossíveis de se detectar clinicamente (69). Essa recomendação não está atualmente contemplada no guia de ADF da Anvisa para associações que se enquadram na situação Anvisa1. A importância de não haver lacunas com relação aos estudos de segurança dos componentes individuais para que se possa isentar a associação de estudos não clínicos, é reforçada pelo guia da ICH que isenta somente as associações dos estudos de toxicidade reprodutiva, genotoxicidade ou carcinogenicidade caso os componentes individuais tenham sido adequadamente testados, independente de haver ou não experiência clínica com a associação.

Para associações a partir de moléculas já registradas que ainda não possuem o perfil de eficácia e segurança bem estabelecido (Anvisa2) a necessidade de condução de estudos não clínicos com a associação, assim como a definição de quais estudos serão necessários, irá depender de uma série de fatores.

Com base nos guias analisados, pode-se resumir que a necessidade de estudos não clínicos para uma nova associação será definida com base em três requisitos: os dados de segurança clínicos e não clínicos existentes para cada monodroga, a experiência clínica existente com a associação e as possibilidades de interações entre os ativos que levantem preocupação com relação à segurança da associação.

Nos guias da Anvisa, a avaliação que se realiza considerando esses parâmetros estão contemplados em dois documentos distintos, o que gera um pouco de dúvidas com relação à interpretação das situações em que são necessários os estudos não clínicos. As recomendações com base no perfil de segurança da

associação estão concentradas no guia de ADF. Já o guia de não clínicos abrange recomendações com base nas interações entre os ativos e os estudos não clínicos disponíveis para cada monodroga. Para melhor compreensão do tema seria interessante que apenas um dos guias contivesse as recomendações completas sobre os estudos não clínicos para associações.

O guia do FDA possui as recomendações mais claras para endereçar esta avaliação. Propõe primeiro uma análise dos medicamentos que estão registrados frente à associação, verificando se os dados de segurança clínicos e não clínicos já disponíveis são suficientes para subsidiar a indicação, dose terapêutica, posologia, duração do tratamento e população alvo que serão pleiteadas. Posteriormente, enumera os fatores que devem ser considerados para a avaliação da necessidade de estudos não clínicos que incluem: a experiência clínica existente com a associação e as possibilidades de interação entre os ativos que levem alguma preocupação com relação à segurança. A proposta de avaliação constante no guia do FDA abrange a maioria das recomendações da Anvisa e dos outros guias, não estando contempladas apenas, as recomendações de estudos não clínicos em decorrência de aspectos relacionados a formulação (excipientes e impurezas).

Em conjunto, os guias abordam os seguintes estudos de segurança: toxicidade, carcinogenicidade, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e segurança farmacológica. As principais diferenças entre os guias dizem respeito ao delineamento dos estudos de toxicidade, a necessidade de estudos de desenvolvimento embrio-fetal e de segurança farmacológica.

Com relação aos estudos de toxicidade, a principal diferença que existe entre os guias está relacionada aos grupos comparadores. Há duas abordagens: o guia da Anvisa e o da FDA recomendam que os estudos sejam conduzidos com a associação e com as monodrogas em altas doses. Já o guia da EMA recomenda que a inclusão desses grupos comparadores é necessária somente quando as informações disponíveis sobre as monodrogas forem insuficientes. Como já destacado o guia da Anvisa e do FDA colocam o desenho como uma sugestão e citam que outros desenhos podem ser propostos às agências.

O guia da ICH cita apenas estudos de toxicidade da associação, não descrevendo a necessidade de se incluir braços comparadores dos fármacos individualmente. Considerando que tanto no guia do FDA como no da Anvisa o desenho com grupo comparador é uma sugestão e não uma obrigatoriedade, que o

documento do ICH é mais recente e representa uma iniciativa da EMA e da FDA de harmonização do entendimento e, ainda, a recomendação de todos os documentos de racionalizar o uso de animais, pode-se considerar a recomendação da EMA como opção mais correta. Ou seja, a inclusão dos fármacos individualmente nos estudos de toxicidade seria obrigatória apenas se houvesse necessidade de esclarecimentos sobre dúvidas relacionadas ao comportamento das monodrogas.

No que se refere aos estudos de desenvolvimento embrio-fetal, o guia da FDA determina que esses estudos devem ser realizados para a associação, enquanto o guia da EMA deixa em aberto a necessidade de realização dos estudos. A Anvisa adotou recomendação semelhante a do FDA e, também, coloca esses estudos como necessários, a não ser que uma das monodrogas já esteja previamente classificada como de risco para gravidez.

A recomendação adotada no guia da ICH está alinhada com a recomendação da EMA, mas, como já citado, é contraditória em relação à recomendação do guia do FDA. Como o guia do FDA ainda está vigente, a incorporação dessa flexibilização em relação aos estudos embrio-fetais pode gerar algumas dúvidas e foi alvo de questionamento no documento de perguntas e respostas complementar ao guia da ICH. Na resposta a este questionamento, a instituição esclarece que as diretrizes definidas nos documentos do ICH expressam um consenso entre as entidades participantes e refletem as recomendações atuais sobre determinado tema de cada órgão regulador (70). Sendo assim, pode-se considerar que essa divergência entre o entendimento da EMA e do FDA foi harmonizado com a publicação do guia da ICH em 2009, que flexibilizou as exigências com relação a esses estudos.

Os estudos de segurança farmacológica não estão contemplados atualmente no guia da Anvisa e nem no da FDA. Mas haviam sido incluídos no guia da EMA e foram contempladas no guia da ICH. O guia da ICH possui somente a recomendação geral de que esses estudos geralmente não são recomendados se os componentes individuais já foram testados separadamente, mas não cita exemplos de quando poderiam ser necessários.

Os estudos de segurança farmacológica têm o objetivo de identificar e investigar efeitos farmacodinâmicos indesejáveis nas funções fisiológicas dos diversos sistemas orgânicos que possam ter relevância para segurança do uso em humanos. A necessidade de investigação de efeitos específicos pode ser motivada por achados nos estudos de toxicidade ou nos estudos clínicos (29, 71). Segundo o

guia da EMA esses estudos podem ser necessários para avaliar efeitos específicos em algum sistema orgânico que seja motivo de preocupação clínica.

Considerando os seguintes aspectos: 1) que o guia da ICH representa uma posição mais recente da FDA com relação aos estudos não clínicos para associações, a qual se assemelha a do guia da Anvisa, 2) que os guias de estudos não clínicos da ICH são adotados como padrão para as principais agências reguladoras devido ao seu elevado critério científico, e ainda, 3) que o próprio guia da Anvisa adota como referências os guias da ICH, considera-se como uma possibilidade de melhoria para os guias da Anvisa a harmonização das recomendações discrepantes com as do guia da ICH.

O guia da ICH disponibiliza também informações adicionais com relação ao momento de realização dos estudos de toxicidade em relação às etapas de desenvolvimento clínico que não estavam previstas nem no guia da Anvisa nem nos outros guias analisados, o que poderia contribuir, também, com orientações mais completas sobre os estudos não clínicos para o desenvolvimento de novas associações. Com essa harmonização os guias da Anvisa estariam alinhados com o documento mais recente sobre o tema.

Com base nos principais requerimentos dos guias internacionais e nacionais e nas considerações desse estudo foi elaborado um texto contendo orientações sobre estudos não clínicos necessários para o desenvolvimento de uma nova associação (item 6.7).

6.4 ESTUDOS CLÍNICOS

6.4.1 Guias Internacionais Utilizados

Para a revisão sobre as exigências dos guias internacionais para os estudos clínicos foram utilizados os seguintes guias específicos para ADF selecionados na pesquisa:

- OMS - *Guideline for registration of fixed-dose combination product*

- EMA - *Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products*.

Esses são os guias que possuem informações mais detalhadas sobre o desenvolvimento clínico de associações. Outros guias gerais foram utilizados para agregar informações sobre os estudos clínicos e colaborar com o estudo.

6.4.2 Definição do Escopo do Estudo

Para a revisão sobre os estudos clínicos cabe fazer um esclarecimento geral de como o assunto é tratado nos guias internacionais e no guia da Anvisa.

O guia da OMS classifica as novas associações em três cenários:

- a nova associação possui os mesmos princípios ativos, nas mesmas doses, mesma posologia que um regime de tratamento com uso concomitante das monodrogas que possuem seu perfil de segurança e eficácia estabelecido por meio de evidência científica disponível na literatura (Denominaremos “OMS1”).
- a nova associação é constituída de princípios ativos já registrados, mas que ainda não foram utilizados em combinação para a indicação proposta ou a associação ainda não possui segurança e eficácia estabelecida para a concentração em que será proposta (OMS2).
- a nova associação possui uma ou mais moléculas novas ou possui um ou mais princípios ativos novos no país (OMS3).

O guia orienta que para o cumprimento dos requisitos de eficácia e segurança nem sempre é necessária à condução de novos estudos e apresentação de dados originais. Evidências científicas disponíveis na literatura podem ser utilizadas para subsidiar a avaliação sobre eficácia e segurança da associação, dependendo da experiência clínica existente com a mesma. Esses estudos podem suprimir a necessidade de novos experimentos (OMS1) ou reduzir a quantidade de estudos que precisariam ser conduzidos com a associação (OMS2).

As orientações do guia com relação aos estudos clínicos e as informações de eficácia e segurança necessárias para uma nova associação se aplicam aos três cenários. Para o cenário OMS3, o guia remete às exigências de estudos clínicos

compatíveis com aquelas aplicáveis ao registro de um medicamento novo. Portanto, as recomendações do guia se aplicam a essas associações, mas, não esgotam todos os estudos necessários para o registro.

O guia da EMA não divide as recomendações em cenários, como a OMS, mas faz uma distinção entre as três situações descritas abaixo:

- associações com princípios ativos já registrados que serão indicados como terapia de substituição (por exemplo: indicados para pacientes adequadamente controlados com um tratamento com um uso concomitante das monodrogas, nas mesmas doses da associação que será registrada). (EMA1).
- associações com princípios ativos já registrados que se assemelhem a um tratamento com uso concomitante das monodrogas para o qual já haja alguma experiência clínica (EMA2).
- associações que são essencialmente novas: compostas por ativos já registrados que não são usualmente utilizados em combinação (EMA3) ou associações onde um dos ativos é uma nova molécula (EMA4).

O guia também considera que evidências científicas de qualidade disponíveis na literatura podem ser submetidas para o registro de novas associações e que a existência desses dados pode reduzir a quantidade de estudos clínicos que precisem ser conduzidos pelo solicitante para o registro.

O guia da Anvisa possui a mesma abordagem da OMS para classificar as associações (Anvisa1, Anvisa2 e Anvisa3). Também considera que evidências científicas disponíveis na literatura podem ser utilizadas para subsidiar a avaliação sobre eficácia e segurança da associação, dependendo da experiência clínica existente com a mesma. O guia também aponta que as associações que possuem uma ou mais moléculas novas devem seguir os mesmos requerimentos de um Registro de Medicamento Novo, não contemplando todos os estudos necessários para essas associações.

A situação descrita como EMA1 não é abordada no guia da OMS nem do da Anvisa. A indicação como terapia substituição parte do pressuposto que já há um tratamento bem estabelecido para o uso dos medicamentos contendo as monodrogas em combinação. Ou seja, a ADF seria uma nova formulação para descrita em OMS1 e Anvisa1, e para fins de comparação das exigências entre os guias essa correspondência foi considerada.

Uma diferença em relação ao guia da EMA e os guias da OMS e da Anvisa, que merece destaque refere-se ao fato de que o guia da EMA remete que tanto às associações onde um dos ativos é uma nova molécula (EMA 4), quanto às associações compostas por ativos já registrados que não são usualmente utilizados em combinação (EMA3), devem obedecer aos mesmos requerimentos de registro de uma nova molécula. Isso significa dizer que as recomendações contidas no guia também não esgotam os estudos clínicos necessários para associação cujos ativos já possuem eficácia e segurança estabelecida individualmente, mas, não possuem experiência clínica do seu uso associado.

Em conjunto os guias possuem recomendações sobre estudos clínicos para avaliação de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, estudos de bioequivalência, estudos para avaliação de doses e estudos clínicos terapêuticos; que serão objeto deste estudo. Convém destacar que as recomendações dos guias se aplicam, mas, não esgotam todos os estudos necessários ao desenvolvimento de uma associação contendo uma molécula nova. Apesar de não estar claro nos guias da OMS e da Anvisa, os guias também não esgotam, os estudos clínicos necessários para associações compostas por ativos já registrados essencialmente novas, para as quais não haja experiência clínica, principalmente no que diz respeito aos estudos iniciais de fase I para avaliar segurança e tolerabilidade.

6.4.3 Farmacodinâmica e Farmacocinética

6.4.3.1 Requerimentos dos Guias Internacionais

O guia sobre desenvolvimento clínico de associações da EMA possui um tópico específico para considerações sobre os dados de farmacocinética e farmacodinâmica. Segundo o guia, as possibilidades de interações entre a monodrogas devem sempre ser consideradas e a documentação adequada para comprovar que essas interações não ocorrem ou que ocorrem e estão bem estudadas e definidas devem ser submetidas à agência. É importante salientar que

como descrito no guia da EMA sobre desenvolvimento não clínico, estudos não clínicos podem fazer parte do conjunto de evidências para estudo das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

O guia da OMS também possui um capítulo dedicado ao tema. A recomendação da OMS com relação às interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas é igual à da EMA. Os estudos devem ser conduzidos para elucidar qualquer possível interação entre os ativos. O guia cita que algumas interações podem ser previsíveis com base no perfil farmacocinético e enzimático dos ativos, mas devem ser confirmados por meios de experimentos. Complementa a informação dizendo que qualquer interação existente deve ser quantificada e seu efeito sobre perfil de segurança e eficácia da associação deve ser previsto ou preferencialmente testado em estudos clínicos.

Neste capítulo é destacado que no caso de associações para as quais o uso combinado já tem segurança e eficácia comprovada (OMS1), as informações necessárias normalmente já estão disponíveis e nesses casos, novos estudos clínicos não seriam necessários.

Uma observação que existe apenas no guia da OMS diz respeito ao fato de que o desejável seria não haver interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre os componentes de uma associação, a menos que essa interação fosse intencional, ou seja, constituísse o racional terapêutico de se associar as diferentes monodrogas, contribuindo para o aumento da eficácia do tratamento. Entretanto, este fato é citado como desejável. Não há no escopo do guia citação de que se esta interação não intencional for detectada, haveria uma limitação para o registro da associação.

Para os estudos farmacocinéticos cabe fazer uma breve explicação sobre como eles estão descritos em ambos os guias. O guia da EMA inclui no mesmo item recomendações sobre estudos farmacocinéticos com o objetivo de investigar interações entre fármacos e estudos bioequivalência. Esses estudos também avaliam parâmetros farmacocinéticos, mas, possuem o objetivo de comparar a biodisponibilidade relativa entre um produto referência (que já possua eficácia e segurança comprovada) e um produto teste.

O guia da OMS oferece recomendações sobre os dois tipos de estudo de maneira separada: há um item para estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e um item para estudos farmacocinéticos de investigação de

interação. Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência são tratados fora do escopo dos estudos para comprovação de eficácia e segurança da associação uma vez que esses estudos funcionam como estudos “ponte” que permitem a extrapolação dos dados de eficácia e segurança de um produto para outro através da comprovação de bioequivalência.

Como as situações que exigem cada tipo de estudo são diferentes, para explicitar as exigências dos guias para cada tipo de estudo iremos separá-los nesse item, denominando: estudos farmacocinéticos os estudos para investigação sobre possíveis interações e estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência os que possuem objetivo de extrapolar dados de um produto para outro por meio da comprovação de bioequivalência.

6.4.3.1.1 Estudos Farmacodinâmicos

O guia da EMA faz duas considerações sobre os estudos farmacodinâmicos. A primeira citada anteriormente se relaciona à necessidade de avaliar se essa interação existe ou não e, se existir, de caracterizar a interação. A segunda possui relação com associações que possuem essa interação como justificativa de sua racionalidade, por exemplo, quando uma molécula potencializa a ação da outra.

O guia ressalta que frequentemente a potencialização dos efeitos farmacodinâmicos de uma molécula sobre a outra consistem no racional terapêutico da associação. Nesses casos, o guia cita que várias combinações de dose para cada ativo da associação precisariam ser testadas e que as informações de concentração-resposta obtidas nesses estudos, poderiam colaborar na seleção das doses fixas com potencial de se ter uma resposta satisfatória.

O guia da OMS também apresenta recomendações gerais citadas no item anterior sobre os estudos farmacodinâmicos e orienta que os estudos farmacodinâmicos para novas associações devem ser conduzidos normalmente com várias razões de doses dos ativos, a menos que o solicitante do registro possa fornecer uma justificativa para não conduzi-lo.

6.4.3.1.2 Estudos Farmacocinéticos

O guia da EMA esclarece que se deve avaliar com qual extensão as substâncias afetam umas às outras com relação aos parâmetros farmacocinéticos (interação) baseando-se ou no conhecimento já existente ou em estudos conduzidos pelo solicitante para a associação que está sendo desenvolvida. O guia cita que normalmente essas interações devem ser avaliadas em pacientes saudáveis. Não são fornecidos maiores detalhes sobre o delineamento desses estudos.

Além da recomendação geral já citada anteriormente, o guia da OMS recomenda que nos casos em que for detectado que há interações não intencionais (que não constituam o racional da associação) o solicitante deve demonstrar que as vantagens terapêuticas obtidas com a associação superam as desvantagens relacionadas à ocorrência dessa interação.

Para associações que possuem uma ou mais moléculas novas o guia da OMS determina que deve ser feita uma caracterização completa do perfil farmacocinético e enzimático de todas as moléculas novas, incluindo o perfil de interações e caracterização farmacocinética na população pediátrica, se o medicamento for indicado para essa população.

O guia da EMA possui recomendação semelhante com relação à necessidade de caracterização completa do perfil farmacocinético não apenas da monodroga mas, também, da associação, principalmente quando a existência de interação farmacocinética constitui o racional da associação. O guia cita que este caso deve ser tratado como um registro de molécula nova e recomenda a inclusão de estudos em populações especiais.

6.4.3.1.3 Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência

O guia da OMS define de maneira clara qual a função dos estudos de bioequivalência no desenvolvimento de um produto: esses estudos têm a função de

estabelecer uma “ponte” entre dois produtos equivalentes farmacêuticos quando há dados de segurança e eficácia para um e não para o outro. Demonstrando que os dois produtos são bioequivalentes é possível extrapolar esses dados de um produto para o outro. A OMS define como equivalentes farmacêuticos dois produtos que contém a os mesmos ativos, nas mesmas concentrações, formas farmacêuticas e via de administração.

Tanto o guia da EMA como o guia da OMS citam que esses estudos são necessários quando os dados de eficácia e segurança disponíveis são das monodrogas administradas concomitantemente e deseja-se extrapolar esses dados para uma nova formulação desenvolvida que seria uma ADF. Esse estudo seria exigido, por exemplo, para o caso de registro de uma ADF como “terapia de substituição”. Essa é a única orientação do guia da EMA com relação a esses estudos.

