

GUIA DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Patrícia Ferrari Andreotti

Coordenação de Pesquisas, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos
GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS - GGMed



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Registro de Novos Medicamentos Regulamentação

LEI Nº 6.360, DE 23 DE SETEMBRO DE 1976

Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos(...)fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

(...)

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

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



Registro de Novos Medicamentos Regulamentação

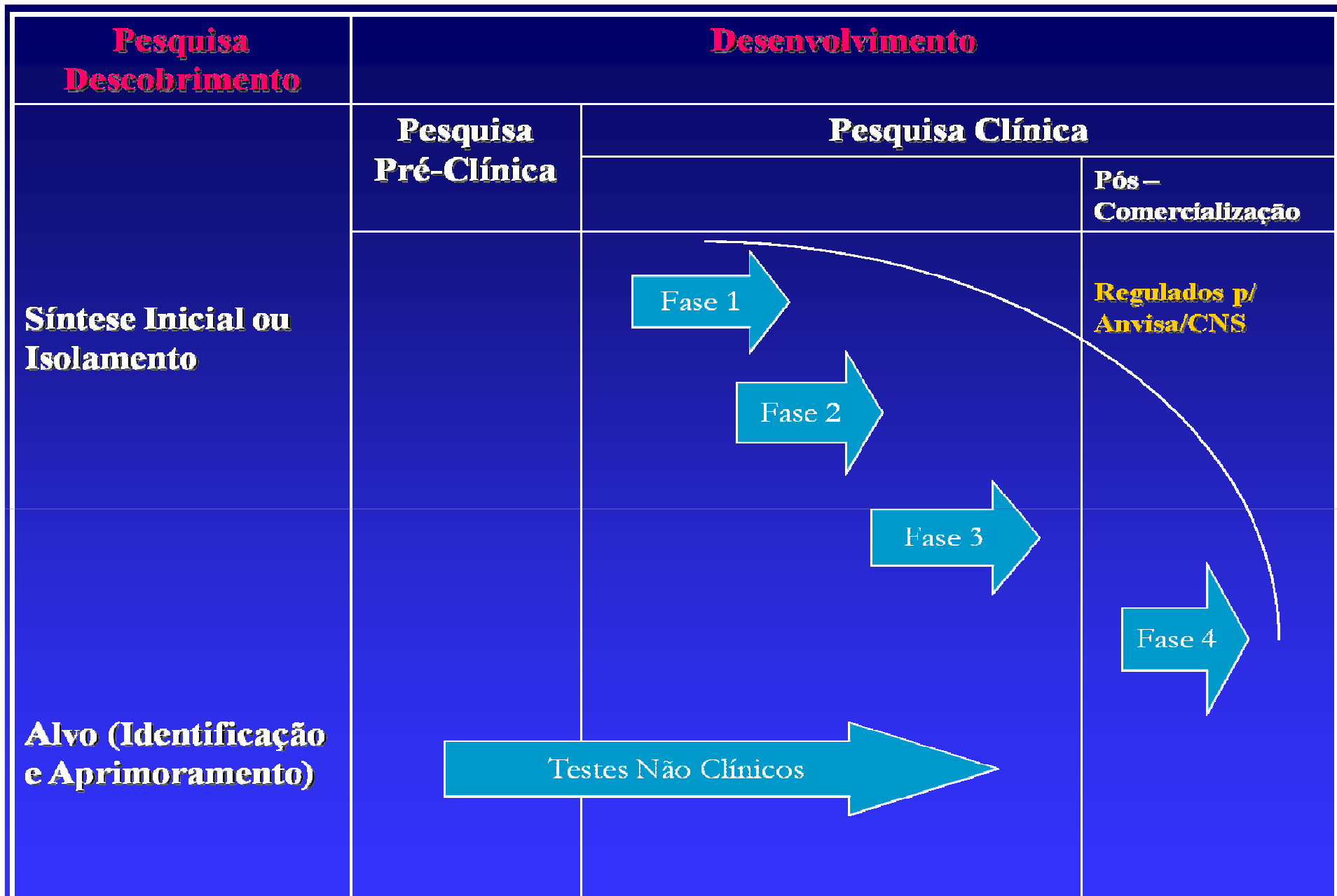
RESOLUÇÃO - RDC N° 136, DE 29 DE MAIO DE 2003

