

Guia para submissão de registro de medicamento sintético, semissintético e radiofármaco baseada em literatura científica

Guia nº 61/2023 – versão 1



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2023

Guia para submissão de registro de medicamento sintético, semissintético e radiofármaco baseada em literatura científica

VIGENTE A PARTIR DE 27/03/2023

Início do período de contribuições: 27/03/2023

Fim do período de contribuições: 25/09/2023

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/741643?lang=pt-BR>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. ACEITABILIDADE DE SUBMISSÕES BASEADAS EM LITERATURA CIENTÍFICA	7
5. ACEITABILIDADE DE DADOS TÉCNICOS	8
6. ELABORAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA ...	9
7. METODOLOGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS	10
7.1. Base de dados	10
7.2. Termos de Busca	10
7.3. Critérios de seleção dos artigos	11
7.4. Data da pesquisa	11
8. NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	12
8.1. Avaliação da qualidade dos estudos (limitações metodológicas/risco de viés)	14
9. DA APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS	17
10. ELABORAÇÃO DO TEXTO DE BULA	19
11. DA ELABORAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO PARA QUALIFICAÇÃO DE IMPUREZAS E PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO	20
12. GLOSSÁRIO	21
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXO I – Estratégia de busca nas principais bases de dados e estudos selecionados	26
ANEXO II – Fluxograma de seleção de estudos	27
ANEXO III – Tabela descritiva dos estudos selecionados	28

1. ESCOPO

Este guia traz o entendimento das áreas responsáveis pela análise da documentação e de informações sobre segurança e eficácia necessárias para subsidiar o registro de medicamentos sintéticos, semissintéticos e radiofármacos, para os quais haja previsão regulatória para a apresentação de evidências de segurança e eficácia provenientes de literatura científica.

As menções ao registro de um medicamento neste guia devem ser entendidas no sentido amplo, como o processo de registro em geral, e não apenas a petição primária da solicitação de registro, a menos quando expressamente discriminado.

Os procedimentos descritos neste guia não se aplicam ao registro de medicamentos biológicos e biotecnológicos, fitoterápicos, homeopáticos, específicos ou registro de medicamentos sintéticos, semissintéticos ou radiofármacos para os quais a regulamentação vigente requeira a apresentação de relatórios de estudos clínicos e não clínicos.

2. INTRODUÇÃO

A documentação de segurança e eficácia apresentada para subsidiar o registro de um medicamento deve contar toda a história do seu desenvolvimento, desde o descobrimento da molécula até a avaliação do uso em seres humanos, incluindo, entre outras informações, os resultados dos estudos não clínicos e dos estudos clínicos conduzidos para investigar a segurança e a eficácia do medicamento na condição clínica pretendida.

A concessão do registro de um medicamento é embasada no racional de que os benefícios conhecidos e potenciais do medicamento, quando usado para diagnosticar, prevenir ou tratar a doença ou condição clínica identificada, superam os riscos conhecidos e potenciais do medicamento. Na análise da solicitação de registro, a Anvisa considera as evidências científicas disponíveis para fazer uma avaliação da relação benefício-risco. Essas evidências podem ser provenientes de várias fontes, incluindo, mas não limitado a ensaios clínicos nacionais e internacionais, dados de eficácia e segurança em modelos animais e dados de estudos *in vitro*. A Anvisa também deve avaliar a qualidade e a quantidade das evidências disponíveis, considerando o conhecimento científico no momento da avaliação da solicitação de registro.

A análise de segurança e eficácia para fins de concessão de registro de um novo medicamento é uma avaliação individualizada, pautada na interpretação de evidências científicas e na avaliação de benefício-risco do medicamento. Portanto, o processo de tomada de decisão regulatória considera os dados de eficácia e segurança disponíveis, a coerência entre estes dados, o balanço dos benefícios e dos riscos do medicamento diante do contexto terapêutico da indicação alvo e as incertezas inerentes a qualquer desenvolvimento clínico.

A Anvisa, como membro do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH*), participa do processo de discussão e harmonização dos requisitos técnicos para medicamentos de uso humano e assume o compromisso do país com os padrões de qualidade, segurança e eficácia exigidos também em nível mundial. Assim, buscando a harmonização de requisitos técnicos, a aceitabilidade de submissões de registro de medicamentos baseadas em dados provenientes da literatura científica foi inspirada em modelos já adotados por autoridades reguladoras estrangeiras e internacionais, como a dos Estados Unidos (*U.S. Food and Drug Administration - FDA*), a da União Europeia (*European Medicines Agency - EMA*), a do Canadá (*Health Canada*) e a da Austrália (*Therapeutic Goods Administration - TGA*).

Para fins deste guia, entende-se por submissão baseada em literatura científica aquela em que os dados não clínicos e clínicos apresentados como evidência principal para subsidiar a

comprovação de segurança e eficácia do medicamento proposto para registro sejam provenientes de publicações científicas e não de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante do registro. Nos casos em que os estudos clínicos tenham sido conduzidos pelo solicitante ou a seu pedido, devem ser apresentados os relatórios completos dos estudos, e não apenas os artigos publicados em literatura científica.

Embora as informações de segurança e eficácia provenientes da literatura científica sejam em geral consideradas como informação de suporte dentro do processo de análise de uma solicitação de registro, quando os dados são suficientemente detalhados, possibilitando, entre outras, a avaliação da qualidade dos estudos, estes podem ser aceitos como principal fonte de evidência de segurança e eficácia para subsidiar o registro de um medicamento.

No entanto, a literatura publicada nem sempre contém uma descrição precisa dos estudos clínicos. Informações incompletas, falta de clareza, falha em identificar desvios de análises estatísticas planejadas, descrições inadequadas de como as avaliações dos desfechos foram realizadas, assim como o uso do medicamento em condições diferentes das que estão sendo propostas, são problemas comuns que podem comprometer o uso e a aceitabilidade de algumas publicações como evidência para subsidiar o registro de um medicamento.

Ressalta-se que a submissão de registro de um medicamento baseada em dados de literatura científica deve cumprir todos os requerimentos técnicos para a comprovação de segurança e eficácia previstos na regulamentação vigente e deve conter todas as informações não clínicas e clínicas necessárias para a avaliação da relação benefício-risco do medicamento. Nesse sentido, entende-se como necessárias as informações pertinentes ao insumo farmacêutico ativo (IFA) e ao medicamento proposto, não sendo adequadas generalizações envolvendo medicamentos ou IFAs da mesma classe farmacológica que o medicamento proposto.

Este guia traz as orientações da Anvisa sobre o que se entende ser a melhor maneira de se elaborar a documentação de segurança e eficácia para subsidiar o registro de um medicamento sintético, semissintético ou radiofármaco com dados provenientes de literatura científica, sendo fortemente recomendada a adoção dos procedimentos aqui descritos. A aplicabilidade de cada recomendação deve ser ponderada frente ao caso concreto e às informações que estão sendo pesquisadas. Procedimentos diversos podem ser aceitos desde que cumpram os requisitos da regulamentação vigente e sejam técnica e cientificamente embasados. O uso do termo “deve” nas orientações deste guia significa que algo é sugerido ou recomendado, mas não obrigatório, a menos que o requisito em discussão seja expressamente requerido pela regulamentação vigente.

As orientações deste guia quanto ao registro de medicamentos radiofármacos devem ser sempre consideradas frente às particularidades desta classe de medicamentos.

Para as solicitações de registro de medicamento sintético e semissintético, as orientações desse guia devem ser consideradas conjuntamente com as orientações do Guia de submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento abreviado (Guia nº 60/2023).