Outra situação que a OMS aborda no guia, é que os estudos de bioequivalência são necessários quando há diferenças significativas com relação à formulação ou ao processo produtivo do produto utilizado nos ensaios com aquele que será registrado e comercializado. Nesses casos, os estudos de bioequivalência também são necessários para se extrapolar os dados do produto que foram utilizados nos estudos clínicos para o produto que será comercializado.

O guia da OMS traz orientações também com relação à escolha dos comparadores para os estudos de bioequivalência. A OMS determina que os comparadores devem ser produtos que possuem qualidade, segurança e eficácia conhecidas.

Quando esses estudos são necessários devido a mudanças de formulação no processo de realização dos ensaios clínicos os comparadores serão sempre os produtos na condição anterior às alterações e que foram utilizados nos estudos clínicos. Quando são necessários para extrapolação de dados já existentes a partir do uso concomitante das monodrogas para uma nova formulação em dose fixa desenvolvida, a recomendação é que devem ser utilizados como comparadores os medicamentos que foram utilizados na maior parte dos ensaios clínicos disponíveis.

6.4.3.2 Requerimentos do Guia da Anvisa em Comparação com os Guias Internacionais

O guia da Anvisa engloba questões relacionadas aos estudos farmacocinéticos (interações e bioequivalência) no mesmo capítulo, assim como no guia da EMA, denominado “Estudos de Biodisponibilidade Relativa”. O guia utiliza essa denominação “estudos de biodisponibilidade relativa” para nomear tanto os estudos para investigação de interações quanto os estudos que possuem objetivo de investigar a bioequivalência entre formulações distintas. Segundo o guia, os estudos de biodisponibilidade relativa podem ser delineados com a finalidade de estudar as interações farmacocinéticas entre os princípios ativos presentes na associação ou para estabelecer a bioequivalência entre o produto que será registrado e os produtos que foram utilizados nos estudos clínicos que subsidiam o registro. O delineamento dependeria da situação em que a ADF que se pretende registrar se enquadre.

O guia não traz nenhuma orientação sobre estudos farmacodinâmicos. A única citação que existe em relação a este tema está descrita no item destinado à justificativa da racionalidade da associação onde está citado que as questões farmacodinâmicas, juntamente com outras como as terapêuticas, devem ser consideradas na justificativa da racionalidade da associação. Não há recomendações ou exigências com relação à necessidade de se fornecer dados sobre interações farmacodinâmicas que poderiam ocorrer entre as monodrogas nem há considerações sobre o impacto disso na escolha das doses fixas da associação, como há nos guias internacionais.

Com relação às considerações sobre os estudos para avaliar interações, o guia da Anvisa possui a mesma recomendação dos guias da EMA e da OMS, de que as interações farmacocinéticas entre os princípios ativos deve sempre ser considerada e que o solicitante do registro deve fornecer dados que demonstrem que essas interações não ocorrem ou, se ocorrem, que estão claramente definidas. A diferença neste ponto é que essa recomendação é feita pelos dois outros guias tanto para as interações farmacodinâmicas quanto as farmacocinéticas, enquanto que o guia da Anvisa aborda somente as farmacocinéticas.

O guia determina que esses estudos de interações devam ser feitos para associações contendo ativos já registrados mas que ainda não possuem o perfil de

eficácia e segurança do uso concomitante estabelecido e para associações que possuem uma ou mais moléculas novas no país. A justificativa para essa exigência aponta para o fato de que para essas associações as possíveis interações farmacocinéticas entre os ativos ainda não são conhecidas ou não estão bem estabelecidas. Apesar de uma abordagem um pouco diferente, as situações em que esses estudos se aplicam são as mesmas em todos os guias analisados.

Para associações em que ficar confirmada a existência de interação, o guia determina que os estudos clínicos devem avaliar a influência dessa interação no perfil de eficácia e segurança da associação.

Como nos outros guias, o guia da Anvisa também cita que para associações que possuem uma ou mais moléculas novas, devem ser feitos todos os estudos farmacocinéticos indicados para um medicamento novo, não se restringindo aos estudos de interações entre os ativos.

Com relação aos estudos de bioequivalência, o guia da Anvisa cita que esses estudos se aplicam a duas situações. A primeira seria nos casos em que o solicitante do registro utiliza dados de literatura para comprovar a eficácia e segurança do uso combinado dos ativos e necessita extrapolar esses dados para a ADF que desenvolveu. Segundo o guia, normalmente, os estudos clínicos disponíveis apresentados para o registro são conduzidos com as monodrogas registradas administradas concomitantemente, portanto, esses estudos teriam o objetivo de extrapolar os dados de eficácia e segurança do uso concomitante das monodrogas para uma nova formulação em associação em dose fixa desenvolvida.

Para estudos que se enquadram na situação citada acima, há uma observação importante no guia, ressaltando que caso se conclua que os dados da literatura apresentados para o registro não sejam suficientes para comprovar a eficácia e segurança do uso combinado dos ativos, os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência não podem ser considerados isoladamente como evidência suficiente para o registro do produto. Essa declaração reforça o que foi colocado anteriormente de que os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência possuem o objetivo de estabelecer uma “ponte” entre produtos que possuem dados de eficácia e segurança e produtos que ainda não possuem. São estudos complementares dentro do processo de registro de uma associação e possuem utilidade apenas se todos os requisitos da avaliação de eficácia e segurança do uso

combinado dos ativos forem cumpridos, nesse caso com a apresentação de dados já disponíveis na literatura.

A segunda situação mencionada ocorre quando os estudos clínicos desenvolvidos pelo solicitante do registro foram feitos não com a ADF, mas sim, administrando-se as monodrogas administradas concomitantemente. O mesmo raciocínio se aplica: os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência serviriam como uma ponte entre os produtos utilizados nos estudos clínicos e a ADF desenvolvida.

As duas situações em que o guia da Anvisa solicita os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência estão em consonância com o que é exigido nos guias internacionais analisados. O guia da Anvisa não faz recomendações sobre a necessidade de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência caso haja mudanças na formulação como há no guia da OMS.

Com relação à escolha dos comparadores para os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência o guia cita que os medicamentos que serão utilizados como referência devem pertencer à Lista de Medicamentos de Referência da Anvisa.

De maneira geral, é possível concluir que as orientações quanto à necessidade e aplicabilidade dos estudos farmacocinéticos é a mesma, tanto para investigação de interações quanto para estudos de bioequivalência nos guias internacionais. A principal diferença entre os guias se relaciona à ausência de recomendações quanto a avaliação das interações farmacodinâmicas no guia da Anvisa.

6.4.3.3 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados

A Farmacocinética é o estudo da relação cinética dos processos de absorção, distribuição e excreção e a Farmacodinâmica pode ser definida como o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e de seus mecanismos de ação (30). As interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre fármacos consistem em

efeitos para administração associada diferentes daquelas conhecidas para cada fármaco utilizado individualmente (72). A ocorrência de interações pode alterar o perfil de exposição do paciente ou o efeito de um dos fármacos, influenciando no perfil de segurança e eficácia já conhecido para as monodrogas em relação ao perfil do uso dessas em associação.

As interações farmacocinéticas resultam em alterações no perfil de exposição a um ou mais fármacos ou seus metabólitos, devido alterações na velocidade ou na extensão de absorção, grau de ligação às proteínas plasmáticas, distribuição, biotransformação ou excreção de um ou ambos os fármacos que estão interagindo (72-73).

As interações farmacodinâmicas, por sua vez, resultam em uma alteração do efeito de um ou mais fármacos sem afetar as suas concentrações plasmáticas, e podem ser ocasionadas pela competição por um mesmo receptor, ou independentes de receptor, quando dois fármacos com mecanismos de ação diferentes possuem um mesmo efeito sistêmico (por exemplo, as duas são anticoagulantes) (72, 74).

Para associações medicamentosas se essas interações ocorrerem, devem ser em favor do benefício do tratamento, ou seja, o objetivo é que a associação de um ou mais fármacos tenha efeito terapêutico aditivo ou sinérgico, ou que tenha o mesmo benefício com uma redução dos riscos ao paciente quando comparado aos tratamentos individuais (13, 75).

Essas interações, tanto as farmacocinéticas quanto as farmacodinâmicas podem ser benéficas e intencionais, resultando no aumento da resposta farmacológica a um dos fármacos, mas também podem resultar em aumento dos efeitos tóxicos (75). Os estudos de interação possuem o objetivo de avaliar a ocorrência dessas interações e determinar quando são significativas o suficiente para levar a necessidade de uma alteração das doses, de investigação adicional sobre efeitos tóxicos ou de monitoramento especial para a administração concomitante.

Todos os guias analisados possuem recomendações sobre a importância de se conhecer e quando necessário, conduzir estudos clínicos para elucidação das interações farmacocinéticas e avaliação do seu impacto no perfil de eficácia e segurança da associação. Com relação aos estudos farmacodinâmicos, os guias da OMS e da EMA abordam o tema, mas, o guia da Anvisa faz menção sobre isso apenas no item dedicado à justificativa da racionalidade citando que as questões

farmacodinâmicas devem ser consideradas. Não há orientações sobre esses estudos ou recomendações sobre a necessidade de investigar a ocorrência de interações farmacodinâmicas e sobre a importância de avaliar a sua ocorrência em relação ao perfil de eficácia e segurança da associação ou em relação a efeitos de dose-resposta.

Este tema não estaria totalmente descoberto do ponto vista legal, pois a RDC 136/2003 possui um item, cujo título é “Farmacodinâmica”, onde se faz menção que as seguintes informações devem ser fornecidas para o registro:

- Mecanismo de ação;
- Posologia (doses máximas e mínimas), por uso adulto, pediátrico, idosos, insuficiência hepática, insuficiência renal e outra que for pertinente e resultado dos estudos que justifiquem as doses indicadas, índice terapêutico.

Apesar de não ser específico para associações e não citar questões relativas a interações, ao solicitar os resultados dos estudos que justifiquem as doses indicadas, do ponto de vista legal, há respaldo para que se exijam os estudos de dose-resposta no caso de associações onde há interações farmacodinâmicas entre os ativos conforme recomendação dos guias internacionais. Mas não há recomendação clara na legislação sobre a necessidade de se avaliar as possíveis interferências que um fármaco pode possuir sobre o outro com relação aos efeitos farmacodinâmicos. Essas interações, assim como as farmacocinéticas, podem alterar a relação dose *versus* resposta já conhecidas para as monodrogas tanto para os efeitos benéficos quanto para os efeitos tóxicos (72).

O guia a OMS reforça que qualquer interação farmacodinâmica deve ser quantificada e seu efeito sobre a eficácia e segurança da associação deve ser avaliado. Como citado no guia da EMA, frequentemente a potencialização dos efeitos farmacodinâmicos de um fármaco sobre o outro consiste no racional terapêutico da associação e a ocorrência de interações farmacodinâmicas, assim como as farmacocinéticas podem influenciar na escolha das doses de cada ativo na associação.

Considerando o caráter orientativo dos guias e o fato de que o objetivo de um guia regulatório, como o da Anvisa, é o de esclarecer os requisitos para o registro de uma nova associação, seria importante que as recomendações sobre estudos farmacodinâmicos, assim como, sobre importância de avaliação das interações farmacodinâmicas, também fizessem parte do escopo.

No que se relaciona aos estudos de farmacocinéticos tanto para avaliar interações quanto para estabelecer a bioequivalência não há diferenças significativas entre os guias analisados, todos possuem basicamente as mesmas orientações. O guia da OMS, como já citado, possui uma recomendação a mais sobre estudos de bioequivalência em casos de mudança de formulação que não está previsto no guia da Anvisa nem do EMA. A diferença entre os guias está na maneira como o guia da Anvisa e da EMA tratam esses estudos sobre o mesmo capítulo. No guia da Anvisa esse conteúdo está disposto no capítulo intitulado de “Estudos de Biodisponibilidade Relativa”.

O termo biodisponibilidade é uma contração do termo disponibilidade biológica e pode ser considerado como sendo a taxa e a extensão na qual uma molécula ativa é absorvida e torna-se disponível no seu sítio de ação. Considerando-se que a quantidade do fármaco contida no fluido biológico está em equilíbrio com o sítio de ação, a biodisponibilidade é determinada através da medida da concentração do fármaco em sangue total, soro ou outro fluido biológico apropriado em função do tempo (76).

No desenvolvimento de um novo medicamento, os estudos de biodisponibilidade estão entre os primeiros estudos em humanos que visam caracterizar o perfil farmacocinético de novas moléculas (76). No caso de novas associações a partir de moléculas já registradas, o perfil farmacocinético de cada droga individualmente já está estabelecido, dessa forma os estudos farmacocinéticos terão o principal objetivo de investigar se mediante o uso associado haverá alteração no perfil farmacocinético de um ou mais ativos da associação, ou seja, será uma investigação sobre a ocorrência de interações farmacocinéticas. No caso de associações contendo um ou mais medicamentos novos, todos os estudos farmacocinéticos para caracterização de uma nova molécula, assim como os estudos de interação, serão conduzidos.

Os estudos clínicos de interação farmacocinética são classificados habitualmente como estudos de fase I, mas podem ser realizados em outras fases do desenvolvimento clínico. (Ver Quadro 2 e Figura 1). No caso de associações medicamentosas os estudos em humanos, quando necessários, tanto para verificar interações farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas fazem parte do desenvolvimento clínico da associação quando o seu perfil de eficácia e segurança ainda está em investigação, e onde o produto investigacional será uma intervenção

terapêutica ainda não registrada (nova associação). Sendo assim, eles estariam em uma fase anterior aos estudos clínicos terapêuticos de fase III. O guia da Anvisa descreve que os estudos para avaliação das interações farmacocinéticas, tanto para associações que se enquadram na situação Anvisa2 como Anvisa3, devem ser conduzidos antes dos estudos clínicos.

Apesar de estudos de biodisponibilidade também fazerem parte dos estudos de desenvolvimento de fase I, no arcabouço regulatório brasileiro os termos “biodisponibilidade” ou “biodisponibilidade relativa” são utilizados comumente associados a estudos de bioequivalência e separado das fases de desenvolvimento (I, II e III) Nas normas sobre bioequivalência da Anvisa, por exemplo, pode-se notar que é sempre utilizado o termo “biodisponibilidade relativa/bioequivalência”. Na Resolução CNS251/2007, também há a citação separada dos estudos de biodisponibilidade. No seu item do Preâmbulo a norma descreve pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnóstico da seguinte maneira:

Refere-se às pesquisas com estes tipos de produtos em fase I, II ou III, ou não registrados no país, ainda que fase IV quando a pesquisa for referente ao seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas quando da autorização do registro, incluindo seu emprego em combinações, bem como os estudos de biodisponibilidade e ou bioequivalência.

A bioequivalência entre medicamentos pode ser avaliada pela comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade, ou seja, à quantidade absorvida e à velocidade do processo de absorção tendo um deles como referência. Dois produtos são considerados bioequivalentes se as suas quantidades e velocidades de absorção não apresentarem diferenças significativas quando administradas à mesma dose molar do princípio ativo, sob condições experimentais similares. Um estudo de bioequivalência refere-se basicamente à comparação das principais medidas farmacocinéticas observadas no experimento e que são relativas aos produtos a serem testados (76).

Esses estudos apresentam como principal propósito obter evidências de que uma formulação teste não é diferente do ponto de vista farmacocinético de uma dada formulação referência que já possui o perfil de eficácia e segurança comprovado. Esses estudos são realizados geralmente como base para a solicitação do registro de um medicamento genérico, ou nos casos de medicamentos novos, quando há necessidade de se estabelecer uma ponte entre um produto que já

possui eficácia e segurança estabelecida por meio de ensaios clínicos em relação a outro produto (76-77). Eles estariam alocados em uma fase posterior aos estudos clínicos de desenvolvimento (fase I, II e III) para comprovação de eficácia e segurança da associação.

No caso das associações eles seriam necessários para extrapolar dados já existentes para as monodrogas administradas concomitantemente para uma formulação em dose fixa ou no exemplo citado no guia da OMS para casos de mudança de formulação. Essa recomendação da OMS é aplicável ao desenvolvimento de qualquer medicamento independente de ser uma associação. Durante o desenvolvimento de um produto desde os primeiros lotes fabricados em menor escala até os lotes que serão fabricados e comercializados em larga escala, várias mudanças relacionadas à formulação, produção e até mesmo local de fabricação podem ocorrer. Sempre que elas ocorrem é necessário garantir que os resultados obtidos com o produto com as características anteriores, possam ser extrapolados para o produto após essas alterações (27, 78).

Dependendo da fase dos estudos que essas alterações ocorrem no desenvolvimento clínico, estudos de bioequivalência são necessários para fazer esta extrapolação. Esse é o caso citado pelo guia da OMS. Se após os estudos confirmatórios de eficácia e segurança (fase III) alterações importantes forem feitas no produto, os estudos de bioequivalência servem como uma “ponte” entre essas duas formulações e é possível utilizar os estudos já feitos para se aprovar o registro da nova formulação sem que sejam necessários estudos clínicos confirmatórios adicionais.

Considerando essas diferenças entre os estudos, uma possibilidade de melhoria para o guia da Anvisa seria que esses assuntos fossem tratados de maneira separada como também em ordem diferente do que está estabelecido no Guia da Anvisa sobre associações, de modo que obedecessem à ordem em que esses estudos são normalmente conduzidos no desenvolvimento de uma associação. Isso possibilitaria que as diferenças entre esses estudos assim, como seu papel no desenvolvimento de novas ADF ficassem mais claramente descritos.

Com relação à condução desses estudos, o Brasil possui uma ampla gama de RDCs e guias para condução e avaliação dos estudos de biodisponibilidade

relativa/bioequivalência.¹⁰ Entretanto, não há resoluções ou guias específicos de estudos para avaliação de interações, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Alguns guias, sobre avaliação da interação entre fármacos foram localizados na página da FDA, EMA e HC e descritos na Tabela 5. Esses guias são destinados ao desenvolvimento de novas moléculas e descrevem toda a sequência de estudos *in vitro*, em animais e em humanos que precisam ser feitas para análise de interações metabólicas, não esgotando todos os tipos de interação. Apesar de serem destinados ao desenvolvimento de novas moléculas esses guias podem ser úteis para o melhor entendimento de como devem ser realizado os estudos de interação e possuem também recomendações, sobre os parâmetros que devem ser avaliados, sobre como interpretar se uma interação é ou não significativa do ponto de vista clínico, etc. Como não é objetivo desse trabalho fazer uma revisão sobre cada tipo de estudo, esses guias foram somente descritos na tabela como referência para consulta sobre guias sobre interações de fármacos, mas, não foi feita uma revisão sobre seu conteúdo.

Com base nos principais requerimentos dos guias internacionais, no guia nacional e nas considerações deste estudo foi elaborado um texto orientativo sobre avaliação farmacocinética e farmacodinâmica para uma nova associação (item 6.7).