No ato do protocolo de pedido de registro de um produto como Medicamento Novo, o proponente deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

Relatório de ensaios pré-clínicos: toxicidade aguda, sub-aguda e crônica, toxicidade reprodutiva, atividade mutagênica, potencial oncogênico de acordo com a legislação específica;

Relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica de acordo com a legislação específica. Os dados devem ser acompanhados de referências bibliográficas quando disponíveis. A apresentação destas informações deve seguir a ordem: estudos clínicos fase I, II, III.





Obtenção de dados de segurança

Dados de segurança Pré-clínicos podem ser obtidos durante o desenvolvimento do medicamento por:

- ⊙ Modelos *In-silico* (simulação computacional)
- ⊙ *Sistemas In-vitro* (cultura de células)
- ⊙ *Ensaio Ex-vivo* (e.g. isolamento de um órgão)
- ⊙ Modelos animais apropriados
 - ⊙ Roedores (ratos, camundongos, hamsters, etc.)
 - ⊙ Não roedores (cães, macacos, porcos, coelhos, etc.)

Estes modelos são aplicados para avaliação de:

- ⊙ *Segurança Farmacológica*
- ⊙ *Toxicologia*
- ⊙ *Farmacocinética e desenvolvimento de Biomarcadores*



Lacuna

- Há um controle da Anvisa/Sistema Cep - Conep referente à etapa clínica (Pesquisa Clínica) do desenvolvimento de medicamentos no país, mas ainda há uma atuação muito tímida sobre o controle dos estudos não clínicos.



Início

- *Dissertação de Mestrado/UFBA: "Proposta de Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Segurança, Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos Antineoplásicos"*

- Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/dissertacoes/index.htm>

Grupo de Trabalho

- **Participantes:** ANVISA, SBPPC e Representantes do Setor Produtivo
- **Objetivo Principal:** Criação de um guia visando à orientação de empresas/pesquisadores para a realização de estudos não clínicos de segurança, necessários ao desenvolvimento de medicamentos
- **Objetivos Específicos:**
Definir critérios mínimos a serem seguidos na realização de estudos não clínicos de segurança, para o desenvolvimento de medicamentos



Metodologia

- Consulta aos guias: FDA, EMEA, ICH, OECD, NCI, WHO.
- Consulta a artigos, livros de toxicologia.
- Consulta a regulações de abrangência nacional: Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, ANVISA e Mercosul.



Metodologia

- Apresentação da posição de cada entidade consultada sobre cada estudo não clínico de segurança.
- Considerações específicas sobre cada estudo não clínico de segurança e posição adotada em casos de divergências de informação.
- Elaboração do Guia.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

- Os estudos não clínicos de segurança normalmente recomendados para o registro de medicamentos, incluem (ICH, 2000):
 - Toxicidade de dose única (Aguda),
 - Toxicidade de doses repetidas,
 - Toxicidade reprodutiva,
 - Genotoxicidade,
 - Tolerância local,
 - Carcinogenicidade
 - Estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica
 - Toxicocinética (Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção - ADME).



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Estudo	Toxicidade de Dose Única
Conceito	droga administrada em uma ou mais doses em período não superior a 24 hs
Modelo Animal	1 Espécie roedora (rato) e espécie não roedora
Via de Administração	2 (preconizada em humanos e endovenosa)
Observações	Não exigida determinação de DL50 – Métodos Alternativos Realizados anteriormente à Fase I da P. C.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

■ Toxicidade de Doses Repetidas

Os estudos de toxicidade de doses repetidas têm como objetivo, caracterizar o perfil toxicológico da substância pela administração repetida.