3. BASE LEGAL

A comprovação da segurança e da eficácia para a concessão do registro de um medicamento é um requisito previsto na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, quando no inciso II do art. 16 a lei traz como requisito específico para o registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos *“que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe(...)”*.

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, confere à Anvisa a atribuição da concessão do registro de medicamentos, além de incumbir à agência regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, dentre estes os medicamentos de uso humano.

Em 2003, a Anvisa publicou o Regulamento técnico para medicamentos novos ou inovadores com princípios ativos sintéticos ou semissintéticos, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, sendo este o primeiro marco regulatório da agência que previa a comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamentos novos sintéticos e semissintéticos.

Em 2014, houve uma reestruturação da regulamentação de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, com a publicação da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, unificando em uma mesma resolução os critérios técnicos para registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos enquadrados como novos, genéricos e similares.

A RDC 60/2014 trouxe maior robustez regulatória no entendimento do que se espera como prova de qualidade, de segurança e de eficácia no registro de medicamentos em relação à norma anterior. Com a descrição de critérios fixos e restritivos, a RDC 60/2014 impossibilitava a classificação de produtos com inovações que não se enquadrassem em nenhuma das categorias regulatórias previstas na norma.

Em 2017, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) realizou uma revisão sumária da RDC 60/2014, que culminou na publicação da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. As principais modificações trazidas pela RDC 200/2017 em relação à norma anterior foram: (1) a alteração da definição de medicamento novo, excluindo-se novos sais, isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados de tal categoria; (2) flexibilização de provas para registro de medicamento com mesmo(s) IFA(s) de medicamento novo já registrado; e (3) criação da categoria inovação diversa, a qual permitia a inclusão de medicamentos não enquadrados nas demais categorias de inovadores descritas na norma.

A possibilidade da apresentação de dados de literatura científica para a comprovação de segurança e eficácia de medicamentos sintéticos ou semissintéticos foi citada pela primeira vez nos instrumentos regulatórios da Anvisa pelo Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa, publicado em 2010. Apesar de previsto no guia para as associações enquadradas na situação 01, tal alternativa não estava descrita nas resoluções RDC 136/2003 e RDC 60/2014.

A RDC 200/2017 formalizou a previsibilidade regulatória para a apresentação de dados de literatura científica para subsidiar o registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos para as categorias de registro de medicamento com mesmo(s) IFA(s) de medicamento novo já registrado e registro de medicamento com inovação diversa.

Paralelamente à previsão trazida pela RDC 200/2017, a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017 permitiu também a apresentação de dados de segurança e eficácia baseados em referências bibliográficas provenientes de publicação científica indexada para subsidiar o registro de novos medicamentos para doenças raras.

Em 2022, a revisão dos requerimentos de segurança e eficácia previstos pela RDC 200/2017 culminou na publicação da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022, resolução que cria as vias de desenvolvimento clínico e amplia a possibilidade de solicitações de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos baseadas em dados de literatura científica.

Além da aceitabilidade de dados de literatura científica para a comprovação de segurança e eficácia, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015, traz no art. 10 a justificativa por meio de dados de literatura ou compêndios oficiais como uma condição para a qualificação de impurezas e produtos de degradação no âmbito da avaliação de toxicidade geral.

No caso de radiofármacos, a apresentação de dados de literatura científica para a comprovação de segurança e eficácia já era prevista desde seu primeiro normativo, a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, sendo esta previsão mantida na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 451, de 16 de dezembro de 2020.

4. ACEITABILIDADE DE SUBMISSÕES BASEADAS EM LITERATURA CIENTÍFICA

Conforme previsto no art. 28 da RDC 753/2022, dados obtidos da literatura científica podem ser aceitos como evidência para comprovação de segurança e eficácia no registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos pela via de desenvolvimento abreviado.

A RDC 205/2017 também prevê no art. 16 a possibilidade de submissão de registro de medicamento destinado a tratar, diagnosticar ou prevenir doenças raras com dados de segurança e eficácia baseados em referências bibliográficas provenientes de publicação científica indexada, brasileira ou internacional.

Para radiofármacos, dados de literatura são aceitáveis para medicamentos cujo IFA esteja listado na Instrução Normativa IN nº 81, de 16 de dezembro de 2020 e suas atualizações e, como dados de estudos pré-clínicos e clínicos (Fase I e II) de radiofármacos novos, de uso diagnóstico, que possuam registro em outro país com mesmo princípio ativo.

As submissões baseadas em literatura científica serão admitidas para medicamentos com histórico de registro e experiência atual de comercialização no exterior ou no Brasil (caso o mesmo insumo ativo já tenha sido registrado ou utilizado no país sob as mesmas condições de uso).

Conforme previsto no §3º do art. 28, a aceitabilidade de submissões de registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos pela via de desenvolvimento abreviado baseadas em dados de literatura científica será avaliada conforme as características de cada submissão, considerando a necessidade de condução de estudos clínicos confirmatórios, a classe terapêutica e o risco sanitário do medicamento proposto para registro.

Para a avaliação da necessidade da condução de estudos clínicos confirmatórios conduzidos pelo ou para o solicitante do registro, devem ser considerados, por exemplo:

- a condição clínica à qual o medicamento se destina (por exemplo, as dificuldades de condução de estudos em condições clínicas raras, casos de intoxicação radioativa ou por metais pesados, condições epidemiológicas que assegurem números de casos suficientes para a condução de estudos confirmatórios);
- a população à qual o medicamento se destina (por exemplo, as dificuldades de condução de estudos em população pediátrica);
- fatores étnicos que limitem a extrapolação dos dados dos estudos já conduzidos;
- características regionais e geográficas que impeçam a condução de novos estudos confirmatórios;
- questões éticas que impeçam a condução de novos estudos confirmatórios.

Quanto à classe terapêutica do medicamento que está sendo proposto para registro, devem ser avaliados, entre outros, as indicações clínicas que estão sendo pleiteadas, riscos específicos da classe farmacológica, evidências de resistência (especialmente em medicamentos antimicrobianos) e a existência de alertas de segurança publicados por outras autoridades reguladoras ou autoridades sanitárias.

Sobre o risco sanitário, devem ser considerados, entre outros, potencial de abuso e dependência, potenciais usos *off label*, eventuais deficiências na caracterização toxicológica e de segurança clínica, questões farmacogenéticas que possam comprometer a eficácia ou a segurança do medicamento que está sendo proposto para registro, estratégias propostas para o gerenciamento dos riscos identificados e retiradas do mercado ou cancelamentos de registros por questões de segurança.

Todos estes critérios devem ser ponderados frente à relevância clínica do medicamento que está sendo proposto para registro, considerando a disponibilidade de alternativas terapêuticas, os benefícios propostos e a relevância destes benefícios para a saúde pública.

É importante destacar que, nas submissões baseadas em literatura científica, a solicitação do registro deve ser acompanhada de estudos ponte entre o medicamento proposto para registro e o medicamento gerador das evidências principais de segurança e eficácia apresentadas para subsidiar o registro, com o objetivo de demonstrar que as evidências provenientes da literatura científica podem ser extrapoladas para o medicamento que está sendo proposto para registro. Para tal, é necessário que seja possível identificar a partir da publicação apresentada o medicamento avaliado nos estudos.

Caso o medicamento gerador das evidências na literatura apresentada não esteja mais disponível no mercado, a escolha do medicamento a ser utilizado como comparador nos estudos ponte deve ser avaliada caso a caso, considerando a relevância clínica do medicamento que está sendo proposto para registro, sendo recomendada a discussão prévia com a Anvisa sobre a aceitabilidade do medicamento comparador escolhido pela empresa. Para mais detalhes sobre os estudos ponte e a seleção do medicamento comparador a ser utilizado, recomenda-se a leitura das seções 10.2 e 10.4 do Guia de submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento abreviado (Guia nº 60/2023).