6.4.4 Dose e Regime de Tratamento

6.4.4.1 Requerimentos dos Guias Internacionais

As recomendações sobre escolha de dose e regime de tratamento no guia da EMA estão descritas em um capítulo dedicado somente a este assunto. As recomendações do guia da OMS estão descritas ao longo das orientações sobre estudos clínicos de eficácia e segurança e foram agrupadas para que fosse possível realizar o estudo sobre suas recomendações.

¹⁰ Detalhes sobre a regulamentação desses estudos pode ser encontrada na página eletrônica da Anvisa no endereço: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bioequivalencia+e+Biodisponibilidade>

Tanto o guia da OMS quanto o guia da EMA ressaltam que a escolha das doses de uma associação devem ser devidamente justificadas e que se deve avaliar a relação risco-benefício de cada concentração ou a razão de doses que será proposta para a ADF. Os dois guias citam que em alguns casos estudos devem ser especificamente desenhados para confirmar a dose mínima efetiva e a dose usual efetiva da associação e que estudos de doses-resposta para avaliar múltiplas concentrações podem ser necessários. Não há maiores esclarecimentos sobre quando esses estudos são necessários ou sobre como devem ser conduzidos. Está presente essa recomendação geral apenas e que remete a uma possível necessidade de estudos de dose-resposta. O guia da EMA sugere adicionalmente que estudos fatoriais podem ser utilizados.

Outra recomendação do guia da OMS diz respeito às associações que possuem uma ou mais moléculas novas. Para esse tipo de associação o guia orienta que os estudos para seleção de dose devem ser conduzidos primeiramente com a molécula nova e depois com a associação. Caso a nova molécula não tenha ação terapêutica quando utilizada individualmente, o guia cita que outros delineamentos podem ser aceitos desde que sejam justificados tecnicamente.

O guia da EMA possui recomendações um pouco mais detalhadas sobre a escolha das doses e do regime de tratamento para a associação e possui um tópico destinado para este assunto. O guia destaca que as doses escolhidas, assim como o regime de tratamento, devem ser justificados e que a dose de cada substância que compõe a associação em dose fixa deve ser aquela que se mostra efetiva e segura para a população alvo, sendo que o perfil benefício/risco da associação deve ser igual ou superior àquele das substâncias utilizadas separadamente.

Para associações que possuem como indicação o alívio de sintomas que ocorrem simultaneamente ou a prevenção de diferentes doenças, o guia cita que frequentemente as doses escolhidas para cada substância da associação são as mesmas que normalmente são utilizadas no tratamento de cada sintoma ou para prevenir cada doença. Não fornece maiores orientações sobre essas associações.

O guia também orienta que nos casos em que as doses utilizadas na combinação em dose fixa sejam idênticas àquelas amplamente utilizadas na clínica e haja dados de segurança já disponíveis para essas doses, a demonstração de comparabilidade através das propriedades farmacocinéticas dos fármacos pode ser suficiente para justificar as doses e o regime de tratamento escolhidas.

6.4.4.2 Requerimentos do Guia da Anvisa em Comparação com os Guias Internacionais

No guia da Anvisa as recomendações sobre dose e regime de tratamento, também estão em diferentes partes do guia. Algumas estão alocadas nas recomendações sobre estudos clínicos e outras no item de justificativa de racionalidade.

O guia da Anvisa destaca a importância de se justificar a escolha das doses feitas para a ADF por meios de estudos desenvolvidos pelo solicitante ou com base em evidências científicas já disponíveis. Para associações que serão registradas em diferentes razões de dose o guia recomenda que os estudos clínicos devam permitir que se avalie o perfil de risco e benefício de cada uma delas.

Assim como o guia da EMA, o guia da Anvisa indica que os estudos clínicos devem subsidiar, não somente as razões de dose escolhidas para a ADF mas também a posologia proposta (guia da EMA fala em regime terapêutico), que é um termo mais abrangente e envolve não somente as concentrações do ativo na forma farmacêutica, mas também a frequência e o intervalo de administração, duração de tratamento, as recomendações para populações especiais, as orientações sobre escalonamento e ajuste de doses, entre outros aspectos (79).

O guia possui recomendações adicionais para associações onde as monodrogas correspondentes já registradas possuem esquema de escalonamento de dose ou diferentes esquemas posológicos. Para esses casos é citado que cada combinação de dose deve ser justificada quanto à relevância clínica e que nos casos de necessidade de ajuste para populações especiais devem-se descrever de maneira clara essas recomendações nas bulas dos medicamentos. Essa indicação do guia da Anvisa está no item denominado justificativa de racionalidade.

Esse assunto também é abordado no guia da OMS, mas fora das recomendações sobre estudos clínicos e sobre outra perspectiva. O guia enumera associações com essas características como “menos recomendadas”, pois, como a escolha das doses de cada fármaco será definida de paciente para paciente a razão fixa de doses da ADF poderia não corresponder à real necessidade do paciente.

No capítulo de estudos clínicos, o guia da Anvisa recomenda que estudos de fase II podem ser necessários para o estabelecimento das doses ideais que serão utilizadas nos estudos clínicos de fase III. Por isso, essa recomendação consta no guia como aplicável à situação Anvisa2, ou seja, quando o solicitante está desenvolvendo estudos clínicos para a associação. Como exemplo é citado que no caso de associações em que um dos princípios ativos da associação potencializa o efeito do outro, combinações de concentrações diferentes dos ativos precisam ser testadas e dados de dose-resposta devem ser apresentados para justificar as combinações de dose escolhidas para a ADF.

O guia é flexível com relação a esses estudos e abre a possibilidade de que nos casos em que esses ensaios não forem conduzidos, o solicitante do registro apresente justificativa com base em evidências científicas para a determinação das doses dos estudos de fase III.

As recomendações sobre a importância de se justificar as razões de dose escolhidas para associação, assim como sobre a necessidade de realização de estudos para definição de doses quando essa informação não está disponível, estão alinhadas com as recomendações dos guias internacionais. Apesar de estarem distribuídas ao longo do texto, em conjunto contemplam as recomendações dos outros guias com informações adicionais sobre associação de monodrogas que exigem escalonamento de dose e com esquemas posológicos diferentes.

O guia da Anvisa possui uma diferença que se refere à recomendação de que podem ser necessários estudos específicos para determinação das doses da associação. Utiliza a denominação de estudos fase II, que é a nomenclatura utilizada pela RDC 136/2003, e os outros guias citam de maneira geral que podem ser necessários estudos especialmente delineados com esse objetivo de maneira geral. O único exemplo de estudo é o mesmo citado nos outros guias, que são os estudos de dose-resposta.

6.4.4.3 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados

As razões de dose, concentrações, frequência e intervalo de administração, duração de tratamento, recomendações para populações especiais, orientações sobre escalonamento e ajuste de doses para o registro de medicamentos devem ser baseados em resultados de ensaios clínicos e irão compor parte essencial da bula dos medicamentos orientando tanto pacientes como profissionais de saúde (79).

Os três guias analisados possuem informações semelhantes em relação à escolha de dose e regime de tratamento. Todos enfatizam a necessidade de se justificar a racionalidade da associação, o que inclui fornecer evidências científicas que permitam avaliar se as doses escolhidas são as que possuem melhor relação de benefício/risco e se mostraram eficazes e seguras para a população alvo.

Quando a associação em questão trata de uma combinação de fármacos que já é amplamente utilizada na clínica (Anvisa1) e que o solicitante irá se valer de dados publicados para o registro da associação, a justificativa das doses será feita com base em dados publicados e com base em estudos clínicos que já estariam disponíveis para essa combinação de fármacos. Portanto, estudos adicionais para determinar a dose e o regime de tratamento não seriam necessários.

Para associações que não se enquadram no cenário acima, estudos clínicos desenvolvidos pelo próprio solicitante irão compor o conjunto de evidências necessárias para essa justificativa no momento do registro. O guia da Anvisa prevê de maneira mais clara que os outros guias, que mesmo em casos onde ainda não haja evidência definitiva de eficácia para o registro, também pode-se considerar a aplicabilidade da justificativa com base em evidências científicas da literatura para justificar as doses escolhidas para os estudos de fase III.

Para associações que possuem uma ou mais moléculas novas as recomendações sobre a necessidade de justificativa da racionalidade também se aplicam. Entretanto, como as recomendações fornecidas nos guias não esgotam todos os estudos necessários no caso de um associação contento moléculas novas, os guias remetem a necessidade de estudos às mesmas exigências de um medicamento novo.

Os três guias citam que estudos de dose-resposta podem ser necessários para avaliação do efeito de diferentes doses da associação. A condução desses estudos nas fases iniciais do desenvolvimento clínico pode reduzir o número de estudos de fase III com resultados insatisfatórios (80). O guia da Anvisa cita um exemplo de quando esses estudos podem ser necessários: nos casos em que um

ativo potencializa o efeito do outro. O guia da EMA cita que estudos com delineamento fatorial podem ser utilizados para essa investigação. As informações dos guias se restringem a essas situações.

Estudos com delineamento fatorial também são citados no documento da ICH *Dose-response Information to Support Drug Registration*, e são indicados como o delineamento adequado para estudos de dose-resposta para terapias associadas (80). O guia define esses estudos clínicos fatoriais como sendo estudos de grupos paralelos onde será utilizada uma série de doses de cada ativo separadamente e algumas ou todas as combinações de doses desses ativos. Esses estudos permitem avaliar a contribuição de cada componente no efeito observado bem como podem fornecer informações sobre os fármacos utilizados sozinhos ou em combinação.

Segundo a ICH, esses estudos são particularmente úteis quando ambos ativos afetam a mesma variável (por exemplo, um diurético e outro anti-hipertensivo) ou quando um ativo possui a função de atenuar algum evento adverso que é causado pelo outro. A recomendação do guia da Anvisa de que esses estudos são necessários quando um dos princípios ativos da associação potencializa o efeito do outro está alinhada com a recomendação da ICH.

As orientações da EMA sobre os estudos fatoriais, a definição desses estudos e a descrição das informações que eles podem fornecer poderiam complementar as orientações já existentes no guia da Anvisa sobre os estudos de dose-resposta. Cabe ressaltar, porém, que um guia geral como os analisados nesse estudo, não teria como objetivo detalhar a forma que devem ser conduzidos cada tipo de estudos. Esses guias são utilizados em conjunto com outros documentos que se destinam a fornecer informações detalhadas sobre os estudos.

A Anvisa não possui um guia para estudos de dose-resposta mas o guia da ICH poderia ser considerado como um exemplo de documento a ser utilizado. O guia E4 da ICH *Dose-Response Information To Support Registration* é adotado pela FDA, EMA, pelo HC e é citado pela OMS como referência na condução desses estudos. O TGA adota esse mesmo documento mas, utilizando a versão incorporada pela EMA (59, 81-83). O guia descreve a importância dos estudos de dose-resposta no desenvolvimento de novos medicamentos e indica recomendações sobre o desenho desses estudos, escolha das doses, escolha da população, tamanho da amostra, aspectos estatísticos, interpretação dos resultados entre outros tópicos.

Os estudos exploratórios para estimar a dose são classificados como estudos de fase II (27), que é a denominação utilizada pelo guia da Anvisa, quando são realizados os primeiros estudos que exploram eficácia terapêutica. Segundo a ICH (1997), estudos iniciais nessa fase frequentemente utilizam desenhos com escalonamento de dose para obter uma estimativa inicial de dose-resposta e estudos em uma etapa mais avançada do desenvolvimento podem ser delineados para confirmar essa relação para a indicação em questão utilizando estudos de dose-resposta de grupos paralelos. Estudos confirmatórios de dose-resposta podem ser conduzidos na fase II ou deixados para a fase III (27). Sendo assim, no momento do registro, a justificativa das doses e do regime de tratamento solicitada pelos guias será embasada por um conjunto de informações de diferentes fases do desenvolvimento clínico, incluindo estudos exploratórios e confirmatórios.

Na fase de desenvolvimento, estudos exploratórios para estimar doses irão subsidiar o delineamento dos estudos de fase III. Nos casos de medicamentos desenvolvidos no Brasil, para uma anuênia em pesquisa clínica de um estudo de fase III, as doses escolhidas precisarão ser justificadas com base em resultados de estudos clínicos de fases anteriores desenvolvidos pelo solicitante ou por meio de literatura (32).

Considerando que os estudos que podem ser úteis para justificar as doses e o regime terapêutico escolhido para a associação podem transcorrer na fase II e se estender à fase III de desenvolvimento, ou ainda, serem baseados em dados de literatura, uma possibilidade de melhoria identificada para o guia da Anvisa seria adotar o modelo do guia da EMA e dedicar um tópico para Doses e Regime de tratamento onde estariam inseridas todas as recomendações contidas nos guias que estão distribuídas ao longo do texto, buscando focar o objetivo, que é a justificativa da escolha das doses, e com orientações sobre os estudos necessários.

A recomendação da Anvisa de que estudos de fase II podem ser necessários para subsidiar os estudos de fase III é importante não apenas para recomendações sobre escolhas das doses para os estudos de fase III. É um indicativo geral, uma vez que estudos de fase II não se restringem a estudos de dose-resposta para estimar as melhores doses e que também podem ter o objetivo de avaliar potenciais desfechos clínicos a serem estudados ou a população alvo (por exemplo: população com doença grave *versus* moderada) subsidiando o delineamento dos estudos de fase III.

(E8) Essa recomendação pode ser considerada como uma recomendação geral para o delineamento dos estudos terapêuticos.

Com base nos principais requerimentos dos guias internacionais, do guia brasileiro e nas considerações deste estudo foi elaborado um texto orientativo sobre a seleção de doses e de regime terapêutico para uma nova associação e os estudos necessários para essa escolha (item 6.7).

6.4.5 Eficácia e Segurança – Recomendações Gerais

6.4.5.1 Requerimentos dos Guias Internacionais

Tanto o guia da OMS quanto o guia da EMA determinam que estudos clínicos confirmatórios são necessários para comprovação da eficácia da associação. O guia da OMS destaca que todo suposto benefício de uma associação deve ser confirmado por meio de estudos de eficácia e que os riscos e benefícios não podem ser baseados em considerações teóricas apenas ou extrapolados de outros dados.

O guia da EMA orienta que a comprovação da eficácia deve ser feita preferencialmente por estudos de grupos paralelos que comparem a associação com cada com monodroga separadamente e sugere a inclusão de um grupo placebo sempre que possível. O guia também orienta que estudos comparativos entre a associação e o tratamento de referência para a indicação pleiteada, podem ser necessários para que se possa colocar em perspectiva o avanço da associação em relação ao tratamento de referência já estabelecido. Outras recomendações são relacionadas à proposta de indicação como primeira ou segunda linha de tratamento.

O guia cita que a aceitação de uma associação como primeira linha de tratamento, tanto para o desenvolvimento dos estudos clínicos como para o registro, irá depender das recomendações dos protocolos terapêuticos quanto ao tratamento para cada indicação.

Para associações com indicação como segunda linha de tratamento, o guia recomenda um estudo clínico com os pacientes não respondentes ou não

controlados com a dose ótima da monodroga. Esses pacientes devem ser randomizados para a associação *versus* a dose ótima da monoterapia mais um comparador ativo.

O guia determina que a indicação proposta para associação deve ser aquela em que cada ativo contribua para o efeito terapêutico proposto ou melhore a relação benefício/risco com a redução de eventos adversos.

Para todos os casos, existe a determinação de que a escolha dos desenhos dos estudos que serão conduzidos (desfechos, duração, comparadores, entre outros) devem seguir os guias específicos relacionados à patologia para qual a associação será indicada.

A EMA possui vários guias científicos de desenvolvimento clínico para comprovação de eficácia e segurança de medicamentos para doenças específicas. Não são guias específicos para associações, mas muitos deles possuem recomendações sobre o seu desenvolvimento e constituem importante ferramenta para orientação sobre o desenvolvimento clínico de medicamentos que pretendem ser registrados na Agência.

O guia da OMS determina que os estudos devem ser delineados para demonstrar quando a associação possui vantagem terapêutica em relação às monodrogas administradas individualmente e que cada ativo da associação contribui para o efeito terapêutico. Para isso, a OMS destaca que somente estudos de superioridade possuem confiança estatística para afirmar que a associação é melhor em relação aos tratamentos individuais e que qualquer evidência alternativa para demonstrar a superioridade da associação deve ser justificada com confiabilidade estatística adequada. Os resultados dos estudos devem ser avaliados tanto em relação à significância estatística quanto em relação à relevância clínica dos resultados. A OMS cita também que deve ser incluído um grupo placebo sempre que possível e consistente com a patologia em estudo.

Essa recomendação da OMS está alinhada com a recomendação do guia da EMA de que preferencialmente a eficácia deve ser avaliada em estudos de grupos paralelos que comparem a associação com cada monodroga. No guia da EMA não se fala em estudos clínicos de superioridade, mas há orientação de que em uma associação cada ativo deve contribuir para o efeito terapêutico aumento sua eficácia ou que deve-se obter uma melhorara do perfil de benefício/risco da associação com a redução de eventos adversos. Isso significa que a associação precisa ser superior

aos ativos individualmente em algum aspecto (segurança ou eficácia, ou ambos) para que se justifique racionalmente o seu uso.

A OMS acrescenta que nem sempre é necessário comprovar que todos os componentes da associação são eficazes quando administrados individualmente. Apresenta como exemplo a ação do ácido clavulânico que individualmente tem baixa atividade microbiana, mas, potencializa a ação de antibióticos beta-lactâmicos.¹¹

Para os casos em que estudos clínicos comparativos não são possíveis, por exemplo, quando a monoterapia é inapropriada ou antiética, o guia da OMS orienta que outros delineamentos podem ser justificados desde que devidamente embasados por outros dados complementares como: estudos microbiológicos, estudos farmacocinéticos, dados clínicos anteriores, dados farmacológicos e toxicológicos.

A OMS também possui recomendação quanto à possibilidade de avaliação da associação em relação a outro produto registrado para a mesma indicação. No guia é citado que a avaliação do perfil benefício/risco da associação pode ser baseada, pelo menos em parte, na demonstração de não inferioridade em relação a outro produto registrado para a mesma indicação.

O guia ainda cita que dependendo da alegação para o racional da associação, por exemplo, mesma eficácia e melhora do perfil de segurança, pode ser avaliada a não inferioridade para o desfecho de eficácia e a superioridade para o desfecho de segurança. Os desfechos escolhidos devem possibilitar a caracterização das vantagens e desvantagens da combinação de acordo com o racional proposto para o seu registro.

Assim como a EMA, a OMS destaca que os estudos clínicos devem ser delineados considerando-se entre outros aspectos, a indicação como primeira ou segunda linha de tratamento.

Ainda com relação aos estudos clínicos, a OMS determina que a escolha dos comparadores sempre deve ser justificada e que devem possuir qualidade, eficácia e segurança bem estabelecidas. O guia esclarece que os estudos podem ser conduzidos com a ADF ou com as monodrogas administradas concomitantemente. Vale lembrar, que caso os estudos sejam conduzidos com as monoterapias, mas o

¹¹ As beta-lactamases são enzimas produzidas por bactérias que destroem o núcleo beta-lactâmico do antibiótico tornando-o inativo. O ácido clavulânico se liga a essas enzimas inativando-as e impedindo a destruição dos antibióticos beta-lactâmicos (84).

objeto de registro seja uma formulação em dose fixa, estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência serão necessários para extrapolar os dados de eficácia e segurança obtidos com as monodrogas administradas concomitantemente para a ADF.