- Estes estudos devem ser realizados anteriormente à Fase I da Pesquisa Clínica



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

■ Duração Mínima dos estudos de Toxicidade de Doses Repetidas

Duração da Pesquisa Clínica	Duração Mínima dos Estudos de Toxicidade de Doses Repetidas	
	Roedores	Não Roedores
Dose única	2 Semanas	2 Semanas
Até 2 semanas	2 Semanas	2 Semanas
Até 1 mês	1 Mês	1 Mês
Até 3 meses	3 Meses	3 Meses
Até 6 meses	6 Meses	6 Meses
Acima de 6 meses	6 Meses	9 Meses



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

ESTUDOS DE TOXICIDADE REPRODUTIVA

O objetivo dos estudos de toxicidade reprodutiva é revelar algum efeito de uma ou mais substâncias ativas na reprodução de mamíferos.

Devem contemplar avaliações nas seguintes fases:

- A. Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial
- B. Desenvolvimento pré e pós-natal
- C. Desenvolvimento embrio-fetal



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Toxicidade Reprodutiva (Inclusão de Sujeitos de Pesquisa):

■ Homens:

Fase 1 e 2 - Após avaliação de órgãos reprodutores em teste de Toxicidade de Doses Repetidas.

Fase 3 - Após estudos de fertilidade em animais machos já tiverem sido concluídos.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Toxicidade Reprodutiva (Inclusão de Sujeitos de Pesquisa):

- Mulheres sem potencial para engravidar:
Fase 1 e 2 - Após avaliação de órgãos reprodutores em teste de Toxicidade de Doses Repetidas.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Toxicidade Reprodutiva (Inclusão de Sujeitos de Pesquisa):

- Mulheres com potencial para engravidar, utilizando métodos contraceptivos:

Fase 1 e 2 - Não devem ser iniciados sem a conclusão de estudos de fertilidade e desenvolvimento embrio-fetal.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

ESTUDOS DE GENOTOXICIDADE

Testes *in vitro* e *in vivo* desenhados para detectar substâncias que induzem danos genéticos de forma direta ou indireta por vários mecanismos. Esses testes devem possibilitar a identificação do risco com o respectivo dano ao DNA e sua fixação.

- 1- teste para mutação genética em bactéria
- 2- teste *in vitro* com avaliação citogenética de dano cromossomal com células de mamíferos.
- 3- teste *in vivo* para danos cromossomais usando células hematopoiéticas de roedores.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

ESTUDOS DE TOLERÂNCIA LOCAL

O objetivo destes estudos é saber se 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.

Realizados anteriormente à P.C., poderão ser parte de outros estudos.

Estudos Realizados:

- A. Testes de Tolerância no Local de Administração
- B. Teste de Toxicidade Sistêmica
- C. Testes de Tolerância para Vias Específicas de Administração
- D. Potencial de Sensibilidade



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

ESTUDOS DE CARCINOGENICIDADE

Identificar substâncias que possam causar um desenvolvimento de câncer em algum sítio por algum mecanismo.

Avaliação dos animais para o desenvolvimento de lesões como consequência da exposição, durante um tempo considerável de sua vida, avaliação de diferentes doses.

Para medicamentos administrados de forma não freqüente, por curta duração de exposição, em princípio, esses estudos não são necessários.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Avaliação de Segurança Farmacológica

- Avaliação da Toxicidade nos Sistemas: nervoso central, respiratório, cardíaco, etc.
- Realizados anteriormente à administração do fármaco em humanos.



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE SEGURANÇA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

Toxicocinética

- A toxicocinética tem como objetivo primário a descrição da exposição sistêmica obtida em animais e a sua relação com o nível de dose e o tempo
- Considerações específicas a cada estudo.



Conclusões

- Harmonização de guias das agências e instituições internacionais consultados.
- Contribuição para uma maior racionalização na utilização de animais, evitando duplicidade de estudos, uso desnecessário de espécies, etc.
- Guia X Resolução: Guia é “recomendação”, não impede a realização de outros estudos técnica e cientificamente mais viáveis.



OBRIGADA!

pesquisaclinica@anvisa.gov.br

www.anvisa.gov.br



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br