Além dos estudos ponte, é necessária a comprovação da experiência atual de comercialização, demonstrando que as condições de uso que estão sendo pleiteadas para o medicamento que se pretende registrar são as mesmas para as quais o medicamento gerador das evidências ou o insumo farmacêutico ativo está registrado e atualmente comercializado no exterior.

A solicitação da comprovação de experiência de comercialização tem por objetivo demonstrar que, após o amplo uso do medicamento nas condições que se pretende registrar, não foram identificadas questões relevantes de segurança que comprometam o registro do medicamento. Espera-se que sejam apresentadas evidências de comercialização demonstrando o perfil de exposição na população à qual o medicamento se destina há pelo menos 10 anos. Para mais detalhes sobre os dados a serem apresentados para a comprovação da experiência atual de comercialização, recomenda-se a leitura da seção 12 do Guia nº 60/2023.

5. ACEITABILIDADE DE DADOS TÉCNICOS

O inciso V do art. 28 da RDC 753/2022 prevê ainda a possibilidade de apresentação de dados técnicos como evidência para comprovação de segurança e eficácia para o registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos ou inovadores. Conforme a definição trazida na norma, são reconhecidos como dados técnicos protocolos, guias, monografias, autorizações, votos, cartas, certificados, declarações, relatórios, laudos ou pareceres técnicos emitidos por entes nacionais ou internacionais contendo informações quanto a segurança e eficácia do medicamento ou do IFA, incluindo evidências de vida real.

Da mesma forma como para as publicações científicas, os dados técnicos possuem limitações relacionadas às informações necessárias para a avaliação regulatória para o registro de um medicamento. Neste contexto, ao utilizar-se de dados técnicos como evidência de segurança e eficácia, o solicitante do registro deve avaliar se os documentos descrevem as informações necessárias que subsidiem a análise crítica da relação benefício-risco, conforme descrito nas seções 5 e 6 do Guia nº 60/2023

Ressalte-se que os documentos apresentados devem descrever as evidências de segurança e eficácia que subsidiaram a decisão ou a recomendação do documento. Uma manifestação isolada sem a fundamentação técnico-científica não será considerada como evidência para a comprovação de segurança e de eficácia para fins de registro.

No mesmo contexto da aceitabilidade da literatura científica, a apresentação de dados técnicos também deve ser acompanhada de estudos ponte e de comprovação da experiência atual de comercialização.

Submissões de evidências de mundo real devem seguir as orientações de guias específicos sobre o assunto.

6. ELABORAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Para a elaboração da documentação de segurança e eficácia baseada em dados da literatura científica para subsidiar o registro de um medicamento, espera-se que seja conduzida uma revisão sistemática (RS). O objetivo dessa revisão é facilitar a análise dos dados e possibilitar conclusões baseadas em diversas fontes de evidência, fornecendo subsídio científico para a tomada de decisão pela concessão do registro de um medicamento.

A RS deve identificar, selecionar, sintetizar e interpretar criticamente todas as evidências relevantes de segurança e eficácia do medicamento proposto, por meio de uma metodologia de elaboração rigorosa, confiável e reprodutível.

Uma RS pode ser apresentada com ou sem a realização de metanálise. Segundo a Colaboração Cochrane, metanálise é o uso de métodos estatísticos para combinar os resultados de estudos individuais e obter uma estimativa global do efeito avaliado.

Assim, a metanálise auxilia na obtenção de uma visão geral quantitativa sobre determinada questão de pesquisa, pois permite:

- combinar resultados de vários estudos para estimar o tamanho do efeito, melhorando a precisão da estimativa;
- incorporar o tamanho da amostra e a variabilidade de cada estudo adequadamente nos resultados finais, conferindo maior peso a estudos maiores; e
- identificar variáveis moderadoras críticas que expliquem parte da heterogeneidade entre tamanhos de efeitos.

Recomenda-se fortemente que seja realizada a metanálise e caso não seja possível, seja apresentada a justificativa.

Caso seja realizada uma metanálise, recomenda-se que os resultados sejam apresentados tanto na forma gráfica quanto em tabelas. É recomendável também que seja avaliado o grau de heterogeneidade (clínica, metodológica e estatística) entre os estudos e que sejam realizadas análises de sensibilidade para explorar as fontes de heterogeneidade.

A busca pelas evidências deve ser planejada de maneira clara e objetiva, com um protocolo de execução dessa revisão definido previamente ao início da busca e extração de dados. Devem ser selecionadas e apresentadas as evidências de maior qualidade que embasem as informações não clínicas e clínicas para o medicamento proposto, considerando a indicação clínica, a forma farmacêutica, a via de administração e a população alvo que serão pleiteadas, e não toda e qualquer publicação sobre o IFA.

Para garantir a qualidade, a robustez e a transparência dos relatos de estudos clínicos, recomenda-se que sejam seguidas as diretrizes PRISMA e extensões para a realização de revisões sistemáticas.

7. METODOLOGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A documentação apresentada em uma submissão de registro de medicamento baseada em literatura científica deve conter as informações de caracterização não clínica e clínica, conforme descrito nas seções 5 e 6 do Guia nº 60/2023.

As informações devem ser provenientes de estudos não clínicos e clínicos publicados em revistas indexadas, devendo ser apresentados a descrição da metodologia de busca, a visão geral não clínica e clínica e os resumos não clínico e clínico, conforme Guia 24/2019, que permitam o entendimento do conjunto de dados apresentados.

A descrição da metodologia de busca deve apresentar as bases de dados que foram pesquisadas, termos de busca, critérios de inclusão e exclusão dos artigos e data da pesquisa. Para orientar a busca das evidências, recomenda-se a elaboração da pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICOT (população, intervenção, controlado, desfecho/outcome e tempo).

7.1. Base de dados

A busca pelos artigos deve ser realizada pelo menos nas bases de dados de publicações científicas Cochrane Library, PubMed® e Embase®, com a descrição da estratégia de busca utilizada em cada base de dados, de modo a permitir a reprodutibilidade e a rastreabilidade. Buscas em bases adicionais podem ser incluídas.

A empresa deve garantir que as bases de dados selecionadas são suficientes para realizar uma busca abrangente, justificando os casos nos quais seja realizada busca apenas em determinadas bases de dados em detrimento de outras. Eventuais restrições de busca aplicadas devem ser informadas e justificadas, assim como a data de corte da pesquisa.

A possibilidade de um viés de publicação deve ser considerada e endereçada nas buscas pelas evidências (ver seção 8).

7.2. Termos de Busca

Recomenda-se que os termos empregados na formulação da pergunta PICOT sejam utilizados para localizar os vocabulários usados nas ferramentas de busca e os seus sinônimos. Deve-se considerar ainda os descritores em saúde empregados por cada uma das bases de dados pesquisadas (por exemplo, *MeSH*, *DeCS* e *Emtree*). Esses termos são usados para indexar os artigos científicos nas bases de dados. Dessa forma, há padronização na indexação e a busca na base de dados torna-se mais eficiente.

Para otimizar a sensibilidade da busca, os termos podem ser combinados por meio dos operadores booleanos *AND*, *OR* e *NOT*.

A estratégia de busca utilizada, com a descrição dos termos e a combinação com os operadores booleanos deve ser claramente descrita no dossiê de registro, de modo a permitir a reprodução da pesquisa.

Recomenda-se a apresentação de uma tabela contendo as bases pesquisadas, a estratégia de busca, resultados, estudos selecionados e estudos utilizados na revisão sistemática. Recomenda-se a utilização de filtros validados para a realização revisão sistemática (Anexo I).