Ambos os guias destacam que caso seja observado que há aumento do risco no uso da associação em relação ao uso de qualquer um dos ativos individualmente (por exemplo, aumento do número ou da severidade dos eventos adversos) deve-se apresentar evidências que comprovem que as vantagens terapêuticas da associação superam as desvantagens.

6.4.5.2 Requerimentos do Guia da Anvisa em Comparação com os Guias Internacionais

As orientações do guia da Anvisa com relação aos estudos clínicos estão divididas em requisitos gerais e específicos. Algumas recomendações estão nos capítulos introdutórios do documento e são repetidas no item destinado aos estudos clínicos. Na parte de requisitos gerais estão contempladas questões relacionadas às interações farmacocinéticas e de escolha das doses, que já foram contemplados nos itens anteriores. As outras recomendações gerais serão descritas nesse item.

Assim como o guia da OMS, o guia da Anvisa enfatiza que todo suposto benefício de uma associação deve ser confirmado por meio de estudos de eficácia e que os riscos e benefícios não podem estar baseados apenas em considerações teóricas ou extrapolados a partir de outros dados

O guia da Anvisa determina também que estudos clínicos confirmatórios são necessários para o registro da associação. Descreve que para o registro é necessária a apresentação de estudos clínicos de fase III, randomizados, controlados referentes a cada indicação terapêutica, independente do produto se enquadrar na situação Anvisa1, Anvisa2 ou Anvisa3. A diferença, é que para a situação Anvisa1 esses estudos podem ser estudos clínicos publicados (literatura científica) e para os demais casos os estudos serão conduzidos pelo próprio solicitante do registro.

Segundo o guia, os dados devem demonstrar que cada ativo contribui para o efeito da associação ou, nos casos em que um dos ativos potencializa o efeito do outro, a superioridade da associação deve ser demonstrada. O desenho e os desfechos escolhidos para os estudos devem sempre ser justificados e irão variar de acordo com o racional terapêutico da associação e com as indicações terapêuticas pretendidas. Como exemplo, cita que nos casos em que objetivo da associação é ter eficácia superior frente às monodrogas um estudo de superioridade pode fornecer confiança estatística necessária para comprovação. As recomendações do guia da Anvisa são semelhantes às do guia da OMS, que adotou no seu guia a mesma recomendação para ensaios que podem ter tratamentos distintos para cada desfecho (não inferioridade e superioridade). Entretanto, o guia da OMS é mais enfático com relação ao delineamento, ressaltando que somente estudos de superioridade podem demonstrar que a associação é superior aos componentes individuais.

Apesar de não terem informações discrepantes, algumas orientações que constam nos guias da OMS e da EMA não estão presentes no guia da Anvisa. Por exemplo, não está contemplado nas recomendações gerais que o delineamento dos estudos clínicos deve sempre considerar a indicação para primeira linha ou segunda linha de tratamento. Há somente uma breve menção sobre isso no item de requisitos específicos. Também não é mencionado que estudos comparando a associação com o tratamento de referência para a indicação pleiteada podem ser necessários. Outra orientação que está mencionada nos guias internacionais, mas, não no da Anvisa, diz respeito à recomendação da inclusão de um grupo placebo nos estudos clínicos sempre que possível.

Em contrapartida, o guia da Anvisa possui além das recomendações sobre os estudos clínicos, algumas instruções sobre a documentação que será submetida ao registro:

- os dossiês de registro devem trazer uma discussão tanto da significância estatística quanto da relevância clínica dos resultados dos estudos.

- todos os dados clínicos inclusive os dados de farmacovigilância que vierem a ser apresentados devem ser referentes à associação, não são necessários estudos clínicos das monodrogas individualmente.

Há ainda, um alerta relacionado a medidas de farmacovigilância informando que após registro da associação, no caso de existência de qualquer problema de

segurança relacionado a um dos princípios ativos que compõem a ADF, essa estará submetida às mesmas medidas de segurança tomadas pela Anvisa para o princípio ativo em questão.

O item destinado a requisitos específicos faz uma síntese sobre as recomendações para cada tipo de associação.

Para associações que já possuem eficácia e segurança estabelecidas e que utilizarão evidência de literatura para comprovação desses quesitos (Anvisa1), o guia é o que apresenta maior esclarecimento ao recomendar que mesmo nesses casos devem ser apresentadas publicações referentes a estudos clínicos de fase III, randomizados, controlados, referentes à associação. Acrescenta ainda que os seguintes aspectos devem ser comprovados por meio dos estudos clínicos: indicações terapêuticas propostas para a associação (com especificação de uso em primeira ou segunda linha quando for o caso); população alvo; posologia proposta; possíveis interações medicamentosas; dados de segurança e manutenção do perfil de risco e benefício da ADF em relação ao uso dos princípios ativos isolados.

Essa é uma recomendação geral que contempla, inclusive, aspectos que já foram abordados nos itens anteriores (como dose e interações) e reforça que os dados de literatura que serão apresentados devem cumprir os requisitos descritos no guia e fornecer subsídios para o registro da associação em relação a todos esses aspectos.

Para associações que se enquadram na situação Anvisa2 o guia orienta que podem ser necessários estudos clínicos de fase II, para o estabelecimento das doses ideais que serão utilizadas nos estudos de fase III. Essa recomendação com relação às escolhas das doses foi discutida anteriormente no item Dose e Regime Terapêutico. Para as associações que se enquadram na situação Anvisa3, o guia cita que os requisitos com relação aos os estudos clínicos devem cumprir as mesmas condições para Registro de Medicamento Novo apresentando estudos de fase I, II e III.

6.4.5.3 Considerações Gerais Sobre os Guias Analisados

As recomendações analisadas nesse item de “Eficácia e Segurança – Recomendações Gerais” abordam principalmente orientações com relação aos estudos terapêuticos, exploratórios e confirmatórios (fase II e III respectivamente) para comprovação da eficácia e avaliação da segurança da associação.

Em conjunto, os guias analisados possuem os mesmos princípios relacionados aos estudos clínicos para comprovação da eficácia e segurança da associação. Há algumas orientações que constam no guia da EMA e da OMS, e não estão no guia da Anvisa. No entanto, o guia da Anvisa contempla as principais orientações dos guias internacionais sendo por vezes, mais claro e mais completo uma vez que fornece informações sobre a instrução dos dossiês de registro e esclarecimentos resumidos para cada tipo de associação.

Todos possuem recomendação quanto à necessidade de estudos confirmatórios que demonstrem que a associação possui vantagem terapêutica em relação às monodrogas administradas individualmente e que cada componente contribui para o efeito terapêutico da associação.

No Brasil, a necessidade de estudos clínicos de fase III e da demonstração da vantagem terapêutica da associação frente às monodrogas individualmente não é uma orientação contida apenas no guia da Anvisa, trata-se de um requisito da RDC 210/2004, que exige para novas associações que o solicitante do registro deve apresentar, quando aplicável:

...ensaios clínicos controlados para cada indicação terapêutica, com prova de que combinações com as mesmas doses tenham efeitos aditivo ou sinérgico sem aumento de riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente ou com combinações entre eles com um número menor de princípios ativos, ou que a combinação com dose menor de pelo menos um dos princípios ativos obtenha o mesmo benefício com riscos iguais ou menores quando comparados com uma combinação com doses conhecidas.

Pode-se observar que a vantagem da associação frente às monodrogas deve ser demonstrada em qualquer situação, seja em relação a um parâmetro de eficácia, seja em relação a um parâmetro de segurança.

Como enfatizado no guia da OMS, os estudos de superioridade são a única maneira de demonstrar que um medicamento teste, no caso a associação, não é em hipótese alguma inferior aos comparadores, no caso as monodrogas (85). Estudos

com outro delineamento, como os de não-inferioridade, visam demonstrar que o medicamento teste não é inferior ao comparador para a indicação estudada, dado um limite de inferioridade aceitável preestabelecido (85-87). Esses estudos têm o seu papel para avaliação da eficácia da associação nos exemplos citados pelos guias da OMS e Anvisa: onde a vantagem alegada para o tratamento é mesma eficácia terapêutica (avaliação de não inferioridade com relação à eficácia) com redução dos eventos adversos (avaliação de superioridade com relação à segurança).

Um ponto abordado no guia da Anvisa, mas de maneira resumida para associações que se enquadram na situação Anvisa¹ e que merece ser discutido para todas as associações, está relacionado à definição da indicação da associação como primeira ou segunda linha de tratamento.

Classicamente as recomendações para tratamento obedecem a princípios da terapia medicamentosa que recomenda iniciar o tratamento com uma monodroga. Em caso de falha no controle passa-se para uma titulação com maiores doses dessa monodroga e, apenas após falha terapêutica dessa estratégia, uma associação medicamentosa é tratada como alternativa de tratamento (19). Isso representa uma indicação de segunda linha de tratamento. Essa lógica de tratamento está se modificando ao longo dos anos a partir de resultados de estudos clínicos que demonstram que o uso de uma combinação em dose fixa como primeira linha de tratamento (em paciente que não estejam fazendo o uso de nenhum dos ativos) pode ser vantajosa em relação à estratégia de titulação com as monoterapias (19, 16).

Essas abordagens de tratamento são dependentes da classe terapêutica e podem variar dependendo da patologia. Para algumas enfermidades, como doenças cardiovasculares (e o exemplo clássico de hipertensão) e doenças infecciosas (como a Aids), o uso de uma associação como primeira linha já está recomendado em alguns protocolos terapêuticos (88-90). Para outras, a recomendação indicada é a de iniciar o tratamento pela abordagem clássica com as monodrogas. O *Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial* da Anvisa, aborda o tema e sugere a indicação de terapia combinada para alguns quadros clínicos específicos como o de paciente com alto risco cardiovascular ou com hipertensão em estágio 2 e 3, por exemplo (16).

Como a definição da indicação possui influência nos delineamentos dos estudos clínicos, uma possibilidade de melhoria para o guia da Anvisa seria a de que fossem adotadas as recomendações dos guias internacionais, nos quais o delineamento dos estudos deve considerar a proposta de indicação para a associação com primeira ou segunda linha. Para as associações que se enquadram na situação Anvisa¹ a recomendação está contemplada. Seria necessário apenas que ela fosse considerada como uma recomendação geral.

Com relação ao delineamento dos estudos para cada situação, o guia da OMS não possui informações detalhadas. Já o guia da EMA sugere que para aprovação de associações como segunda linha de tratamento seja conduzido estudo clínico em pacientes não controlados com as doses otimizadas das monoterapias. Esses estudos seriam necessários para comprovar que a associação poderá ser eficaz no tratamento de pacientes que não respondem ao tratamento com as monoterapias.

Para associações com indicação de primeira linha de tratamento, o guia da EMA cita que tanto a aceitação do seu desenvolvimento quanto do seu registro irá depender das recomendações clínicas existentes para cada classe terapêutica. Esta recomendação da EMA está condizente com o cenário descrito anteriormente. Não há no guia recomendações sobre estudos complementares que seriam necessários especificamente para aprovação de uma associação como primeira linha de tratamento.

Orientações mais detalhadas sobre estudos clínicos para subsidiar o registro de uma associação como primeira linha de tratamento foram encontradas no guia da EMA, *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension* (2010), que dedica um capítulo às ADF para tratamento da hipertensão arterial. As associações para tratamento indicadas como primeira linha são divididas em dois grupos: associações com doses menores de cada ativo do que a menor dose aprovada para cada monoterapia e associações com doses dos ativos equivalentes às já aprovadas para utilização como monoterapia.

Para o primeiro exemplo, o guia cita que o principal objetivo do uso da associação como primeira linha é a melhora do perfil de segurança com redução dos eventos adversos. Para aprovação dessas associações o guia descreve que deve ser demonstrado que cada componente da associação contribui para o efeito terapêutico, que a associação possui no mínimo eficácia similar (não inferior) e que é

melhor em relação ao perfil de segurança (superior). Essas recomendações de estudos com as monodrogas para avaliação dos diferentes desfechos está contemplada nas recomendações já existentes no guia da Anvisa.

Para associações com doses terapêuticas equivalentes àquelas já aprovadas para as monodrogas, o guia cita que o principal objetivo seria o controle da pressão arterial em um menor tempo de tratamento.

Para aprovação dessas associações o guia recomenda que sejam cumpridos os mesmos requisitos gerais para avaliação da associação frente às monoterapias (incluindo estudos fatoriais entre a associação e as monodrogas), e nesse caso específico, os denomina como estudos exploratórios. O estudo confirmatório deve demonstrar que o uso da associação como terapia inicial é seguro e proporciona o controle da pressão arterial mais rapidamente em relação ao tratamento padrão iniciado primeiramente com a monoterapia seguido de adição de outras monodrogas.

Nota-se que as orientações são específicas para a classe terapêutica, pois, o objetivo de se utilizar uma associação como primeira linha de tratamento pode variar de acordo com esse parâmetro. Para anti-hipertensivos o objetivo seria o controle mais rápido da pressão arterial, para antimicrobianos poderia ser a redução do desenvolvimento de resistência microbiana. Para outras patologias essa estratégia poderia nem mesmo ser aceita.

Em guias contendo recomendações gerais sobre ADF como os analisados nesse estudo, não é possível contemplar as particularidades inerentes a cada classe terapêutica com relação aos estudos clínicos de eficácia e segurança necessários. Portanto, as orientações contidas nos guias analisados são apenas recomendações gerais. Com base nas informações dos guias, pode-se concluir que o que seria importante enfatizar como recomendação geral é que a indicação dos medicamentos como primeira linha deve estar condizente com as recomendações e os protocolos clínicos para a classe terapêutica específica e que a associação necessita ser avaliada em relação ao tratamento de referência para a patologia. No caso dos anti-hipertensivos a recomendação está relacionada ao tratamento inicial com a monoterapia. Para outras patologias, o tratamento de referência pode ser inclusive outra associação.

O guia da EMA, intitulado *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (2009)*, possui uma orientação que apoia

esse entendimento. Fornece orientações sobre o desenvolvimento clínico de medicamentos para o tratamento da infecção pelo HIV e possui um tópico destinado à ADF com recomendações gerais alinhadas ao guia geral de ADF da EMA (91).

Como uma recomendação para aprovação de medicamentos para HIV (não especificamente para associações), o guia cita que para aprovação da indicação para pacientes virgens de tratamento (primeira linha) são necessários estudos clínicos que demonstrem uma relação de benefício/risco não inferior em relação ao tratamento de referência.

Os guias para associação analisados, tanto o da OMS quanto da EMA, também recomendam estudos para avaliar a associação em relação ao tratamento de referência. Não citam especificamente essa exigência para aprovação de uma indicação como primeira linha, mas, como uma recomendação geral.

A recomendação da OMS cita que esses estudos podem fazer parte da avaliação de benefício/risco da associação. Descreve que essa avaliação pode ser, pelo menos em parte, baseada na demonstração da não inferioridade da associação em relação a outro medicamento que tenha o melhor perfil benefício/risco para a mesma indicação (um tratamento de referência).

O guia da EMA indica que estudos clínicos comparativos podem ser necessários para colocar em perspectiva os avanços obtidos com a nova associação em relação a um tratamento já estabelecido. A EMA não sugere nenhum delineamento para esses estudos e também não aponta para a necessidade de demonstração de não inferioridade.

Estudos comparativos com o tratamento de referência são também sugeridos no guia *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension*, da EMA, para associações com indicação de segunda linha de tratamento. Indica que a comparação da associação com outro tratamento pode fornecer dados para a avaliação de benefício/risco. Nesse caso é sugerida a comparação com outra associação (90).

Segundo o guia da ICH, *Choice of control group related issues in clinical trials*, estudos comparativos de eficácia e segurança representam estudos clínicos especificamente delineados com o objetivo de comparar dois tratamentos, não de demonstrar a eficácia do tratamento em teste por si só. Dependendo da área terapêutica esses estudos podem fornecer informações para avaliação do benefício/risco de um novo tratamento frente a um tratamento já estabelecido. Esses

estudos não precisam demonstrar necessariamente a superioridade do tratamento com relação à eficácia, mas apenas comprovar uma relação de não inferioridade. A depender da situação, nem mesmo a não inferioridade em relação à eficácia precisa ser demonstrada (92). Apenas a título de exemplo, um tratamento menos efetivo pode ter vantagens em relação à segurança, e essa informação é útil também para comparação entre tratamentos.

Como descrito no guia da ICH, esses estudos podem ter importante papel na avaliação do novo tratamento frente a um tratamento já estabelecido. Nos casos de indicação para primeira linha de tratamento esses estudos seriam mandatórios de acordo com os dois guias específicos citados, o *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension* e o *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*. Entretanto fazer uma generalização para todas as classes terapêuticas não seria adequado. Essa questão precisaria ser mais bem endereçada em guias específicos para cada classe terapêutica.

Estudos comparativos como tratamento de referência não são citados nem no guia da Anvisa e nem na RDC 136/2003. Considerando que em um guia geral como o da Anvisa as orientações devem contemplar diferentes classes terapêuticas, que tanto o guia da OMS quanto da EMA sobre ADF colocam esses estudos como uma recomendação, uma opção para que se pudesse contemplar essa exigência com relação aos estudos comparativos, seria a inclusão de uma orientação geral indicando que estudos comparativos com o tratamento de referência podem ser necessários. No entanto, poderia ser excluída a recomendação sobre delineamento de não inferioridade, uma vez que dependendo da associação isso pode ou não ser aplicável. Por exemplo, no caso do guia de anti-hipertensivos da EMA, a associação precisa ser superior em relação ao parâmetro “tempo para controle de pressão arterial”.

Essa orientação, em conjunto com a orientação da EMA sobre a necessidade de indicações de primeira linha estar de acordo com o que é estabelecido para a classe terapêutica, contemplaria todas as situações em que estudos comparativos com o tratamento de referência citados nos guias consultados são solicitados.

Acrescenta-se, ainda, a necessidade de se manter a recomendação já existente no guia da Anvisa de que os delineamentos e desfechos para os estudos

devem ser sempre justificados e irão variar de acordo com o racional terapêutico da associação e com as indicações pretendidas.

Outro aspecto apontado como diferença entre o guia da Anvisa e os internacionais está relacionado ao fato de que tanto o guia de ADF da OMS quanto o da EMA recomendam a inclusão de um grupo placebo nos estudos clínicos sempre que possível. O uso do placebo é uma questão controversa que esbarra em discussões éticas e que não são o escopo desse trabalho. Transcendem os estudos clínicos para registro de novas associações, pois, dizem respeito aos estudos clínicos de uma maneira geral (86).

No Brasil, a Resolução do CNS N° 404 de 01 de agosto de 2008 (CNS404/2008) determina que:

...Utilização de placebo: Os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método devem ser testados comparando-os com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isto não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos onde não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento...

Sendo assim, no Brasil, estudos clínicos utilizando placebo estão restritos à investigação de doenças para as quais ainda não exista nenhum tratamento. Considerando o desenvolvimento de novas associações, principalmente a partir de moléculas já registradas, esse é um cenário que dificilmente ocorrerá.

Com base nos principais requerimentos dos guias internacionais, do guia brasileiro e nas considerações deste estudo foi elaborado um texto orientativo sobre os estudos clínicos de eficácia e segurança para novas associações (item 6.7).

6.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante o estudo realizado, pôde-se perceber uma considerável concordância entre os guias das agências e instituições internacionais consultados, tanto entre eles como em relação ao guia da Anvisa, mostrando haver uma harmonização entre os documentos. A análise do guia da Anvisa demonstrou que esse documento contempla as principais recomendações sobre os estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento de uma nova associação

quando comparado aos outros guias analisados. A concordância identificada entre os documentos internacionais e entre esses e o da Anvisa pode ser explicada por já haver uma avançada harmonização na área de regulamentação sanitária de medicamentos e por eles terem sido utilizados como referência pela Anvisa. O fato do guia da Anvisa utilizar os principais documentos internacionais para elaboração do seu guia, demonstra a preocupação da instituição em alinhar suas exigências às internacionais buscando uma harmonização.

Para identificação dos guias que seriam utilizados na pesquisa realizou-se extensa busca aos sites das Agências e Instituições visando identificar a maior quantidade de documentos que tivessem informações relevantes sobre P&D e registro de novas associações e que pudessem contribuir para o estudo. Os guias específicos identificados eram documentos já mencionados como referência nos guias da Anvisa, tanto no de ADF quanto no de estudos não clínicos, não tendo sido identificados outros guias específicos além desses. Os outros guias utilizados no estudo, classificados como gerais, não faziam parte da documentação de referência do guia da Anvisa e contribuíram para a complementação do estudo.

Em conjunto, as informações dos documentos avaliados esclarecem os requisitos para o registro de uma nova associação, mas, além disso, servem de importante instrumento para orientar como deve ser delineado o plano de desenvolvimento não clínico e clínico para associações onde esses estudos forem ser necessários.

Os estudos de segurança contemplados neste estudo visam avaliar do ponto de vista toxicológico as características da associação. Outros estudos não clínicos, como estudos microbiológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos podem fazer parte do desenvolvimento de uma nova associação identificando efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos da associação em relação aos ativos individuais (67).

As principais diferenças encontradas em relação aos estudos não clínicos de segurança, foram aquelas relacionadas ao delineamento sugerido para os estudos de toxicidade (braços comparadores), obrigatoriedade dos estudos de desenvolvimento embrio-fetal e o fato dos guias da FDA e da Anvisa não solicitarem estudos farmacológicos para associações de ativos já registrados. As informações relativas a esses estudos estão contempladas no *Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos*, que

nesse trabalho foi analisado como parte complementar do *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa*, principal objeto do estudo.

Essas diferenças já haviam sido objeto de harmonização entre a FDA e a EMA por meio da revisão do guia da ICH sobre estudos não clínicos. Neste trabalho identificou-se como possibilidade de melhoria para o guia da Anvisa a harmonização com o documento da ICH, uma vez que o guia da Anvisa adota as recomendações semelhantes às da FDA.

Com relação aos estudos clínicos, foram identificadas a ausência de recomendações com relação às interações farmacodinâmicas que não são claramente abordadas no guia da Anvisa e possibilidades de complementação de informações com relação aos estudos farmacocinéticos, estudos de dose resposta e estudos terapêuticos.

Com relação à abrangência, o guia da Anvisa é mais restrito que os guias internacionais e, também, é mais restrito quando comparado à norma de registro (RDC 136/2003), sendo aplicável somente à ADF de uso oral.

As ADF possuem benefícios relacionados à utilização da terapia combinada, bem como a vantagem da redução do número de medicamentos que seriam utilizados pelos pacientes. Isso simplifica o tratamento, o que está diretamente relacionado ao aumento da adesão. A essa vantagem principal podem ser adicionadas outras, como aquelas relacionadas a custos, facilidade de distribuição, entre outras relativas a aspectos mercadológicos (19). Os *kits* podem ter as vantagens mercadológicas de uma associação, mas não possuem a vantagem da redução do número de medicamentos que seriam utilizados pelos pacientes, como as ADF. Portanto, seu impacto na adesão ao tratamento pode ser questionado.

Esse enfoque dirigido ao desenvolvimento e registros de ADF é adotado também nos dois guias da EMA, tanto o clínico quanto o não clínico. A agência européia adota esse posicionamento também em outros guias citando que o registro de *kit* seria aceito apenas em casos excepcionais, onde haja claro benefício para saúde pública ou se demonstre aumento da adesão ao tratamento e a relevância clínica desse aumento tenha sido adequadamente investigada e comprovada para a população alvo (60, 93).

Ainda assim, no guia clínico de ADF da EMA é mencionado que os mesmos princípios para o desenvolvimento de uma ADF podem ser aplicados ao desenvolvimento de *kits*. Os demais guias internacionais específicos abrangem em

seu escopo recomendações tanto para ADF quanto para *kit*. O guia da OMS possui, inclusive, um anexo destinado a recomendações sobre o registro desse tipo de associação e cita, também, que os registros de *kits* estão submetidos aos mesmos requerimentos com relação à eficácia e segurança de uma ADF. As exigências de eficácia e segurança da RDC 136/2003, com exceção da biodisponibilidade relativa que é exigida somente para a ADF, são as mesmas para os dois tipos de associação, o que reforça esse entendimento.

O fato dos princípios ativos estarem em uma mesma formulação ou em formulações separadas tem impacto principalmente em alguns requerimentos farmacotécnicos. Como ocorre, por exemplo, quando os princípios ativos estão em uma mesma formulação: torna-se necessário avaliar a compatibilidade química e físico-química entre eles, a degradação de um ativo na presença do outro, entre outros aspectos (62-63). As exigências sobre a racionalidade da associação, conhecimento sobre interações entre outros princípios relacionados à eficácia e segurança devem ser as mesmas de uma ADF, uma vez que os princípios ativos serão administrados concomitantemente ou sequencialmente.

Sendo assim, considerando a semelhança entre as recomendações do guia da Anvisa e dos guias internacionais pode-se concluir que os requerimentos do guia da Anvisa também podem ser aplicáveis para o desenvolvimento de um *kit*. Entretanto, seria necessário estabelecer em que casos esse tipo de registro seria aceito pela Agência, uma vez que atualmente não existe nenhuma restrição na RDC 136/2003. Porém, o direcionamento dos dois guias da Anvisa para ADF, tanto do analisado no estudo, quanto do *Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial*, pode ser entendido como uma sinalização de que essas associações também são consideradas pela Agência como mais importantes do ponto de vista terapêutico.

A outra restrição que o guia de ADF da Anvisa possui se relaciona à via de administração. Os guias internacionais não incluem em seu texto restrições com relação a este aspecto. As normas de registro brasileiras fazem distinção entre as vias de administração somente com relação à quantidade de ativos na formulação. Os conceitos sobre racionalidade e algumas recomendações sobre avaliação de risco/benefício presentes no guia, podem se aplicar ao desenvolvimento de associações para outras vias de administração. Outros requerimentos relacionados aos estudos clínicos solicitados, como os estudos de biodisponibilidade

relativa/bioequivalência, se aplicam de maneira limitada aos medicamentos de uso oftálmico e dermatológico de ação local, por exemplo (94).

A bioequivalência entre medicamentos é avaliada pela comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade, ou seja, à quantidade absorvida e à velocidade do processo de absorção tendo um deles como referência (76). Para medicamentos tópicos não destinados a efeitos sistêmicos, por exemplo, esses estudos não seriam aplicáveis (94). Então, para que se pudesse utilizar dados de literatura para registro de novas associações tópicas seria preciso definir o tipo de evidência necessária para que esses dados pudessem ser extrapolados para o produto que seria registrado. Na RDC 136/2003 existe previsão apenas de substituição dos estudos clínicos pela prova de biodisponibilidade relativa, portanto, não há como dizer que o guia se aplicaria em sua totalidade a outras vias de administração.

A limitação com relação ao número de ativos na associação para formas farmacêuticas de uso oral ou injetável é uma restrição identificada somente nos documentos na Anvisa. O guia reproduz essa limitação expressa na norma de registro e não há maiores esclarecimentos sobre o tema. Pode-se considerar que os mesmos princípios sobre o desenvolvimento e registro de novas associações podem ser aplicáveis para associações com um maior número de ativos. Mas, devido à necessidade de se comprovar a contribuição de cada ativo na associação, as interações entre eles e a racionalidade da associação dos ativos, entre outros aspectos, quanto maior for o número de ativos em uma associação, mais complexo será seu desenvolvimento.

A justificativa da racionalidade para o desenvolvimento de uma associação, inclusive, é tema recorrente nos guias e artigos avaliados e que merece ser discutido. O desenvolvimento de uma nova associação deve ser pautado em preceitos farmacológicos baseados no uso racional de medicamentos e na terapêutica para tratamento ou prevenção da doença alvo. A combinação de fármacos com diferentes mecanismos deve resultar no aumento dos efeitos terapêuticos desejáveis, sem aumento dos eventos adversos. Além disso, seus parâmetros farmacocinéticos devem ser compatíveis para que se harmonizem a via de administração, o intervalo entre doses e as recomendações de administração (18-19).

Tanto a norma de registro brasileira quanto o guia da Anvisa usam a denominação “justificativa da racionalidade” para endereçar essas questões. O guia da Anvisa descreve que a “justificativa da racionalidade” pode se entendida como o racional de desenvolvimento da associação e deve incluir questões farmacocinéticas, farmacodinâmicas e clínicas. Leva em consideração, ainda, informações que serão obtidas por meio da avaliação de resultados de estudos clínicos, como a avaliação das vantagens e desvantagens considerando a eficácia da associação e o seu perfil de eventos adversos.

Com base nos documentos consultados durante o estudo, pode-se concluir que parte dessa avaliação deve, inclusive, preceder a etapa de delineamento dos estudos de desenvolvimento. Deve ser feita ainda na fase de planejamento da associação, avaliando as características de cada ativo, qual a indicação que se pretende pleitear, se há uma população que será beneficiada com a associação, entre outros aspectos.

Mesmo que nessa fase ainda se esteja trabalhando no campo das hipóteses – que serão confirmadas por meio dos resultados dos estudos clínicos – é possível identificar propostas de combinação de fármacos com características que não sejam consideradas “racionais” ou pontos importantes que precisariam ser mais bem investigados nos estudos clínicos. Por exemplo, se a proposta envolve duas monodrogas já aprovadas, uma delas com recomendação de administração em jejum e outra com alimento, a proposta pode ser considerada inviável a menos que o solicitante conduza estudos e forneça informações suficientes para comprovar que uma mudança nas condições de administração dos ativos não terá impacto em sua eficácia, nem na segurança do seu uso.

Para que seja construído esse conjunto de informações que irão embasar o registro de uma associação racional com perfil de eficácia e segurança bem estabelecido, todos os guias específicos sobre associações dirigem suas recomendações considerando o seu grau de inovação. Ou seja, com base nas informações de eficácia e segurança que já estão disponíveis sobre os ativos individualmente e sobre o seu uso em associação.

Em resumo, pode-se concluir que associações que possuem moléculas novas devem seguir as mesmas etapas de desenvolvimento que um novo fármaco. Por vezes, mais estudos precisarão ser conduzidos uma vez que será necessária toda

caracterização de uma ou mais moléculas, da associação entre elas, e não somente de uma como no desenvolvimento de uma nova molécula isoladamente.

Já para o desenvolvimento de associações de fármacos já registrados, os estudos necessários irão depender do conhecimento prévio que se possui para cada molécula e do seu uso concomitante em humanos. A partir disso, é possível ter uma associação para a qual seja necessária a condução desde estudos não clínicos ou uma para a qual já exista evidência suficiente na literatura sobre o uso concomitante das monodrogas e não seja necessário o desenvolvimento de novos estudos para avaliação de eficácia e segurança, mas, apenas estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Com base nesses diferentes cenários, e considerando a regulamentação sanitária brasileira, algumas considerações sobre a anuência em pesquisa clínica e registro podem ser feitas.

Segundo o arcabouço regulatório sanitário brasileiro sobre o tema, para o registro de novas associações, o conjunto de dados para subsidiar a eficácia e segurança do medicamento juntamente às outras documentações exigidas pela RDC 136/2003 e RDC210/2004, devem ser apresentadas no momento do registro. Para produtos que são desenvolvidos no Brasil, deve-se observar as exigências das normas de pesquisa clínica e a necessidade de anuência prévia para os estudos pela Anvisa.

A RDC 39/2009 exige dentre os documentos para anuência em pesquisa clínica, que sejam apresentados para pesquisas nas fases I, II ou III informações sobre o produto investigacional caracterizando sua adequação ao estágio de desenvolvimento segundo as Boas Práticas de Fabricação e fornecendo embasamento científico por meio de resultados obtidos em fase anteriores, dando ênfase à segurança, toxicidade, eventos adversos e eficácia/efetividade do produto. Esses documentos compõem a Brochura do Investigador.

Assim, deve-se observar que algumas questões endereçadas nos guias devem ser cumpridas previamente para a anuência dos estudos clínicos que venham a ser conduzidos no Brasil. Por exemplo, para aprovação de um estudo clínico, as informações sobre segurança do uso em humanos devem ser fornecidas. Nos casos em que esses estudos são necessários os seus resultados serão indispensáveis para subsidiar essa anuência. O mesmo se aplica para as outras fases de desenvolvimento. Em uma proposta de anuência para um estudo de fase

III, por exemplo, questões sobre interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e sobre escolha das doses e do regime de tratamento precisam ter sido devidamente investigadas para subsidiar o delineamento proposto por meio de estudos conduzidos pelo solicitante ou com base em evidências científicas já disponíveis na literatura.

A avaliação da Anvisa durante o processo de desenvolvimento da associação se configura uma importante ferramenta para que os estudos sejam devidamente delineados de modo a cumprir com as exigências das normas de registro para comprovação de eficácia e segurança (35). Além disso, ao avaliar dados de estudos de fases anteriores, a Anvisa colabora com a proteção do sujeito de pesquisa uma vez que o avanço para fases posteriores de desenvolvimento será autorizada apenas mediante resultados satisfatórios das fases anteriores que são apresentados na Brochura do Investigador.

6.6 ELABORAÇÃO DO TEXTO ORIENTATIVO SOBRE ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS

Com base no estudo realizado nos guias internacionais e nos guias da Anvisa para associações foi elaborado um texto contendo orientações sobre estudos não clínicos e clínicos para o desenvolvimento e registro de novas ADF de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos de uso oral (item 6.7). O texto possui recomendações que já constavam nos guias da Anvisa, bem como melhorias e sugestões de harmonização identificadas ao longo do estudo. As orientações foram construídas levando-se em consideração as situações de registro previstas no guia da Anvisa de ADF (Anvisa1, Anvisa2 e Anvisa3).

Com base no que já foi discutido anteriormente, manteve-se a restrição a medicamentos de uso oral para os quais se aplicam as provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência como prova complementar de eficácia e segurança. Optou-se também por focar nas ADF como nos guias analisados, devido à reconhecida vantagem do uso dessas em relação ao uso de *kits*. Entretanto cabe ressaltar que os mesmos princípios podem ser aplicáveis ao desenvolvimento de *kits*.

Considerando que as recomendações com relação às exigências necessárias para comprovação de eficácia e segurança no momento do registro devem ser consideradas no delineamento da etapa clínica, foram incorporados ao texto orientações com relação ao momento de apresentação de dados de literatura ou dos resultados de estudos anteriormente desenvolvidos em relação aos medicamentos que terão ou não estudos clínicos sendo conduzidos no Brasil devido à necessidade de anuência desses estudos pela Anvisa.

Como as exigências com relação à justificativa de racionalidade da associação e apresentação de dados de literatura não fizeram parte do escopo do trabalho, o texto não contempla essas recomendações, contempla apenas orientações com relação aos estudos não clínicos e clínicos para ADF de uso oral.

6.6.1 Considerações Sobre os Estudos Não Clínicos

Considerando a delimitação do estudo com relação aos estudos não clínicos, o texto proposto neste trabalho contemplou as orientações relativas aos estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de novas associações a partir de princípios ativos já registrados. As orientações com relação aos estudos não clínicos de segurança para associações contendo uma ou mais molécula novas foram remetidas às mesmas exigências necessárias para o registro de um medicamento novo como já é adotado hoje no guia da Anvisa.

Foi elaborado um texto introdutório com recomendações gerais sobre os estudos não clínicos incluindo a exigência de estudos no caso de preocupações de segurança com relação à formulação (excipientes e impurezas).

A recomendação da EMA com relação à necessidade de estudos não clínicos, mesmo para associações que se enquadram na situação Anvisa1, foi considerada, mas não foram citados os tipos de estudos necessários, foi colocada uma recomendação geral que todas as recomendações do texto partem do pressuposto que os ativos individualmente não possuem lacunas com relação aos dados de segurança. Com isso, a orientação de que os estudos clínicos para associações que se enquadram na situação Anvisa1 geralmente não são necessários pode ser mantida sem maiores esclarecimentos.

As orientações da FDA com relação aos critérios que devem ser considerados para avaliação de segurança da associação e endereçam à tomada de decisão sobre a necessidade de estudos não clínicos foi adotada no texto proposto por ser a mais completa de todos os guias analisados.

Para associações que não se enquadram na situação Anvisa¹, a partir de moléculas já registradas, foram adotadas as recomendações do guia da ICH, que como discutido no estudo representam as orientações harmonizadas entre a FDA e a EMA e traz recomendações sobre o momento da condução dos estudos de toxicidade com base nas características da associação que não estavam previstas em nenhum dos outros guias analisados, incluindo os da Anvisa.

Como o guia do ICH possui somente alguns exemplos de motivos de preocupação quanto segurança para avaliação da necessidade de estudos de toxicidade e nenhum exemplo para os demais estudos, as recomendações existentes nos guias de estudos não clínicos da Anvisa, FDA e EMA foram utilizados de maneira a complementar as orientações adotadas do ICH.

As orientações do texto foram divididas em orientações gerais e por tipo de estudo, adotando o modelo do guia da EMA que permite melhor organização das informações.

6.6.2 Considerações Sobre os Estudos Clínicos

As recomendações sobre os estudos clínicos para o desenvolvimento e registro de novas associações foram distribuídas no texto proposto de acordo com os itens discutidos no estudo, seguindo a divisão adotada pelo guia da EMA que foi considerada a mais clara. Foi elaborado um texto introdutório contendo recomendações gerais sobre cada situação de registro.

Com base na discussão inicial sobre os estudos contemplados nos guias foi incluída no texto a recomendação da EMA para associações que se enquadram na situação Anvisa² para as quais não haja experiência clínica, de que todos os estudos referentes ao desenvolvimento de um Registro de Medicamento Novo podem ser necessários, sempre levando em consideração o que já existe de informação para cada ativo. Considerando que os estudos abordados nos guias não

contemplam todos os estudos, como por exemplo, os primeiros estudos de tolerância em humanos, essa recomendação é especialmente importante para o início do desenvolvimento da associação onde a partir dos resultados dos estudos não clínicos serão delineados os primeiros estudos clínicos em humanos.