7.3. Critérios de seleção dos artigos

Os critérios de inclusão e exclusão de artigos devem ser claramente descritos, assim como o número de estudos encontrados, selecionados e excluídos em cada fase da busca. Recomenda-se a realização de um fluxograma para demonstrar a seleção e exclusão dos estudos em cada fase (ver modelo no Anexo II).

Deve ser apresentada uma tabela com a descrição dos artigos selecionados com as seguintes informações (ver modelo no Anexo III):

- título do estudo
- número do registro
- Autor e data de publicação;
- tipo de delineamento/publicação;
- local de realização do estudo;
- população alvo;
- intervenções avaliadas e controles;
- desfechos considerados;
- tamanho da amostra, informando o número de participantes incluídos no ensaio clínico descrito no artigo ou o número de publicações incluídas no caso de revisões sistemáticas;
- objetivos do estudo;
- resultados, com intervalo de confiança e valor de p;
- principais critérios de inclusão e exclusão.

Devem ser descritos separadamente os desfechos primários, secundários e exploratórios de segurança e eficácia e parâmetros para a sua mensuração/avaliação.

Ressalta-se que todos os artigos selecionados devem conter as informações necessárias para a avaliação da significância estatística dos resultados dos desfechos que suportem os benefícios alegados na solicitação de registro, incluindo os intervalos de confiança dos desfechos avaliados e o valor de p. Deve ser indicada a data de corte para a avaliação dos resultados para os desfechos apresentados.

7.4. Data da pesquisa

Deve ser descrita a data em que a busca nas bases de dados foi realizada. Recomenda-se que a busca de artigos não seja delimitada pela data de publicação. Caso a empresa opte por uma restrição, deve ser apresentado o período de tempo considerado para a busca e o racional para a determinação do período especificado.

O dossiê de registro deve ser elaborado e submetido em um prazo não superior a 12 meses da data da revisão bibliográfica. Caso o período entre a pesquisa bibliográfica e a submissão do dossiê seja superior a 12 meses, a revisão bibliográfica deve ser atualizada ou o solicitante deverá apresentar justificativa para a utilização de um prazo maior que 12 meses.

8. NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O nível de evidência representa a qualidade da evidência científica disponível e define a confiança na informação utilizada, o que possibilita a definição de uma determinada recomendação. O nível de evidência científica classifica as evidências por meio de um sistema hierárquico. Esse sistema hierárquico é o pilar da medicina baseada em evidências (MBE), que, apesar de não estar isento de críticas, pode contribuir para a fundamentação de uma decisão clínica ou de saúde pública.

As recomendações devem ser idealmente baseadas na melhor evidência disponível, envolvendo processos sistemáticos de revisão da literatura, que se caracterizam como métodos abrangentes e transparentes, permitindo adequado embasamento para a avaliação da evidência.

No cenário das submissões baseadas em dados de literatura, os níveis de evidência configuram um importante componente para a tomada de decisão regulatória. Entender os níveis de evidência e de que forma eles são atribuídos às publicações auxilia na avaliação da informação e na tomada de decisão.



Figura 1 – Pirâmide de evidências científicas

Desde a introdução dos níveis de evidência científica, diversas variações do sistema de classificação têm sido adotadas, visto que diferentes áreas normalmente envolvem diferentes questões de pesquisa (tratamento, prognóstico, diagnóstico, decisões econômicas), e conseqüentemente, o tipo e o nível de evidência precisam ser modificados de acordo com a questão que se deseja responder.

Existem diversos sistemas para classificação do nível de evidência, e, entre eles, destacam-se o sistema *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (CEBM), o sistema desenvolvido pelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

A Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), uma rede de centros colaboradores e instituições de ensino e pesquisa voltada à geração e à síntese de evidências científicas no campo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no Brasil e no âmbito internacional, cita como crítica aos sistemas Oxford CEBM e SIGN a pouca abrangência e o foco no delineamento de pesquisa,

além de inexistir padronização entre os diferentes sistemas em relação à caracterização da evidência entre as organizações.

Diante disso, a REBRATS destaca e recomenda o sistema GRADE, fruto do trabalho do GRADE *working group*, iniciado em 2000 como um grupo de colaboração informal de pesquisadores interessados em abordar as deficiências dos sistemas de classificação existentes.

O sistema GRADE visa à criação de um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações. Atualmente mais de 80 instituições internacionais utilizam o GRADE, entre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a colaboração Cochrane.

No sistema GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo.

Nível de evidência	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Os níveis de evidência fornecem direcionamento para a decisão regulatória, mas é necessária uma interpretação cautelosa e criteriosa dos resultados de qualquer estudo. Embora aos ensaios clínicos randomizados (ECRs) seja frequentemente atribuído o mais alto nível de evidência, nem todos os ECRs são planejados e conduzidos adequadamente, por isso a condução dos estudos e os seus resultados devem ser criteriosamente avaliados.

De maneira geral, no sistema GRADE, a classificação inicial da qualidade da evidência é definida a partir do delineamento dos estudos, sendo o ECR o delineamento de estudo mais adequado para questões relacionadas à intervenção. Quando são considerados os ECRs para questões de intervenção, a qualidade da evidência pelo sistema GRADE inicia-se como alta.

A partir da classificação inicial, o nível de evidência pode ser reduzido ou elevado por meio de avaliação de critérios. Os fatores responsáveis pela redução no nível de evidência são:

- limitações metodológicas (risco de viés): indicam uma maior propensão a vieses, diminuindo assim a confiança na estimativa de efeito (ver item 8.1);
- inconsistência (heterogeneidade): é observada quando os estudos obtêm estimativas de efeito que diferem muito entre si. Esse fato pode ocorrer quando os resultados mudam conforme a população, a intervenção ou o desfecho. A heterogeneidade também pode ocorrer devido a viés nas estimativas de parte dos estudos ou apenas pelo acaso. Quando há heterogeneidade é fundamental que se procure identificar as suas causas mais prováveis;

- evidência indireta: ocorre quando a questão abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis, seja por diferenças na população, nas intervenções, comparadores ou nos desfechos;
- imprecisão: está presente quando os intervalos de confiança são largos. Normalmente, esse fenômeno ocorre quando existe um pequeno número de eventos clínicos ou o tamanho da amostra está inadequado;
- viés de publicação: ocorre, em geral, pelo fato de estudos estatisticamente significativos terem maior probabilidade de serem publicados do que estudos sem significância estatística. Assim, o resultado sumário de uma metanálise pode ser propenso a viés, caso a amostra de estudos incluídos não seja representativa da totalidade dos estudos publicados ou não (ver item 8.1).

Dessa forma, para fins de submissões de solicitação de registro de medicamentos baseadas em literatura científica, a empresa deve avaliar criticamente as publicações selecionadas e classificá-las considerando o sistema GRADE, devendo ser apresentadas publicações classificadas como de alto nível de evidência. A aceitabilidade de publicações de menor nível de qualidade será avaliada considerando a condição clínica e a relevância clínica do medicamento proposto para registro, além do contexto regulatório.

Não serão aceitas submissões baseadas somente em publicações de baixo e muito baixo nível de evidência, conforme classificação do sistema GRADE, relatos de caso, artigos e textos publicados em revistas não indexadas, em livros científicos ou informações obtidas a partir de sítios eletrônicos diversos.

8.1. Avaliação da qualidade dos estudos (limitações metodológicas/risco de viés)

Independentemente do nível de evidência da publicação, todas estão sujeitas a um risco de viés. Entende-se por viés ou erro sistemático a ocorrência de padrões ou tendências no processo de coleta, análise dos dados, interpretação, publicação ou revisão, induzindo a conclusões que sistematicamente tendem a distanciar a avaliação apresentada da verdade.