6.6.2.1 Farmacodinâmica e Farmacocinética

No texto proposto, as principais orientações dos guias analisados sobre estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos foram agrupadas em um único capítulo. Foram mantidas as recomendações já existentes no guia da Anvisa sobre avaliação das interações farmacocinéticas, que estão alinhadas com as dos guias internacionais, e a essas foram incorporadas as recomendações sobre as interações farmacodinâmicas a outras informações complementares sobre interações farmacocinéticas previstas nos outros guias.

Foi elaborado um texto introdutório sobre avaliação das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com as orientações de acordo com a situação em que a associação se enquadra.

Considerando que os estudos analisados não contemplam todos os estudos necessários para caracterização de uma molécula nova, foram adotadas as recomendações dos três guias de que são necessários todos os estudos de acordo com o registro de um medicamento novo para situação Anvisa³.

As recomendações dos guias da EMA e da OMS sobre a necessidade de estudos farmacodinâmicos com várias combinações de dose de cada ativo foram incorporadas devido à importância desses estudos para a definição das combinações de dose que serão escolhidas para os estudos terapêuticos. Como nos guias esses estudos estão descritos como possivelmente necessários e não como obrigatórios, foi colocado no texto que esses estudos são necessários a menos que haja justificativa para não conduzi-los.

Na proposta de texto elaborada neste trabalho as recomendações sobre estudos para avaliação de perfil farmacocinético e para comprovação de bioequivalência foram tratados de maneira separada, de modo que obedecessem a

ordem em que esses estudos normalmente são conduzidos no desenvolvimento de uma associação.

No capítulo dedicado aos estudos de bioequivalência as recomendações já existentes no guia da Anvisa, e que estão alinhadas com os guias internacionais foram mantidas. As orientações foram separadas de acordo com a situação que se enquadravam para que o texto ficasse mais claro, principalmente com relação à escolha dos medicamentos comparadores que irão variar dependendo da situação em que a associação se enquadra: medicamentos de referência já registrados e medicamentos utilizados nos estudos clínicos.

Também foi proposta a inclusão de texto descrevendo a necessidade de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência durante o desenvolvimento do produto quando há alterações importantes da formulação utilizada nos estudos clínicos em relação à formulação que será comercializada. Apesar deste ponto não ser crítico, pois essa é uma recomendação para o desenvolvimento de qualquer medicamento, a RDC 136/2003 não possui nenhuma menção a essa necessidade. Como na proposta de texto ora construída haverá um capítulo exclusivo para a aplicabilidade dos estudos de biodisponibilidade/bioequivalência no desenvolvimento de associação, considerou-se importante que essa recomendação seja acrescentada como um alerta sobre a aplicação desses estudos nesse caso.

6.6.2.2 Dose e Posologia

No texto proposto as informações referentes à necessidade de justificar as doses e o regime de tratamento, assim como as evidências científicas necessárias para isso, foram agrupadas em um único item denominado “Dose e Posologia”. Preferiu-se utilizar o termo “Posologia” e não “Regime Terapêutico”, como no guia da EMA, pois, atualmente o guia da Anvisa já utiliza essa terminologia que condiz com a Resolução RDC n.º 47 de 08 de setembro de 2009, que estabelece regras para elaboração de bulas:

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;- a

dose inicial e de manutenção, quando aplicável;- duração de tratamento; - vias de administração;- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas; - orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro; e- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Foram adotadas as recomendações gerais dos guias sobre a necessidade de justificar as doses e a posologia propostas para a associação e da necessidade de se avaliar o perfil de benefício/risco de cada uma das doses escolhidas. As recomendações contidas no guia da Anvisa sobre associações em que as monodrogas já registradas possuam esquema de escalonamento de dose ou diferentes esquemas posológicos foram mantidas no texto por serem dois exemplos críticos para uma ADF, com medicamentos sendo administrados concomitantemente.

As recomendações sobre os estudos necessários foram feitas para cada situação de registro, esclarecendo que para a situação Anvisa2 estudos de literatura também podem colaborar diminuindo o número de estudos necessários. Foram incluídas também as orientações sobre justificativa das doses no registro e na anuência em pesquisa clínica.

O exemplo de estudo fatorial sugerido pela EMA, e que também está descrito no guia no ICH como aplicável ao estudos de doses para terapias combinadas, foi incluído no texto como sugestão de desenho. Entretanto, não foram fornecidos detalhes sobre os estudos de dose-resposta uma vez que não foi objetivo deste trabalho fazer uma revisão sobre os tipos de estudo.

6.6.2.3 Eficácia e Segurança – Requisitos gerais

Os aspectos discutidos no item de eficácia e *Eficácia e Segurança – Requisitos Gerais* foram contemplados no texto proposto sob o título de *Estudos clínicos terapêuticos*, pelo fato de que as informações contidas nesse item são relativas a ensaios clínicos de fase II e III.

Considerando que o guia da Anvisa já possuía as principais recomendações com relação aos estudos clínicos de eficácia e segurança, no texto proposto neste

trabalho foram mantidas as sugestões já existentes no guia da Anvisa e incluídas orientações identificadas nos outros documentos que pudessem complementar as recomendações existentes.

Considerando que a demonstração da superioridade da associação em relação às monodrogas é condição essencial, foi incluída uma recomendação mais enfática de que apenas os estudos de superioridade possuem confiança estatística necessária para essa demonstração. Qualquer evidência alternativa para demonstrar a superioridade da associação deve ser justificada com confiabilidade estatística adequada, como consta no guia da OMS.

As recomendações dos guias internacionais, de que o delineamento dos estudos deve considerar a proposta de indicação para associação com primeira ou segunda linha foram colocadas como recomendação geral e foram adicionadas às recomendações da EMA de que a proposta de indicação da associação como primeira linha deve estar em consonância com as diretrizes terapêuticas para a classe.

Conforme discutido no texto, foram incluídas as recomendações sobre delineamento de estudos para indicações de segunda linha da EMA e sobre a necessidade de estudos comparativos com o tratamento de referência.

6.7 TEXTO ORIENTATIVO

ORIENTAÇÕES SOBRE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS NECESSÁRIOS PARA O DESENVOLVIMENTO E REGISTRO DE ADF DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS DE USO ORAL.

1. INTRODUÇÃO

O uso de terapias combinadas é uma importante modalidade de tratamento em várias doenças como diabetes, hipertensão, doenças infecciosas, entre outras que poderiam ser mencionadas, visando à ação terapêutica em múltiplos alvos farmacológicos com objetivo de aumentar a resposta ao tratamento, minimizar o desenvolvimento de resistência

bacteriana ou por vezes, melhorar a segurança do tratamento pela diminuição dos eventos adversos.

O registro de novas associações medicamentosas representa um tipo de inovação incremental que amplia o arcabouço terapêutico para várias patologias. O seu desenvolvimento deve estar pautado em preceitos farmacológicos baseados no uso racional de medicamentos e na terapêutica para tratamento ou prevenção da doença alvo.

As interações entre fármacos consistem em efeitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e clínicos para administração associada diferentes daquelas conhecidas para cada fármaco utilizado individualmente. Essas interações podem ser benéficas e resultarem no aumento da resposta farmacológica a um dos fármacos, mas também podem resultar em aumento dos efeitos tóxicos.

Para associações medicamentosas essas interações se ocorrerem, devem ser em favor do benefício do tratamento, ou seja, o objetivo é que a associação de um ou mais fármacos tenha efeito terapêutico aditivo ou sinérgico, ou que tenha o mesmo benefício com uma redução dos riscos ao paciente quando comparado aos tratamentos individuais. Os estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento de uma associação terão como alguns de seus objetivos avaliar esses efeitos, demonstrar vantagem terapêutica da associação frente aos componentes individuais e avaliar o perfil benefício/risco da associação frente a outros tratamentos de referência para a indicação proposta.

Os estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento de uma nova associação irão depender do grau de inovação que esta associação possui. Todas as fases de desenvolvimento de um novo medicamento podem ser aplicáveis ao desenvolvimento de uma nova associação. A necessidade e extensão de estudos necessários devem ser avaliadas para cada associação de acordo com o que já há de evidência científica disponível para os princípios ativos individualmente e para o seu uso associado.

Neste texto foram agrupadas as principais recomendações sobre estudos não clínicos e clínicos baseadas em documentos de agências reguladoras (Anvisa, FDA, EMA e HC) e de instituições de interesse na área (ICH e OMS), que possam colaborar no correto planejamento para o desenvolvimento de uma associação e que posteriormente serão a base para comprovação de eficácia e segurança no momento do registro. Entretanto, o complexo número de cenários possíveis para uma nova associação exige que cada produto que se planeje desenvolver e registrar seja analisado individualmente. Dependendo das características da associação (princípios ativos, classe terapêutica, população alvo, entre outras) pode haver necessidades específicas não contempladas nessas orientações que precisem ser consideradas.

Foram consideradas três situações em que uma associação pode se enquadrar de acordo com seu grau de inovação:

- Situação 01: a ADF possui os mesmos princípios ativos, nas mesmas concentrações e posologia que um regime de tratamento com uso concomitante das monodrogas que possuem seu perfil de segurança e eficácia estabelecido por meio de evidência científica disponível na literatura.
- Situação 02: as monodrogas registradas possuem perfil de eficácia e segurança bem estabelecido, mas a associação ainda não foi estudada nas doses e para as indicações terapêuticas que se pretende pleitear, ou seu perfil de eficácia e segurança não está estabelecido por meio de evidência científica disponível na literatura.
- Situação 03: a ADF proposta possui um ou mais princípios ativos novos no país.

2. ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA

Durante o desenvolvimento de uma associação, os estudos não clínicos possuem o objetivo de caracterizar o efeito do uso combinado dos ativos do ponto de vista farmacológico, farmacocinético e toxicológico, identificando efeitos aditivos, sinérgicos ou antagonísticos da associação.

A necessidade e a extensão de estudos não clínicos com a associação devem ser definidas com base nas características individuais dos princípios ativos, no potencial de interações entre esses ativos, nos estudos não clínicos e clínicos já existentes tanto para associação quanto para as monodrogas e no objetivo terapêutico dessa associação. Uma avaliação desse conjunto de fatores é necessária para o delineamento do desenvolvimento não clínico do produto ou para se concluir que a realização de estudos não clínicos com a associação não é necessária.

Independente da avaliação com base nesses pontos, a realização de estudos não clínicos de segurança é necessária quando a formulação possuir um ou mais excipientes cuja segurança não esteja bem estabelecida ou quando o perfil de impurezas da associação é significativamente diferente dos produtos contendo as monodrogas.

2.1 NOVAS ASSOCIAÇÕES CONTENDO MONODROGAS JÁ REGISTRADAS

2.1.1 Considerações gerais

As considerações que serão feitas neste item partem do pressuposto que cada princípio ativo separadamente já possui sua eficácia e segurança bem estabelecida. Se houverem preocupações específicas com relação à segurança das monodrogas ou lacunas com relação aos estudos não clínicos das mesmas, estudos além dos que aqui foram descritos poderão ser necessários.

É necessário que se faça uma avaliação dos medicamentos que estão registrados frente à associação em desenvolvimento, verificando se os dados clínicos e não clínicos já disponíveis são suficientes para subsidiar a indicação, dose terapêutica, posologia, duração do tratamento e população alvo, propostos para a associação. Por exemplo, medicamentos registrados para uso agudo podem não ter estudos não clínicos para subsidiar uma indicação de uso crônico. Quando os dados existentes para as monodrogas não forem condizentes com as características da associação proposta, poderá ser necessário nesses casos a realização de estudos não clínicos além dos que aqui foram descritos.

Para associações constituídas de princípios ativos já registrados para os quais já haja evidências suficientes para comprovação da eficácia e segurança da associação (ver seção 2), Situação 1, estudos de segurança com a combinação em animais geralmente não são necessários.

Para as demais associações as considerações sobre os estudos não clínicos serão discutidas nos itens seguintes.

2.1.2 Considerações gerais sobre a avaliação da segurança da associação

Se os dados existentes para cada monodroga separadamente forem condizentes com a indicação, dose terapêutica, posologia, duração do tratamento e população alvo pleiteados para associação, sugere-se que alguns fatores relevantes para a avaliação da segurança sejam considerados para identificar se são necessários estudos não clínicos adicionais para a associação e quais estudos não clínicos precisarão ser conduzidos.

A avaliação com base nesses itens permite identificar possíveis preocupações clínicas com relação à segurança da associação que suscitem a necessidade de estudos não clínicos adicionais.

a) Informações disponíveis sobre o uso da associação em humanos. Estes dados podem ser suficientes para a avaliação da segurança da associação ou apontar pontos que podem ser motivo de preocupação clínica e precisem ser mais bem estudados.

- b) Possibilidade de interações farmacodinâmicas. As monodrogas podem ter afinidade pelos mesmos receptores biológicos ou produzirem efeitos fisiológicos semelhantes, relacionados ou não ao seu mecanismo de ação.
- c) Possibilidade de interações farmacocinéticas. Uma monodroga pode alterar a absorção ou excreção da outra, mudar sua distribuição em um ou mais tecidos, ou mudar a sua taxa de metabolização. As monodrogas podem competir entre si pela ligação às proteínas plasmáticas, aumentando assim a fração livre no plasma de uma delas e sua distribuição para os tecidos.
- d) Possibilidade de interações toxicológicas. Por exemplo, princípios ativos que possuem toxicidade no mesmo órgão alvo. Nesses casos, a toxicidade da associação no órgão alvo pode ser mais severa e as doses estabelecidas como não tóxicas para as monodrogas podem não se aplicar para o uso combinado.
- f) Margem de segurança para cada monodroga da associação. Se um ou mais princípios ativos possuírem faixa terapêutica estreita, a possibilidade de interações farmacocinéticas possui especial importância na avaliação da segurança da associação, principalmente se o efeito tóxico dos ativos for irreversível ou não puder ser monitorado clinicamente.
- g) Possibilidade das monodrogas competirem, alterarem a atividade ou os níveis plasmáticos de uma mesma enzima ou outras moléculas intracelulares.
- h) Possibilidade de interações químicas. Uma molécula pode quimicamente modificar a outra (através de oxidação, metilação, etc) levando ao surgimento de uma nova entidade molecular.
- i) Possibilidade de um fármaco comprometer a efetividade do outro, principalmente em indicações para doenças graves com risco de morte.

2.1.3 Estudos de Toxicidade Geral

Para associações constituídas de princípios ativos registrados para os quais já haja adequada experiência clínica do uso combinado em humanos, os estudos de toxicidade geralmente não são necessários para subsidiar os estudos clínicos que serão conduzidos com a associação ou o registro do medicamento, desde que não haja nenhuma

preocupação com relação à toxicidade da associação mediante a avaliação de acordo com o item 2.1.2 (por exemplo, toxicidade sob o mesmo órgão alvo) ou outro motivo que represente grave preocupação clínica (por exemplo, um dos componentes da formulação pertencer a uma classe terapêutica que esteja associada a um tipo específico de toxicidade).

A margem de segurança das monodrogas e a capacidade de se monitorar os eventos adversos relacionados à toxicidade em humanos devem ser consideradas na decisão sobre a condução ou não dos estudos. Quando conduzidos para avaliar efeitos toxicológicos específicos os estudos não clínicos devem ser feitos antes do início dos estudos clínicos com a associação.

Para associações de duas ou mais moléculas já registradas para as quais não haja adequada experiência clínica do uso combinado é necessária à realização de estudos não clínicos de toxicidade com a associação. Caso avaliando os dados já disponíveis para as monodrogas não seja detectada nenhuma razão para preocupação do ponto de vista toxicológico, geralmente estes estudos não são necessários para subsidiar a realização de estudos clínicos de menor escala e curta duração (por exemplo, estudos de fase II com até 3 meses de duração). Entretanto, esses estudos são necessários para subsidiar os estudos clínicos de larga escala e longa duração assim como o registro.

Para avaliação da toxicidade da associação, um estudo “ponte” pode ser apropriado desde que tenha duração suficiente para esclarecer a preocupação com relação à toxicidade da associação. Para subsidiar os estudos clínicos com a associação, os estudos de toxicidade devem ter duração equivalente à pretendida para os estudos clínicos, tendo um limite máximo de 90 dias. Para o registro, estudos com 90 dias de duração podem ser considerados para indicação de uso crônico. A necessidade de estudos com maior duração irá depender dos efeitos observados no estudo da combinação de fármacos quando comparados aos induzidos pelas monodrogas. Dependendo do tempo de tratamento que será proposto para a associação, estudos com tempo de duração menor poderão ser suficientes para subsidiar o registro.

Geralmente, os estudos ponte podem ser realizados em apenas uma espécie animal relevante. A escolha do modelo mais relevante deve ser cientificamente justificada com base em aspectos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, de metabolismo, órgãos alvos e sensibilidade toxicológica. Testes adicionais em outras espécies podem ser necessários caso um efeito tóxico não esperado seja identificado.

O desenho dos estudos não clínicos com a associação irá depender das características farmacológicas, toxicológicas e farmacocinéticas das monodrogas individualmente e das indicações pleiteadas, população alvo pretendida e dados clínicos

disponíveis para a associação. Devem ser delineados de maneira que se possa fazer uma comparação dos dados obtidos para a associação com os dados das monodrogas. A inclusão de braços comparadores com altas doses das monodrogas pode ser considerada.

2.1.3.1 Estudos de Genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade para a associação geralmente não são necessários se os componentes individuais da formulação tiverem sido adequadamente testados com relação a esse aspecto.

Quando algum dos princípios ativos da associação possui potencial genotóxico, estudos adicionais para avaliar a possibilidade de potencialização desse efeito podem ser necessários. Uma avaliação caso a caso com base nas informações disponíveis para cada monodroga deve ser feito para avaliar como a possibilidade de aumento dessa genotoxicidade pode influenciar no balanço risco/benefício do uso da associação para a indicação pleiteada.

2.1.4 Estudos de Carcinogenicidade

Os estudos de carcinogenicidade para a associação geralmente não são necessários se os componentes individuais da formulação tiverem sido adequadamente testados com relação a esse aspecto. O potencial de carcinogenicidade da associação pode ser avaliado com base nas informações disponíveis para as monodrogas.

Quando algum dos princípios ativos da associação possui potencial carcinogênico, estudos adicionais para avaliar a possibilidade de potencialização desse efeito podem ser necessários. Uma abordagem pode ser a inclusão nos estudos de toxicidade repetida de desfechos relevantes para a avaliação de carcinogenicidade, para que se possa avaliar qualquer preocupação clínica com relação a esse ponto.

Os estudos de carcinogenicidade são recomendados para associações de indicação para uso crônico quando nos achados não clínicos for observada incidência estatisticamente significativa de lesões pré-neoplásicas em órgãos ou tecidos.

2.1.5 Estudos de Toxicidade Reprodutiva

Os estudos de toxicidade reprodutiva para a associação geralmente não são necessários se os componentes individuais da formulação tiverem sido adequadamente testados com relação a esse aspecto. A decisão pela necessidade ou não de estudos de

toxicidade reprodutiva irá depender das propriedades de cada ativo e do potencial de interação entre eles.

Nos casos em que a população alvo da associação incluir mulheres em idade fértil e os estudos com as monodrogas já tiverem apontado risco embrio-fetal, estudos com a associação não são necessários se o risco para o desenvolvimento humano já tiver sido identificado. Se os estudos de desenvolvimento embrio-fetal das monodrogas não tiverem demonstrado nenhum risco ao desenvolvimento humano para nenhum dos fármacos individuais, os estudos não clínicos com a associação somente precisam ser feitos se houver alguma suspeita com base nas propriedades de cada fármaco de que há um risco do uso da combinação para humanos.

Quando necessário, o estudo pode ser conduzido na espécie mais apropriada, baseando-se no conhecimento prévio que se tem dos fármacos. Caso um risco significativo seja identificado somente em um trimestre da gravidez os estudos devem avaliar os efeitos da associação nos outros trimestres da gravidez também.

2.1.6 Estudos de Segurança Farmacológica

Os estudos de segurança farmacológica para a associação geralmente não são necessários se os componentes individuais da formulação tiverem sido adequadamente testados com relação a esse aspecto.

A necessidade de condução de estudos de segurança farmacológica com a associação irá depender dos tipos de interações que podem ocorrer entre os princípios ativos. Os estudos podem ser necessários quando os princípios ativos que constituirão a associação possuem toxicidade no mesmo órgão alvo ou sistema (por exemplo: cardíaco, respiratório, SNC, etc), quando um ou mais ativos pertencem a classes terapêuticas associadas com algum tipo específico de toxicidade (por exemplo: prolongamento do intervalo QT), quando a indicação inclui população com algum tipo de comprometimento (por exemplo: pacientes com insuficiência renal) ou quando qualquer outra preocupação clínica for identificada.

2.2 Novas associações contendo uma ou mais moléculas novas no país

Nos casos em que um ou mais princípios ativos da associação forem novas moléculas no país, os estudos não clínicos devem seguir os mesmos parâmetros de um registro de Medicamento Novo.

3. ESTUDOS CLÍNICOS

Todo suposto benefício de uma associação deve ser confirmado por meio de estudos clínicos. Os riscos e benefícios não podem ser baseados em considerações somente teóricas ou extrapolados de outros dados. Os estudos clínicos apresentados para obtenção do registro devem subsidiar as concentrações, regime posológico, indicações terapêuticas, população alvo, dentre outros aspectos pretendidos.

Todas as etapas de desenvolvimento de um novo medicamento (fase I, II e III) se aplicam ao desenvolvimento de uma nova associação. A extensão de estudos que precisarão ser conduzidos pelo solicitante do registro irá depender da experiência clínica prévia sobre a associação e da evidência científica já disponível na literatura para subsidiar a condução desses estudos, na fase de desenvolvimento, e posteriormente, o registro do produto.

Para o registro de novas associações que se enquadram na Situação 1, o cumprimento dos requerimentos descritos neste item pode ser feito por meio de dados já disponíveis na literatura, devendo-se sempre observar as orientações relacionadas aos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência descritas no item 4

Os seguintes aspectos devem ser estabelecidos e comprovados por meio desses dados de literatura: indicações terapêuticas propostas (com especificação de uso em primeira ou segunda linha quando for o caso); população alvo; posologia proposta; possíveis interações medicamentosas; dados de segurança e manutenção ou melhora do perfil de benefício/risco da ADF em relação ao uso dos princípios ativos isolados. No caso de melhora da adesão fazer parte do racional para registro da ADF, tal aspecto deve ser fundamentado em dados científicos.

Para associações que se enquadram na Situação 2 a extensão de estudos que precisam ser conduzidos pelo solicitante do registro depende da experiência clínica prévia sobre a associação. Para associações onde já haja alguma experiência clínica, evidências científicas de literatura podem ser utilizadas para reduzir a quantidade de ensaios clínicos que precisariam ser conduzidos com a associação, fornecendo informações sobre a segurança do seu uso, ou subsidiando a escolha das doses, por exemplo. Para associações essencialmente novas, para as quais não haja experiência clínica prévia todos os estudos referentes ao desenvolvimento de um Registro de Medicamento Novo podem ser necessários, sempre levando em consideração o que já existe de informação para cada ativo.

Para associações que se enquadram na Situação 3, também são necessários estudos clínicos completos de acordo com um Registro de Medicamento Novo.

Os dados de eficácia e segurança da associação podem ser obtidos a partir de estudos

conduzidos com a administração concomitante de medicamentos com os princípios ativos isolados ou com a ADF que se pretende registrar. Em cada caso deve-se observar a necessidade de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de acordo com o item 4.

As orientações contidas nesse item se aplicam ao registro de qualquer nova associação, entretanto não esgotam todos os estudos clínicos necessários a um Registro de Medicamento Novo.

3.1 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A possibilidade de interações entre os ativos deve sempre ser considerada e documentação adequada deve ser fornecida para comprovar que essas interações não ocorrem ou quando ocorrem, que estão bem estudadas e definidas. Isso deve ser feito no momento do registro ou nos casos em que forem conduzidos estudos clínicos com a associação, para subsidiar outras fases do desenvolvimento clínico. Qualquer interação deve ser quantificada e seu efeito sobre o perfil de segurança e eficácia da associação deve ser avaliado. Essas interações podem, por vezes, constituir o racional da associação.

Para associações constituídas de princípios ativos já registrados para os quais haja evidências suficientes para comprovação da eficácia e segurança da associação, Situação 1, a condução de novos estudos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos geralmente não é necessária uma vez que as informações que esses estudos podem fornecer já estariam disponíveis na literatura científica para subsidiar o registro.

Nas Situações 02 e 03, as possíveis interações farmacocinéticas entre os princípios ativos ainda não são conhecidas ou não estão bem estabelecidas. Nesses casos estudos devem ser conduzidos para elucidar quaisquer interações entre os princípios ativos e devem anteceder os estudos terapêuticos.

No caso de associações contendo novos fármacos, Situação 3, todos os estudos necessários para o desenvolvimento de um Medicamento Novo são necessários.

3.1.1 Estudos Farmacodinâmicos

Estudos farmacodinâmicos para avaliação de várias combinações de dose para cada ativo da associação podem ser necessários. Informações sobre concentração-resposta de várias combinações de dose podem colaborar na seleção das doses fixas que teriam uma resposta satisfatória nos estudos subsequentes. Esses estudos são especialmente importantes nos casos em que a interação farmacodinâmica

entre os ativos constitui o racional da associação.

3.1.2 Estudos Farmacocinéticos

Deve-se avaliar qual a extensão com que as substâncias afetam umas as outras com relação aos parâmetros farmacocinéticos (interação) baseando-se ou no conhecimento já existente ou em estudos conduzidos para a associação que está sendo desenvolvida.

Nos casos em que for detectado que há interações não intencionais (que não constituem o racional da associação) o solicitante deve demonstrar que as vantagens terapêuticas obtidas com a associação superam as desvantagens relacionadas à ocorrência dessa interação.

Para associações que possuem uma ou mais moléculas novas deve ser feita uma caracterização completa do perfil farmacocinético e enzimático de todas as moléculas novas, incluindo o perfil de interações e o estudo farmacocinético em populações especiais, se o medicamento for indicado para essas populações. Essa caracterização deve ser feita não apenas para as monodrogas, como também para a associação, principalmente se a interação farmacocinética entre os fármacos constituir o racional da associação.

3.1.3 Doses e Posologia

Para o registro de uma nova associação as razões de dose, concentrações, assim como, a posologia estabelecida que será recomendada em bula para a ADF, devem ser sempre justificadas. Deve-se considerar que a posologia envolve não apenas as concentrações da forma farmacêutica, mas frequência e o intervalo de administração, duração de tratamento, recomendações para populações especiais, orientações sobre escalonamento e ajuste de doses, entre outros aspectos.

As doses de cada substância que compõe a ADF devem ser aquelas que se mostram efetivas e seguras para parte significativa da população alvo e que confere à associação relação de benefício/risco igual ou superior àquela das substâncias utilizadas separadamente. Os estudos clínicos devem permitir a avaliação do perfil de eficácia e segurança para cada combinação de doses que será proposta.

Para associações onde as monodrogas correspondentes já registradas possuam esquema de escalonamento de dose ou diferentes esquemas posológicos, cada combinação de dose deve ser justificada quanto à relevância clínica. Nos casos de necessidade de ajuste para populações especiais deve-se descrever de maneira clara essas recomendações nas bulas dos medicamentos.

Nos casos de associações que se enquadram na Situação 1, onde o regime de tratamento e as doses da ADF são os mesmos de um tratamento com uso combinado das monodrogas, que já tenha eficácia e segurança estabelecido, essa justificativa será construída com base nos estudos clínicos disponíveis na literatura.

Para as associações que se enquadram na Situação 02, a necessidade e extensão dos estudos clínicos que serão necessários irá depender da experiência clínica já existente com a associação, ou seja, do que já há de subsídio disponível na literatura para definição e justificativa das doses e regime de tratamento propostos.

Estudos de dose-resposta podem ser necessários, por exemplo, para avaliação do efeito de várias doses da associação. Estudos com delineamento fatorial, utilizando uma série de doses de cada ativo separadamente e algumas ou todas as combinações de doses desses ativos, podem ser utilizados para esse propósito. Esses estudos são particularmente úteis quando ambos ativos afetam a mesma variável (por exemplo, um diurético e outro anti-hipertensivo) ou quando um ativo possui a função de atenuar eventos adversos do outro. Podem demonstrar a contribuição de cada componente no efeito observado e também fornecer informações sobre os ativos utilizados sozinhos ou em combinação.

Para associações que se enquadram da Situação 3 as recomendações sobre a necessidade de justificativa das doses e regime de tratamento propostos também se aplicam. Sendo necessários todos os estudos referentes ao registro de um medicamento novo.

Nos casos em que estudos clínicos com a associação forem ser conduzidos, no momento do registro a justificativa para as doses e o regime terapêutico será embasada por um conjunto de informações de diferentes fases do desenvolvimento clínico. Nos casos de medicamentos desenvolvidos no Brasil, para uma anuênia em pesquisa clínica de um estudo de fase III, as doses escolhidas precisam ser justificadas ou com base nos resultados de estudos clínicos de fases anteriores desenvolvidos pelo solicitante ou na literatura científica já disponível.

3.1.4 Estudos Terapêuticos

Para o registro de uma nova associação, independentemente de se enquadrar na Situação 01, 02 ou 03, devem ser apresentados estudos clínicos fase III, randomizados, controlados, referentes à associação para cada indicação terapêutica. Estudos exploratórios de fase II devem ser considerados no desenvolvimento da associação para fornecer subsídio para os estudos confirmatórios de fase III e posteriormente para o registro.

Os estudos de eficácia e segurança necessários para o registro assim como seu

delineamento (modelo de estudo, desfechos, duração, comparadores, entre outros) devem sempre ser justificados e irão variar de acordo com o racional terapêutico da associação e com as indicações terapêuticas que serão estudadas. O delineamento dos estudos deve considerar a proposta de indicação terapêutica para a associação, se para primeira ou segunda linha de tratamento.

Os estudos clínicos devem demonstrar a vantagem terapêutica da associação em relação aos princípios ativos utilizados individualmente ou quando aplicável, em relação a uma combinação entre eles com um número menor de ativos que os pospostos para a associação. Os dados devem demonstrar que cada princípio ativo da associação contribui para o efeito terapêutico da associação.

A comprovação da vantagem terapêutica da associação frente às monoterapias deve ser feita preferencialmente por estudos de grupos paralelos que comparem a associação com cada com cada princípio ativo utilizado individualmente ou quando aplicável, com uma combinação entre eles com um número menor de ativos que os pospostos para a associação. Para os casos em que estudos clínicos comparativos com as monodrogas não são possíveis, por exemplo, quando a monoterapia é inapropriada ou antiética, outros delineamentos podem ser justificados desde que haja justificativa técnica ou ética convincente.

Os estudos devem comprovar a superioridade da associação em relação aos tratamentos com as monodrogas. Somente estudos de superioridade possuem confiança estatística para afirmar que a associação é superior, e não é em hipótese alguma inferior, aos tratamentos individuais. Dependendo da alegação para o racional da associação, por exemplo, mesma eficácia e melhora do perfil de segurança, pode ser avaliada a não inferioridade para o desfecho de eficácia e a superioridade para o desfecho de segurança.

Estudos comparativos podem ser necessários para que se possa avaliar a associação em relação ao tratamento de referência já estabelecido para a indicação pleiteada. Esses estudos podem fornecer importante subsídio para avaliação do perfil de benefício/risco da associação e são importantes para subsidiar indicações como primeira linha de tratamento.

A indicação como primeira linha de tratamento, tanto para o registro quanto para o desenvolvimento dos estudos clínicos deve estar de acordo com as diretrizes terapêuticas para a indicação pleiteada.

Para associações com indicação como segunda linha de tratamento, um estudo clínico com os pacientes não respondedores ou não controlados com a dose ótima da monodroga é recomendado. Os pacientes podem ser randomizados para a associação versus a dose ótima da monoterapia mais um comparador ativo.

Os dossiês de registro devem trazer uma discussão tanto da significância estatística como da relevância clínica dos resultados dos estudos clínicos.

4. ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA

No registro de uma associação, os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência têm a função de estabelecer uma “ponte” entre dois produtos quando há dados de segurança e eficácia para um e não para o outro. A demonstração de que os dois produtos são bioequivalentes possibilita a extrapolação desses dados de um produto que já possui eficácia e segurança estabelecida para uma nova formulação desenvolvida sem a necessidade de estudos clínicos adicionais.

Esses estudos são sempre necessários quando os estudos clínicos apresentados para registro não tiverem sido conduzidos com a formulação (ADF) que será registrada.

Dependendo da situação em que a associação se enquadra há diferentes considerações sobre a aplicabilidade e a escolha dos medicamentos de referência para os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

4.1 Situação 01

Para as associações que se enquadram na Situação 01, ou seja, onde a comprovação de eficácia e segurança será feita por meio da apresentação de evidência científica disponível na literatura, os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência são obrigatórios

Normalmente, os estudos clínicos disponíveis apresentados para o registro são conduzidos com as monodrogas administradas concomitantemente. Para a aprovação da nova ADF, é necessário determinar se a velocidade e extensão da absorção de cada uma dos componentes combinados na formulação da ADF é a mesma após administração concomitante destes componentes isolados nas monodrogas já registradas, podendo assim, os dados de eficácia e segurança disponíveis para a associação serem extrapolados para a ADF que se pretende registrar.

Para a realização dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência os medicamentos comparadores devem pertencer a Lista de Medicamentos de Referência da Anvisa.

Uma vez que possuem somente o objetivo de permitir a extrapolação dos dados já existentes para a nova formulação, esses estudos terão utilidade no momento do registro do produto, apenas quando os dados de literatura apresentados forem considerados suficientes para a comprovação da eficácia e segurança da associação. Caso durante a avaliação do

registro se conclua que os dados clínicos apresentados para a associação são insuficientes para a comprovação de eficácia e segurança, o estudo de bioequivalência não pode ser considerado isoladamente, como evidência suficiente para o registro do produto.

4.2 Situações 02 e 03

Para as associações que se enquadram nas Situações 2 e 3, ou seja quando foram conduzidos pelo solicitante estudos clínicos para o registro, os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência serão necessários quando tiverem sido utilizadas nos estudos clínicos as monodrogas administradas concomitante e não a ADF que será registrada. Ou, ainda, quando os estudos foram conduzidos com a ADF, mas, existam diferenças significativas com relação à formulação ou ao processo de fabricação do produto utilizado nos estudos clínicos com aquele que será registrado e comercializado. Em ambos os casos, os estudos de bioequivalência são necessários para se extrapolar os dados dos produtos que foram utilizados nos estudos clínicos para o produto que será comercializado.

Nesses casos, os medicamentos comparadores serão aqueles que tiverem sido utilizados nos estudos clínicos de eficácia e de segurança desenvolvidos pelo solicitante.

5. ANUÊNCIA EM PESQUISA CLÍNICA E REGISTRO

Segundo o arcabouço regulatório sanitário brasileiro, para o registro de novas associações, o conjunto de dados para subsidiar a eficácia e a segurança da ADF juntamente às outras documentações exigidas pela RDC 136/2003 e RDC210/2004, devem ser apresentadas no momento do registro.

Para produtos que são desenvolvidos no Brasil, deve-se observar também as exigências das normas de pesquisa clínica e a necessidade de anuência prévia para os estudos clínicos pela Anvisa. A RDC 39/2009, exige dentre os documentos para anuência da pesquisa clínica que sejam apresentados, para pesquisas em fases I, II ou III informações sobre o produto investigacional caracterizando a sua adequação ao estágio de desenvolvimento segundo as Boas Práticas de Fabricação e fornecendo embasamento científico por meio de resultados obtidos em fase anteriores, dando ênfase à segurança, toxicidade, eventos adversos e eficácia/efetividade do produto.

Sendo assim, para anuência de estudos clínicos que serão realizados no Brasil com uma nova associação, deve-se observar a necessidade de fornecer informações, ou com base em dados de literatura ou por resultados de estudos conduzidos pelo solicitante, de acordo com a fase de desenvolvimento do produto para subsidiar cientificamente a anuência

do estudo.

Por exemplo, para aprovação de um estudo clínico as informações sobre segurança do uso em humanos devem ser fornecidas, portanto, nos casos em que esses estudos, não clínicos ou clínicos, são necessários os seus resultados irão subsidiar essa anuência. O mesmo se aplica para as outras fases de desenvolvimento, em uma proposta de anuência para um estudo de fase III, por exemplo, as questões sobre interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e sobre escolha das doses e regime de tratamento precisam ter sido devidamente investigadas para subsidiar o delineamento proposto para os estudos de fase III ou através de estudos conduzidos pelo solicitante ou com base em evidências científicas já disponíveis na literatura.

6.8 GLOSSÁRIO

As definições contidas nesse glossário foram extraídas de regulamentações, livros e guias consultados durante o trabalho.

Aditismo: o efeito combinado de fármacos A e B é igual à soma aritmética dos efeitos dos fármacos individuais, $A + B$, nas doses escolhidas.

Associação: uma combinação de princípios ativos em uma determinada associação de doses. O termo foi utilizado de maneira genérica, para designar uma associação específica de princípios ativos independentemente da formulação, ou seja, os princípios ativos isolados administrados concomitantemente ou os princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica.

Associação em dose fixa: uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma razão fixa de doses em uma mesma forma farmacêutica. O termo foi utilizado para designar o produto em sua formulação final, exatamente como será registrado.

Fármaco: substância com propriedades farmacológicas.

Farmacocinética: estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente tempo e a variável dependente concentração) dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativos e/ou seus metabolitos).

Farmacodinâmica: são todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico. É o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação.

Forma farmacêutica: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.

Fórmula ou formulação: composição qualitativa e quantitativa dos componentes ativos e inativos do medicamento.