Uma revisão de literatura científica está sujeita a diversos tipos de vieses. Eles são introduzidos de várias maneiras no processo de localização e seleção dos estudos. É importante que estes vieses sejam identificados e analisados criticamente durante o processo de elaboração da RS, a fim de melhorar a qualidade e a credibilidade da documentação que será apresentada.

8.1.1. Tipos mais comuns de vieses

Os vieses mais comuns que podem ocorrer na elaboração de uma RS são o viés de publicação, o viés de idioma, o viés de múltipla publicação e o viés de citação.

Viés de publicação

É a tendência de publicação ou não dos resultados da pesquisa, dependendo da natureza e direção dos resultados. Estudos sugerem que evidências com resultados positivos tendem a ser mais publicadas que estudos com resultados negativos. Assim, a presença do viés de publicação em uma revisão de dados da literatura científica tende a mostrar efeito maior do que o efeito real.

A presença de viés de publicação pode ser avaliada de duas formas: graficamente (gráfico de funil ou *funnel plot*) ou por meio de testes estatísticos. Estas avaliações são normalmente complementares, visto que a avaliação gráfica é qualitativa e pode ser muito subjetiva.

No gráfico de funil, assimetrias sugerem a presença de viés de publicação. Os testes estatísticos avaliam a probabilidade de a distribuição observada ser por acaso e a assimetria do gráfico de funil por meio da associação entre a medida do efeito e o tamanho do estudo.

Diferentes testes estatísticos permitem avaliar o viés de publicação. Todos possuem vantagens e limitações que devem ser consideradas na hora da escolha. Os mais comuns são o teste de regressão de Egger e o teste de correlação de Begg.

O teste de Egger é o mais frequentemente utilizado, contudo pressupõe uma distribuição normal dos efeitos. O teste de Begg é utilizado quando os efeitos possuem distribuição assimétrica, por exemplo, em metanálises de proporções. Quando estatisticamente significantes, os testes indicam a presença de viés de publicação.

Recomenda-se a avaliação do viés de publicação pelas duas formas, gráfica e estatística. Entretanto, essas ferramentas não são normalmente recomendadas quando menos do que 10 estudos são considerados, dado o baixo poder para detectar possível viés de publicação em revisões com poucos estudos.

Viés de idioma

É a tendência de publicação dos resultados da pesquisa em uma língua específica, dependendo da natureza e direção dos resultados, ou exclusão de estudos publicados em outro idioma no processo de seleção dos artigos.

Em geral, os estudos são mais frequentemente publicados em inglês, sendo que publicações em outros idiomas são, por vezes, consideradas como de importância secundária. A inclusão apenas de estudos publicados em inglês pode levar ao acesso enviesado a algum tema, e, conseqüentemente, a resultados enviesados na RS.

Assim, no intuito de minimizar a ocorrência de um viés de idioma, idealmente, a busca pelos artigos para uma RS não deve considerar filtros por idioma. Para os artigos utilizados na RS que não tenham sido publicados em português, inglês ou espanhol, deve ser apresentada tradução livre juntamente com o artigo original.

Viés de múltipla publicação

É a publicação dos resultados de um estudo em várias fontes, dependendo da natureza e direção dos resultados, podendo ser computados mais de uma vez na RS. Em geral, resultados positivos têm maior probabilidade de serem publicados em diversas fontes.

Publicações duplicadas ou múltiplas podem ocorrer de diferentes formas, desde publicações idênticas a publicações que descrevem desfechos diferentes do mesmo estudo ou resultados de um mesmo estudo em momentos diferentes. Logo, o número de participantes de um mesmo estudo pode diferir entre as publicações.

A inclusão de dados duplicados pode levar a uma superestimação dos efeitos. Dessa forma, deve-se sempre buscar referência cruzada para a primeira publicação ou para a publicação

principal. Entretanto, a informação de que múltiplas publicações são provenientes de um único estudo não está sempre expressa de forma clara, tornando difícil a detecção do viés de múltipla publicação.

A fim de minimizar este viés, alguns critérios úteis para se avaliar nas publicações e identificar publicações múltiplas são:

- número de identificação do ensaio (por exemplo, ClinicalTrials.gov Identifier [NCT number]; ISRCTN; Universal Trial Number (UTN) [atribuído pelo ICTRP]; outros identificadores, como os do patrocinador);
- nomes dos autores (a maioria dos relatórios duplicados tem um ou mais autores em comum, embora nem sempre seja o caso);
- local do estudo (particularmente se forem nomeadas instituições, como hospitais);
- detalhes específicos das intervenções (por exemplo, dose, frequência);
- número de participantes e dados de linha de base; e
- data e duração do estudo (que também pode esclarecer se diferentes tamanhos de amostra são devido a diferentes períodos de recrutamento).

Apesar de difícil detecção, o viés de múltipla publicação deve ser avaliado pela empresa durante a seleção dos artigos para a elaboração da RS, considerando até mesmo um possível contato com os autores do artigo.

Viés de citação

Corresponde à citação ou não dos resultados de uma pesquisa. Estudos sugerem que artigos com resultados positivos são citados aproximadamente duas vezes mais que artigos com resultados negativos e, portanto, mais prováveis de serem incluídos em uma RS.

De maneira semelhante à que ocorre com o viés de publicação, o viés de citação pode levar a uma super-representação de resultados positivos, não representando assim o efeito real da intervenção, devendo ser avaliado pela empresa na RS apresentada.

Em reconhecimento ao viés de citação, em 2004 o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE*) publicou uma declaração de que suas revistas passariam a solicitar, como condição para publicação, o registro de todo ensaio clínico em uma base de dados de registro público de ensaio clínico. Um dos objetivos do registro de ensaio clínico é evitar a publicação seletiva e o relato seletivo de resultados de pesquisa.

Ainda que de difícil avaliação, uma maneira de minimizar o viés de citação, é a busca por registros de estudos semelhantes não publicados ou em andamento nas bases de dados de registros públicos de ensaio clínico.

8.1.2. Ferramentas de avaliação de risco de viés

Na elaboração da RS, a empresa deve avaliar o risco de viés de cada uma das publicações selecionadas e apresentar na documentação submetida o resultado dessas avaliações. Para tal, existem diferentes ferramentas de avaliação do risco de viés de acordo com o delineamento do estudo em análise.

Ensaio clínico randomizado (ECR)

Apesar de os ECRs serem considerados padrão ouro na pesquisa clínica de medicamentos, este tipo de estudo também é suscetível a diversos vieses, que podem comprometer os seus resultados.

A qualidade metodológica de um estudo está associada a menor risco de vieses. Resultados procedentes de estudos de boa qualidade são mais confiáveis, ao passo que maior incerteza está presente em resultados procedentes de estudos de baixa qualidade.

A análise da qualidade metodológica dos estudos individuais que compõem uma RS também é importante no processo de desenvolvimento da revisão e deve abarcar minimamente a avaliação de riscos de vieses relacionados ao processo de randomização, às intervenções, aos dados faltantes, à avaliação dos desfechos e à descrição dos resultados.

Entre as ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade de ECRs está a ferramenta da Cochrane “*Risk of Bias 2*” (RoB 2).

Revisões sistemáticas (RSs)

As revisões sistemáticas de ECRs são consideradas na hierarquia de estudos científicos em saúde o principal nível de evidência devido às suas características, em especial por possuir uma metodologia reprodutível e por reduzir as incertezas relacionadas ao medicamento que se está avaliando.

Apesar do papel de destaque das RSs na pirâmide de evidências, fornecendo subsídios para decisões de políticas e intervenções em saúde, nem todo estudo com este delineamento fornece dados robustos e confiáveis ou foram conduzidos com o rigor regulatório necessário para o registro de um medicamento.

Em geral, as RSs possuem limitações na avaliação de risco de viés pois, usualmente, avaliam a qualidade dos diferentes estudos individualmente e não a qualidade do conjunto dos estudos. Portanto, a avaliação crítica das RSs por meio de ferramentas específicas é fundamental.

Nesse sentido, muitos instrumentos foram desenvolvidos para avaliar diferentes aspectos das RSs. Duas das ferramentas mais utilizadas para avaliar a qualidade das RSs são a AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) e a ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*).

A AMSTAR foi desenvolvida como uma ferramenta para realizar avaliações rápidas e reprodutíveis da qualidade da condução de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e não randomizados e a ROBIS é uma ferramenta para avaliar risco de viés de RSs.

9. DA APRESENTAÇÃO E AVALIAÇÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS

Conforme disposto no Guia nº 60/2023, a despeito de a via de desenvolvimento abreviado ser baseada no conhecimento prévio de parte (ou do todo) das informações necessárias para subsidiar o registro de um medicamento, permitindo, em certos casos, a substituição da condução de alguns estudos por informações já disponíveis, o dossiê apresentado na solicitação do registro deve conter todas as informações não clínicas e clínicas necessárias para a avaliação da relação benefício-risco do medicamento.

Assim, espera-se que sejam apresentados a visão geral não clínica, o resumo não clínico, a visão geral clínica e o resumo clínico, no formato do Documento Técnico Comum (*Common Technical Document – CTD*), conforme o Guia nº 24/2019.

Além das informações previstas no Guia nº 60/2023 e no Guia nº 24/2019, o dossiê de registro deve incluir:

- a descrição da metodologia de busca utilizada conforme seção 7 deste Guia; para dossiês no formato CTD, essa informação deve ser incluída no módulo 1, seção 1.5.6.2 dados de literatura de revistas indexadas;
- a classificação da evidência científica e a avaliação da qualidade dos estudos selecionados conforme seção 8 deste Guia;
- a avaliação crítica de que as evidências apresentadas atendem a todos os requerimentos previstos na regulamentação vigente e suportam as indicações e condições de uso que estão sendo pleiteadas. Para esta avaliação crítica, espera-se que sejam abordados:
 - o delineamento dos estudos selecionados, avaliando inclusive possíveis riscos de os resultados estarem influenciados por vieses, se as conclusões dos estudos e da RS são baseadas em análises de desfechos primários ou de desfechos secundários e a influência de tratamentos concomitantes;
 - as limitações metodológicas ou de condução dos estudos;
 - a heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos, a presença de imprecisão e de evidências indiretas;
 - a identificação do medicamento utilizado nos estudos da literatura (ver seção 4).

A visão geral não clínica, o resumo não clínico, a visão geral clínica e o resumo clínico devem ser elaborados com as informações provenientes da revisão sistemática conduzida pelo solicitante, atendendo aos requisitos técnicos descritos na RDC 753/2022 e no Guia nº 60/2023, e apresentados no formato previsto no Guia nº 24/2019.

Todos os artigos utilizados na revisão conduzida, assim como os suplementos das publicações, devem ser apresentados na íntegra nas seções 4.3 Referências da literatura para as referências não clínicas e 5.4 Referências da Literatura para as referências clínicas do CTD. O solicitante deve também incluir uma lista com todos os artigos que foram utilizados. Para submissões em mídia eletrônica, incluir *hyperlinks* para os artigos integrais quando referenciado no dossiê.

Também conforme disposto no Guia nº 60/2023, não é exigido que o solicitante tenha acesso aos dados brutos geradores da informação dos estudos que não foram conduzidos por ele ou a seu pedido. Da mesma forma, a apresentação dos dados individuais de pacientes em submissões baseadas em dados de literatura científica não é exigida, mas devem ser apresentados caso estejam disponíveis.

Ressalta-se que o solicitante deve se ater a apresentar evidências para o que está sendo pleiteado. Informações sobre condições diversas do que está sendo proposto para registro não serão consideradas na análise.

Na descrição do racional clínico de desenvolvimento do medicamento, o solicitante deve apresentar as justificativas para a submissão do registro baseada em dados da literatura científica e para a necessidade ou não de se conduzir estudos clínicos para subsidiar o registro do medicamento, conforme discutido na seção 4.

10. ELABORAÇÃO DO TEXTO DE BULA

Para solicitações de registro baseadas na apresentação de estudos clínicos conduzidos com o medicamento que está sendo proposto para registro, as informações do texto de bula devem descrever as informações obtidas nos estudos apresentados.

Já para as solicitações de registro baseadas em dados de literatura, as informações a serem inseridas no texto de bula devem ser baseadas nas informações da bula do medicamento comparador utilizado no estudo ponte, suportadas pelos dados clínicos e não clínicos apresentados na documentação de segurança e eficácia e complementadas por informações de segurança atualizadas obtidas com a experiência do uso clínico do IFA.

Ressalta-se que as informações incluídas no texto de bula devem ser referentes apenas às condições de uso que estão sendo pleiteadas e devem reproduzir de forma fidedigna os dados clínicos apresentados. O texto deve ser explicativo, neutro, sem uso de advérbios ou adjetivos comparativos, isento de alegações sobre benefício, informação promocional ou referência a indicações terapêuticas, posologia ou população alvo não aprovadas.

Para a elaboração do texto de bula, o solicitante deve considerar os requerimentos previstos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009 e suas atualizações, as orientações descritas no Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético e no Guia nº 60/2023.

De forma complementar a esses requerimentos e orientações, seguem algumas considerações sobre seções específicas do texto de bula destinado aos profissionais de saúde. As considerações se aplicam também às seções equivalentes do texto de bula destinado aos pacientes.

Indicações

A indicação a ser descrita deve refletir a população e a condição clínica avaliadas nas evidências apresentadas. Não devem ser incluídas alegações de benefícios para os quais não tenham sido apresentadas evidências adequadas.

Resultados de eficácia

Na seção de resultados de eficácia devem ser incluídos apenas os estudos das principais evidências apresentadas, devendo ser descritas somente as informações que guardem relevância clínica com as condições de uso que estão sendo pleiteadas. As respectivas referências bibliográficas devem ser citadas.

Características farmacológicas

Farmacocinética

As informações farmacocinéticas a serem incluídas devem ser prioritariamente referentes ao medicamento que está sendo proposto para registro, provenientes de estudos conduzidos pelo solicitante. Dados farmacocinéticos provenientes da literatura científica poderão ser utilizados nos casos em que o parâmetro farmacocinético a ser descrito seja inerente ao IFA e mediante justificativa.

Farmacodinâmica

As informações farmacodinâmicas a serem incluídas podem ser provenientes das evidências da literatura apresentada. Caso tenham sido gerados dados farmacodinâmicos com o medicamento proposto, estes devem ser inseridos.

Posologia e modo de usar

As informações sobre a posologia e modo de usar a serem incluídas devem refletir as condições aprovadas para o medicamento comparador, com as adequações necessárias caso haja alguma especificidade em razão das características do medicamento proposto, devendo ser suportadas pelas evidências de segurança e eficácia apresentadas.

11. DA ELABORAÇÃO DA DOCUMENTAÇÃO PARA QUALIFICAÇÃO DE IMPUREZAS E PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

Conforme disposto no art. 10 da RDC 53/2015, a qualificação de impurezas e produtos de degradação pode ser subsidiada por dados de literatura ou compêndios oficiais. Entende-se que nem todas as recomendações deste guia se aplicam para a qualificação de impurezas e produtos de degradação, mas é recomendável que as informações a serem encaminhadas atendam especialmente ao descrito nas seções 7, 8.1 e 9, guardadas as devidas especificidades das informações coletadas.