Kit: duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem, para uso concomitante ou sequencial, ou seja, os princípios ativos estão em formas farmacêuticas distintas que são embaladas conjuntamente originando um único medicamento.

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

Monodroga: medicamento contendo um único princípio na forma farmacêutica

Monoterapia: tratamento medicamentoso utilizando somente um fármaco.

Populações especiais: subgrupos de populações que apresentam características especiais, tais como: crianças, idosos, lactentes, gestantes, diabéticos, alérgicos a um ou mais componentes do medicamento, cardiopatas, hepatopatas, renais crônicos, celíacos, imunodeprimidos, atletas e outros que necessitam de atenção especial ao utilizar determinado medicamento.

Princípio ativo: substância introduzida na formulação de um medicamento que atua como ingrediente ativo.

Sinergismo: a ação simultânea de dois fármacos resulta em um efeito superior ao que podia ser esperado com a simples adição dos efeitos individuais dos fármacos.

7 CONCLUSÃO

Os guias são importantes ferramentas de regulamentação sanitária, amplamente utilizados pelas principais agências reguladoras do mundo como forma de complementação às normas do país. Como não possuem caráter legal, permitem que as agências divulguem suas recomendações de maneira mais clara sobre o que consideram necessário para o registro de medicamentos sem que isso se torne uma obrigatoriedade legal, conferindo maior flexibilidade para a área de desenvolvimento de medicamentos.

Na área de medicamentos, a Anvisa têm utilizado os guias como ferramenta de regulação sanitária, principalmente no desenvolvimento de novos medicamentos. No ano de 2010 foram divulgados os três guias citados neste trabalho e em 2011, 4 guias sobre produtos biológicos.

A publicação do *Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa* pela Anvisa representou um avanço importante com relação à resolução de registro para novas associações de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos complementando as normas de registro com orientações sobre o que a Anvisa considera necessário para o desenvolvimento e o registro de uma ADF de uso oral.

A análise do guia demonstrou que esse documento contempla as principais recomendações sobre os estudos não clínicos e clínicos necessários para o desenvolvimento de uma nova associação em relação aos guias internacionais, mas também foi capaz de revelar possibilidades de harmonização, de inclusão de estudos ainda não contemplados e de complementação ou mudança de abordagem com relação às informações existentes. Contribuiu, assim, para a elaboração de uma proposta de texto orientativo mais completo e harmonizado com as recomendações internacionais.

No texto proposto nesse trabalho foram agrupadas as principais recomendações sobre estudos não clínicos e clínicos dos guias analisados que possam colaborar no correto planejamento para o desenvolvimento de uma associação. Entretanto, a complexidade relacionada ao grande número de cenários possíveis para uma nova associação exige que o planejamento requerido para o desenvolvimento e o registro de cada produto seja analisado de maneira individual. Dependendo das características da associação (princípios ativos, classe terapêutica,

população alvo, entre outros aspectos) pode haver necessidades específicas não contempladas nos guias sobre ADF analisados ou no texto proposto neste trabalho que precisam ser consideradas.

Essas especificidades podem refletir no delineamento de todas as fases de desenvolvimento do medicamento ou na documentação que precisará ser apresentada para o registro, mas, foram identificadas principalmente na elaboração de um texto geral para os estudos clínicos terapêuticos. As classes terapêuticas, assim como a indicação da associação, estão relacionadas tanto ao delineamento desses estudos de desenvolvimento quanto à aceitação da justificativa de sua racionalidade. Guias para classes terapêuticas específicas seriam úteis principalmente para fornecer orientação com relação a esses aspectos.

A publicação pela Anvisa do *Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial*, é um exemplo disso, uma vez que o documento esclarece questões específicas sobre quando associações de anti-hipertensivos são consideradas racionais, o que se busca de vantagens terapêuticas ao associar esses fármacos e quando são indicados para primeira ou segunda linha de tratamento.

Outros temas que foram identificados durante o estudo e que carecem de maior detalhamento em guias específicos foram os estudos de interação farmacocinética e farmacodinâmica e estudos de dose-resposta. A divulgação de recomendações sobre esses estudos ou a adoção de algum guia internacional como referência contribuiria para auxiliar as empresas no desenvolvimento de novas associações.

O estudo feito sobre o registro e desenvolvimento de novas associações da categoria Medicamento Novo teve a intenção colaborar com o processo de construção de conhecimento e de fortalecimento regulatório no registro desse tipo de medicamento que tem tido destaque ao longo dos anos nas ações da Anvisa e que tem sido apontado como uma importante linha de P & D de produtos nacionais.

Espera-se que o resultado do trabalho sirva como base para o aperfeiçoamento do guia já existente e auxilie na construção de novos guias para outras classes terapêuticas e para outros temas identificados, ainda não devidamente contemplados no arcabouço regulatório brasileiro.

REFERÊNCIAS

1. Paulo LG, Amaral JR. Desenvolvimento de novos medicamentos. In: Oliveira GG. Ensaio clínicos princípios e prática. 1ª ed. Brasília: Anvisa; 2006. p. 101–10.
2. Oliveira GG, Oliveira SAH, Bonfim JRA. O desenvolvimento da terapêutica. In: Oliveira GG. Ensaio clínicos princípios e prática. 1ª ed. Brasília: Anvisa; 2006. p. 23-42.
3. Gava CM. Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde pública Sérgio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
4. Lucchese G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil [Tese de Doutorado]. Escola Nacional de Saúde Pública /FIOCRUZ; 2001.
5. Bermudez JAZ. Indústria farmacêutica, estado e sociedade. Crítica da política de medicamentos no Brasil. São Paulo: Hucitec-Sobravime; 1995 *apud* Costa AC. Vigilância Sanitária. Proteção e Defesa da Saúde. 2ª ed. São Paulo: Sobravime; 2004. Costa AC. Vigilância Sanitária. Proteção e Defesa da Saúde. 2ª ed. São Paulo: Sobravime; 2004.
6. Sobral FRS. Proposta de guia para realização de estudos não clínicos de segurança, necessários ao desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos [Dissertação de Mestrado]. Brasília: Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva; 2006.
7. Brasil. Lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União 24 Set 1976.
8. Berkowitz BA. Development & regulation of drugs. In: Tatum BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical evaluation of new drugs. 11ª ed. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 67-76.
9. Brasil. Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União 27 Jan 1999.
10. BRASIL. Decreto nº 3.029, 16 de abril de 1999. Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União 19 Abr 1999.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; [acesso em 2012 Mar 14]. Disponível

em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos>

12. Nishioka AS. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. *Prat Hosp.* 2006 Mai-Jun;8(45):13-7.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. *Diário Oficial da União* 02 Jun 2003.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. *Diário Oficial da União* 02 Jun 2003. Republicada *Diário Oficial da União* 26 Set 2003.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 210, de 3 de setembro de 2004. Dá nova redação a artigos das Resoluções - RDCs nºs 136, 134 e 133 de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União* 02 set 2004. Republicada *Diário Oficial da União* 08 Set 2004.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para registro de associações em dose fixa para o tratamento da hipertensão Arterial [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010 [acesso em 2012 Abr 11]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/600d4a0047458ec797d6d73fbc4c6735/Guia+para+Registro+de+Associa%C3%A7%C3%B5es+em+Dose+Fixa+para+o+Tratamento+da+Hipertens%C3%A3o+Arterial.pdf?MOD=AJPERES>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para registro de novas associações em dose fixa [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010 [acesso em 2012 Abr 11]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/979397004745767a8465d43fbc4c6735/Guia+para+Registro+de+Novas+Associa%C3%A7%C3%B5es+em+Dose+Fixa.pdf?MOD=AJPERES>
18. Wannmacher L, Hoefler R. Combinações em doses fixas: comentários farmacológicos, clínicos e comerciais. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados.* 2007 Jun; 4(7):1-6.
19. Wertheimer AI, Morisson A. Combination drugs: innovation in pharmacotherapy. *Pharmacy and Therapeutics.* 2002 Jan; 27(1):44-9.
20. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico?. *Ciênc. saúde coletiva* 2010; 15(3):3403-12.
21. Capanema LXL. A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES. *BNDES Setorial* [Internet]. 2006 [acesso em 2012 Abr 11]; 23:193-216. Disponível em:

http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set2306.pdf

22. Capanema LXL, Filho PLP, Pieroni JP. Apoio do BNDES ao complexo industrial da saúde: a experiência do Profarma e seus desdobramentos. BNDES Setorial [Internet]. 2008 [acesso em 2012 Abr 11]; 27:3-20. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set2701.pdf
23. Vidotti CC, Castro LLC, Calil SS. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs?. Rev Panam Salud Publica 2008; 24(1):36-45.
24. Calixto JB, Siqueira JM Jr. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. Gaz. méd. Bahia. 2008;78(1):98-106.
25. Villas Boas GK; Gadelha, CAG. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. Cad. Saúde Pública. 2007 Jun, 23(6):1463-71.
26. Organização Mundial da Saúde. Medicines: International Cooperation and Harmonization [Internet]. Genebra: OMS; 2012 [acesso em 2012 Mar 14]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/harmonization/en/index.html.
27. International Conference on Harmonization. General considerations for clinical trials E8. Geneva; 1997 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf
28. International Conference on Harmonization. Guidance nonclinical safety studies for the human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2). Geneva; 2009 [acesso em 2012 Fev 16]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf
29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Condução de Estudos Não Clínicos de Segurança Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010 Mar 01 [acesso em 2012 Fev 16]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/30dd7a0047457fa68b53df3fbc4c6735/GUIA+PARA+A+CONDU%C3%87%C3%83O+DE+ESTUDOS+N%C3%83O+CL%C3%8DNICOS+DE+SEGURAN%C3%87A+NECESS%C3%81RIOS+AO+DESENVOLVIMENTO+DE+MEDICAMENTOS.pdf?MOD=AJPERES>
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Diário Oficial da União 23 Set 1997.

31. Oliveira GG, Oliveira SAH, Bonfim JRA. Os conceitos e as técnicas de ensaios clínicos. In: Oliveira GG. Ensaio clínicos princípios e prática. 1ª ed. Brasília: Anvisa; 2006. p. 119-144.
32. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 39, de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Diário Oficial da União 06 jun 2008. Republicada Diário Oficial da União 01 Jan 2008.
33. Oliveira ARMM. Análise de dossiê de pesquisa clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. In: Oliveira GG. Ensaio clínicos princípios e prática. 1ª ed. Brasília: Anvisa; 2006. p. 197-216.
34. Guilhem D, Greco Dirceu. Ética em pesquisa no Brasil: marco regulamentar e legal e o sistema de revisão ética das pesquisas. Brasília Méd. 2009;46 Suppl 1:S6-18.
35. Nishioka AS. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. Prat hosp. 2006 Nov-Dez;8(48):17-26.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 16 Out 1996.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 292, de 08 de julho de 1999. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Diário Oficial da União 23 Set 1997.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 346, de 13 de janeiro de 2005. Define o termo projetos multicêntricos como projeto de pesquisa a ser conduzida de acordo com o protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, a ser realizada pelo pesquisador responsável em cada centro, que seguirá os mesmos procedimentos; e tramitação dos protocolos de pesquisa multicêntricos como os que devem receber parecer da CONEP, por força da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Diário Oficial da União 10 Mar 2005.
39. Oliveira ARMM. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e os ensaios clínicos. In: Oliveira GG. Ensaio clínicos princípios e prática. 1ª ed. Brasília: Anvisa; 2006. p.73-9.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissões CNS CONEP[Internet]. Brasília: CNS; [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/index.html
41. NISHIOKA SA, Guimarães PF. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. Rev Assoc Med Bras. 2006 Feb; 52(1).

42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 911, de 12 de novembro de 1998. Aprova a relação anexa a esta portaria, de documentos necessários a pedidos de autorização de pesquisa clínica com fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos. Diário Oficial da União 13 Nov 1998.
43. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 219, de 20 de setembro de 2004. Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (ce) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde. Diário Oficial da União 21 set 2004.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº. 355, de 11 de agosto de 2006. Estrutura organizacional complementar (consolidado até setembro de 2011) [Internet]. Brasília: Anvisa; 2011 [acesso em 2012 Abr 11]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Assunto+de+Interesse/A+Anvisa/Competencias/Fundamentacao+Legal++Lei+de+Criacao+e+Regimento+Interno>
45. Organização Pan-Americana de Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. República Dominicana: OPAS; 2005.[acesso em 2012 Mai 29]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Boas+Praticas+Clinicas+Documento+das+Américas>
46. Komis GEM, Braga MH, Zaire CEF. Os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo (1990-2006). Rev APS. 2008;11(1):85-99.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estrutura Organizacional - Gerências-Gerais de Processos Organizacionais [Internet]. Brasília: Anvisa; [acesso em 2012 Fev 13]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Agencia/Assunto+de+Interesse/A+Anvisa/Estrutura+Organizacional/Gerencias+Gerais+de+Processos+Organizacionais>
48. Costa AC. Vigilância Sanitária. Proteção e Defesa da Saúde. 2ª ed. São Paulo: Sobravime; 2004. Costa AC. Vigilância Sanitária. Proteção e Defesa da Saúde. 2ª ed. São Paulo: Sobravime; 2004.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil [Internet]. Brasília: Anvisa; [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+novos>
50. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a Assunto – Medicamento [Internet]. Brasília: Anvisa [acesso em

29 Mai 2012]. Disponível em:
<https://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/Consultas/ConsultaAssunto.asp>

51. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 48, de 6 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. Diário Oficial da União 07 Out 2009.
52. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 72, 07 de abril de 2004. Dispões sobre medicamentos importados a granel ou em sua embalagem primária. Diário Oficial da União 08 Abr 2004.
53. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 16 de 02 de março de 2007. Aprovar o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União 05 Mar 2007.
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Aprovar o regulamento técnico para medicamentos similares. Diário Oficial da União 05 Mar 2007.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. II Seminário de Orientação ao Setor Regulado Apresentações e Propostas – Oficina 3 [Internet]. Brasília: Anvisa; 2007 [acesso em 2012 Fev 19]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/seminario2_oficina3.pdf
56. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guias vão orientar registro de novas associações em dose fixa [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010 [acesso em 20 Mar 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+impressao/menu+-+noticias+anos/2010+noticias/guias+vao+orientar+registro+de+novas+associacoes+em+dose+fixa>
57. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gestão 2005-2010 – Principais realizações [Internet]. Brasília: Anvisa; 2010 [acesso em 2012 Abr 11]. Disponível em: <http://www.regulacao.gov.br/relatorios-de-gestao-das-agencias-reguladoras-federais/2009/relatorio-anvisa>
58. Organização Mundial da Saúde. Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. Genebra: OMS; 2012 [acesso em 2012 Mar 14]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/en/index.html>
59. Therapeutic Goods Administration. European Union guidelines adopted in Australia [Internet]. TGA; 2011 [acesso em 2012 Mai 22]. Disponível em: <http://www.tga.gov.au/industry/pm-euguidelines-adopted.htm>
60. European Medicines Agency. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. London; 2008 [acesso em 2012 Fev 18].

- Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003976.pdf
61. European Medicines Agency. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to medicinal products for human use. London; [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em:
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf
62. Food and Drug Administration. Fixed dose combinations, co-packaged drug products, and single-entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV. Maryland; 2010 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079243.pdf>
63. Organização Mundial da Saúde. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products [Internet]. WHO Technical Report Series. 2005 [acesso em 2012 Mar 14]; (929): 94-142.. Disponível em:
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf
64. European Medicines Agency. Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products. London; 2008 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003976.pdf
65. Food and Drug Administration. Nonclinical safety evaluation of drug or biologic combinations. Maryland; 2010 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079243.pdf>
66. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Diário Oficial da União 02 Jun 2003. Republicada Diário Oficial da União 06 Jan 2004.
67. European Medicines Agency. Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95). London; 2009 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf
68. Food and Drug Administration. M3(R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Maryland; 2010 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/>

69. European Medicines Agency. Guideline on the non-clinical documentation for mixed marketing authorization. London; 2005 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003973.pdf
70. International Conference on Harmonization. M3(R2) Guideline: guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and Marketing authorization for pharmaceuticals Questions & Answers (R2). Geneva; 2012 [acesso em 2012 Abr 08]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Q_As/M3_R2_Q_A_R2_Step4.pdf
71. International Conference on Harmonization. Safety pharmacology studies for pharmaceuticals S7A. Geneva; 2000 [acesso em 2012 Fev 16]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf
72. Health Canada. Drug-Drug interactions: studies *in vitro* and *in vivo*. Ottawa, 2000 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/drug_medi_int-eng.pdf
73. Wilkinson GR. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. 10^a ed. McGraw-Hill; 2001. p. 3-30.
74. Ross EM, Kenakin TP. Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. 10^a ed. McGraw-Hill; 2001. p. 31-43.
75. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. Rev Esc Enf. 2001 Mar; 35(1):28-34.
76. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Boas Práticas em Biodisponibilidade e Bioequivalência [Internet]. Brasília: Anvisa; 2002 [acesso em 2012 Mar 14]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bioequivalencia+e+Biodisponibilidade/Guias+e+Manuais/Manual+de+Boas+Praticas+em+Biodisponibilidade+e+Bioequivalencia>
77. Food and Drug Administration. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products - General considerations. Maryland; 2003 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf>

78. International Conference on Harmonization. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Efficacy – M4E(R1). Geneva; 2000 [acesso em 2012 Fev 16]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4__R1__Efficacy/M4E__R1_.pdf
79. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial da União 09 Set 2009. Republicada Diário Oficial da União 19 Jan 2010.
80. International Conference on Harmonization. Dose-response information to support drug registration E4. Geneva; 1994 [acesso em 2012 Fev 16]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E4/Step4/E4_Guideline.pdf
81. European Medicines Agency. Note for guidance on dose response information to support drug registration - CPMP/ICH/378/95. London; 1994 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002834.pdf
82. Food and Drug Administration. Guidances (Drugs) Maryland:FDA; 2012 [acesso em 2012 Abr 02]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065004.htm>
83. Health Canada. Guidance For Industry. Ottawa: HC, 1994 [acesso em 2012 Abr 02]. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e4-eng.php>
84. Petri WA Jr. Antimicrobial agents: penicilins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. 10ª ed. McGraw-Hill; 2001. p. 1188-1218.
85. Food and Drug Administration. Non-Inferiority Clinical Trials – Draft Guidance. Maryland, 2010 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>
86. Ferreira PV. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. J Vasc Bras. 2010 Set; 9(3): 145-51.
87. Nishioka S. Ensaio clínicos de não-inferioridade e de equivalência não são éticos?. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(2):97-8.
88. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Recomendações para terapia antirretroviral em

- adultos infectados pelo HIV - 2008. Brasília: MS; 2008 [acesso em 2012 Abr 11]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf
89. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95 (1 Suppl.1): S1-51.
90. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. London; 2008 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf
91. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. London; 2008 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf
92. International Conference on Harmonization Choice of control group related issues in clinical trials E10. Geneva; 2000 [acesso em 2012 Abr 08]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf
93. European Medicines Agency. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. London; 2009 [acesso em 2012 Fev 18]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
94. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União 05 Ago 2011.