Ainda que para a elaboração de uma revisão para subsidiar a qualificação de impurezas e produtos de degradação possa não se aplicar uma revisão sistemática com os critérios descritos na seção 5, uma vez que a maioria dos estudos disponíveis são exploratórios, é recomendável que seja apresentada uma busca estruturada das melhores evidências disponíveis, conforme as orientações da seção 7.

A documentação apresentada para subsidiar a qualificação de impurezas e produtos de degradação deve conter pesquisa direcionada a achados sobre a impureza específica e não sobre o IFA. A descrição do método de busca e o uso de estudos provenientes de bases de dados indexadas ou de outras autoridades reguladoras reconhecidas (por exemplo *European Chemicals Agency – ECHA*, *United States Environmental Protection Agency – US EPA*) é fortemente recomendada.

Considerando as informações sobre níveis de evidência dispostas na seção 8, sabe-se que possivelmente as informações encaminhadas para qualificação de impurezas serão subsidiadas especialmente por estudos não clínicos *in vivo* e *in vitro*, que seriam classificados como evidências de muito baixa qualidade, o que não invalida a relevância dos estudos para os fins propostos e não impede a avaliação de confiança baseada na qualidade dos estudos, como descrito na seção 8.

As informações a serem apresentadas devem ser consolidadas e deve ser apresentada uma avaliação crítica das evidências, conforme descrito na seção 9.

12. GLOSSÁRIO

Para efeitos deste guia, são adotadas as seguintes definições:

CLASSE FARMACOLÓGICA: refere-se a um grupo de IFAs que possuem mecanismo de ação, efeitos fisiológicos ou estrutura química semelhantes.

CLASSE TERAPÊUTICA: classificação do insumo farmacêutico ativo em função do seu uso terapêutico (ex.: antibióticos; antidiabéticos; etc.) para tratar uma condição clínica particular.

CONDIÇÕES DE USO: são as recomendações de uso aprovadas no registro de um medicamento, em especial, via de administração, população alvo, indicação, contraindicação e a posologia.

DADOS FALTANTES: dados que seriam significativos para determinada análise estatística, mas não foram coletados.

DADOS TÉCNICOS: protocolos, guias, monografias, autorizações, votos, cartas, certificados, declarações, relatórios, laudos ou pareceres técnicos emitidos por entes nacionais ou internacionais contendo informações quanto a segurança e eficácia do medicamento ou do IFA, incluindo evidências de vida real.

ENSAIO/ESTUDO CLÍNICO: Qualquer investigação com seres humanos destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um medicamento experimental, e/ou identificar qualquer reação adversa a um medicamento experimental, e/ou para estudar a absorção, distribuição, metabolismo, e excreção de um medicamento experimental com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia. Os termos ensaio clínico e estudo clínico são sinônimos.

ENSAIO CONFIRMATÓRIO: usualmente chamado Fase 3, é desenhado para confirmar as evidências preliminares acumuladas nas fases anteriores de desenvolvimento de que um medicamento é seguro e eficaz para uso na indicação pretendida e na população alvo. Esses estudos geralmente fornecem as evidências mais robustas para suportar o registro e apoiar as orientações para o uso e informações de bula do medicamento.

ESTUDO PONTE: estudo realizado com a finalidade de estabelecer a correlação entre medicamentos ou populações a fim de permitir a extrapolação de dados de eficácia e segurança.

EXPERIÊNCIA ATUAL DE COMERCIALIZAÇÃO: dados ou informações pós-comercialização sobre o medicamento proposto ou IFA, atualmente comercializado no exterior, em relação ao seu uso, efeitos terapêuticos e perfil de segurança, conforme as condições do registro vigente no país de comercialização;

FATORES ÉTNICOS: são fatores relacionados a raças ou grandes populações agrupadas de acordo com traços e costumes comuns, características genéticas e fisiológicas (intrínsecas) e culturais e ambientais (extrínsecas) de uma população.

INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

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

MEDICAMENTO NOVO: medicamento que contenha nova molécula e observe as disposições da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996.

MEDICAMENTO INOVADOR: medicamento com nova associação, nova monodroga, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica, novo acondicionamento, nova indicação terapêutica ou com inovação diversa em relação a um medicamento novo já registrado no país.

METANÁLISE: é o uso de métodos estatísticos para combinar os resultados de estudos individuais e obter uma estimativa global do efeito avaliado.

NOVA MOLÉCULA: novo IFA ou IFA análogo considerado uma nova entidade química no país;

OPERADORES BOOLEANOS: palavras que irão fazer a ligação dos termos ou expressões de busca em uma pesquisa.

POPULAÇÃO ALVO: é a população à qual o medicamento se destina a ser descrita na indicação terapêutica na bula do medicamento.

POTENCIAL DE ABUSO: uso intencional e não terapêutico de um medicamento ou substância, que pode ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais.

SUBMISSÃO BASEADA EM LITERATURA CIENTÍFICA: é aquela em que os dados não clínicos e clínicos apresentados como evidência principal para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia do medicamento proposto para registro sejam provenientes de publicações científicas e não de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante do registro.

USO OFF-LABEL: compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.

VIA DE DESENVOLVIMENTO ABREVIADO: corresponde à submissão de registro composta pela apresentação de informações já disponíveis em substituição à condução de estudos conduzidos pelo ou para o solicitante para subsidiar a comprovação de segurança e eficácia do medicamento novo ou inovador que está sendo proposto para registro.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Australia. Therapeutic Goods Administration (TGA). Dossier requirements for literature based submissions. Disponível em <https://www.tga.gov.au>. Acessado em 27 de abril de 2021.

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. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 24 de setembro de 1976.

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, Brasília, publicado em 27 de janeiro de 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.915, de 12 de dezembro de 2011. Institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 13 de dezembro de 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf. Acessado em 27 de abril de 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>. Acessado em 27 de abril de 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>. Acessado em 27 de abril de 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 02 de junho de 2003.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o Registro de Radiofármacos. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 23 de dezembro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 60 de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 14 de outubro de 2014.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 08 de dezembro de 2015.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 200, de 26 de Dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 28 de dezembro de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 29 de dezembro de 2017.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 451, de 16 de dezembro de 2020. Dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 23 de dezembro de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 05 de outubro de 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 451, de 16 de dezembro de 2020. Dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 23 de dezembro de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução IN nº 81, de 16 de dezembro de 2020. Regulamenta a lista de radiofármacos passíveis de apresentarem dados de literatura para comprovação de eficácia e segurança. Diário Oficial da União, Brasília, publicado em 23 de dezembro de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 08 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, Brasília, publicado em 09 de janeiro de 2010.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa. Versão 1. Brasília: Anvisa, 2010. 20 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-para-registro-de-novas-associacoes-em-dose-fixa-1.pdf/view>. Acessado em 05 de março de 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamento Sintético. Versão 1. Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF). 26 de maio de 2019. Disponível em gov.br/anvisa. Acessado em 26 de abril de 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para organização do documento técnico comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos Guia nº 24/2019 – Versão 1. Disponível em gov.br/anvisa. Acessado em 03 de julho de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento abreviado **Guia nº XX/2023** – Versão 1. Disponível em gov.br/anvisa. Acessado em **14 de março de 2022**.

Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine Plast Reconstr Surg. 2011 July ; 128(1): 305–310. doi:10.1097/PRS.0b013e318219c171.

Canada. Health Canada. Guidance Document Drug Submissions Relying on Third-Party Data (Literature and Market Experience). Disponível em <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc->

[sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demanda/guide-ld/srtd_pfdt_gd_ld-eng.pdf](https://sc.dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demanda/guide-ld/srtd_pfdt_gd_ld-eng.pdf).

Acessado em 14 de maio de 2021.

Duyx B, Urlings MJE, Swaen GMH, Bouter LM, Zeegers MP. Scientific citations favor positive results: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2017 Aug;88:92-101. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.06.002.

European Medicines Agency (EMA). 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. Disponível em <https://ec.europa.eu/>. Acessado em 22 de setembro de 2020.

Grade Working Group. Disponível em <https://www.gradeworkinggroup.org/>. Acessado em 27 de abril de 2021.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Acessado em 27 de abril de 2021.

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated December 2019. Disponível em <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>. Acessado em 27 de abril de 2021.

Jannot AS, Agorits T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol*. 2013 Mar;66(3):296-301. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372. doi:10.1136/bmj.n71.

Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and Avoiding Bias in Research. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Aug; 126(2): 619–625. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181de24bc.

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898. Disponível em <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool?authuser=0>. Acessado em 27 de abril de 2021.

United States. Food and Drug Administration (FDA). Code of Federal Regulations. Title 21 - Food and Drugs. PART 314 Applications For Fda Approval To Market A New Drug. Disponível em <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2017-title21-vol5/xml/CFR-2017-title21-vol5-part314.xml#seqnum314.54>. Acessado em 27 de abril de 2021.

Viés de publicação. HTANALYZE. Disponível em <https://www.htanalyze.com/metanalise/vies-de-publicacao/>. Acessado em 27 de abril de 2021.

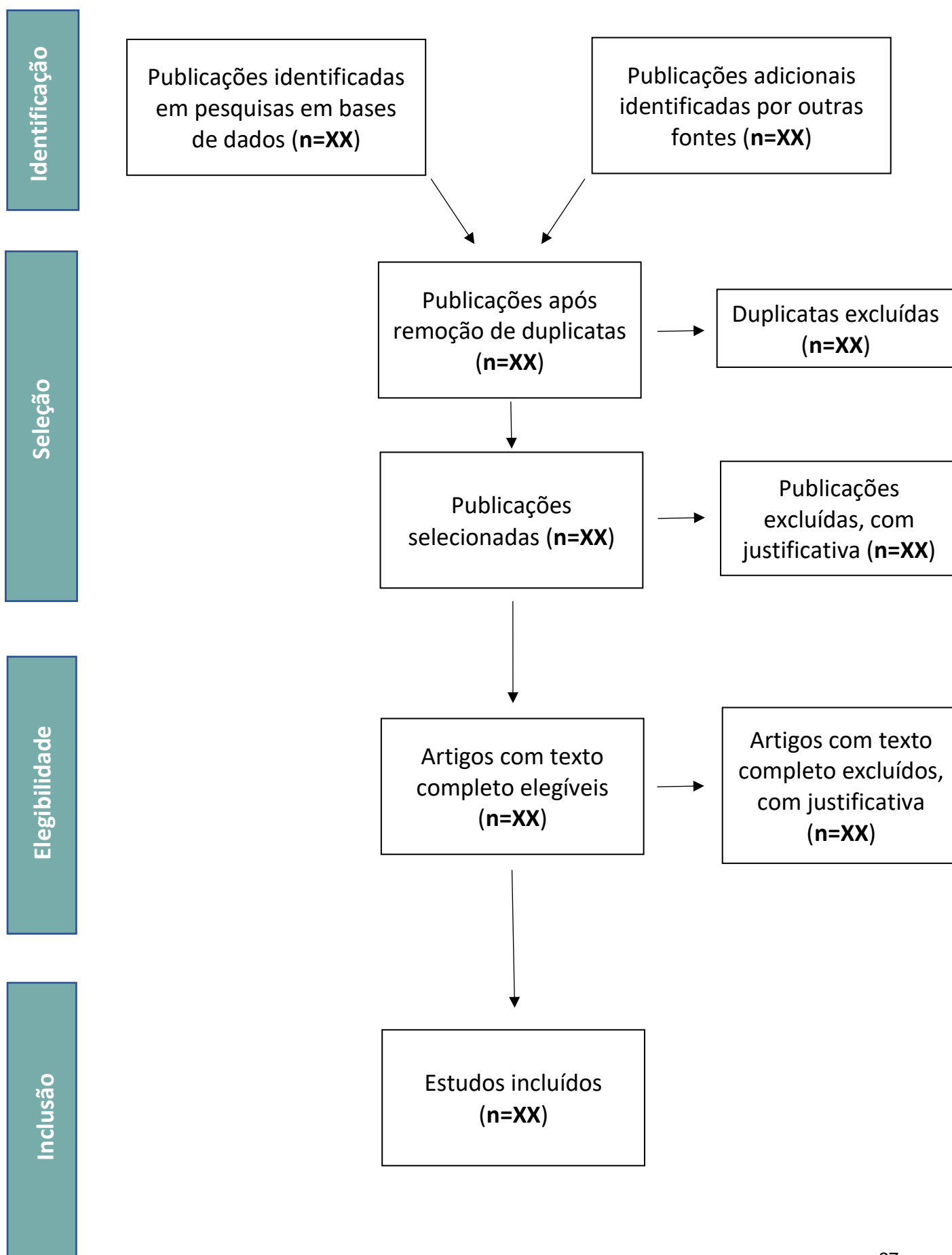
ANEXO I – Estratégia de busca nas principais bases de dados e estudos selecionados.

Bases	Termos (filtro utilizado) ⁴	Resultados ⁵	Estudos selecionados ⁶	Estudos incluídos na revisão ⁶
<i>The Cochrane Library</i> ¹				
<i>Medline (via Pubmed)</i> ²				
Embase ³				

Nota:

1. Disponível em <http://www.cochranelibrary.com>. Acesso em: 08 de março de 2023.
2. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 08 de março de 2023.
3. Disponível em <https://www.embase.com/>. Acesso em: 08 de março de 2023.
4. Na coluna de termos, poderá ser utilizada mais de uma estratégia de busca, deve-se descrever quantas forem utilizadas. Deve-se utilizar uma linha para cada filtro utilizado com os resultados, estudos selecionados e estudos incluídos correspondentes.
5. Na coluna de resultados, indicar o número total de estudos encontrados.
6. Nas colunas de estudos selecionados e incluídos, indicar o número total e a referência dos estudos correspondentes.

ANEXO II – Fluxograma de seleção de estudos



ANEXO III – Tabela descritiva dos estudos selecionados

Título do artigo/ autor/ ano de publicação	Desenho do estudo/ Local de realização	Tamanho da Amostra (nº de animais para não clínicos, nº de participantes para ECR ou nº de publicações para RS)	População (espécie e linhagem para o caso de não clínicos)	Critérios de inclusão e exclusão	Intervenção - Medicamento ¹ estudado	Controle	Objetivos	Desfechos ²	Resultados ³	Observações
--	---	--	--	----------------------------------	---	----------	-----------	------------------------	-------------------------	-------------

1. Para a intervenção e o controle (quando aplicável), descrever o regime de tratamento contendo a dose, posologia, duração do tratamento para cada grupo de pacientes.
2. Descrever separadamente os desfechos primários e secundários e desfechos de segurança e eficácia.
3. Recomenda-se para cada desfecho primário e secundário, a apresentação dos resultados para cada grupo e o tamanho estimado do efeito e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%). Para desfechos binários, recomenda-se a apresentação dos tamanhos de efeito absoluto e relativo .

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br