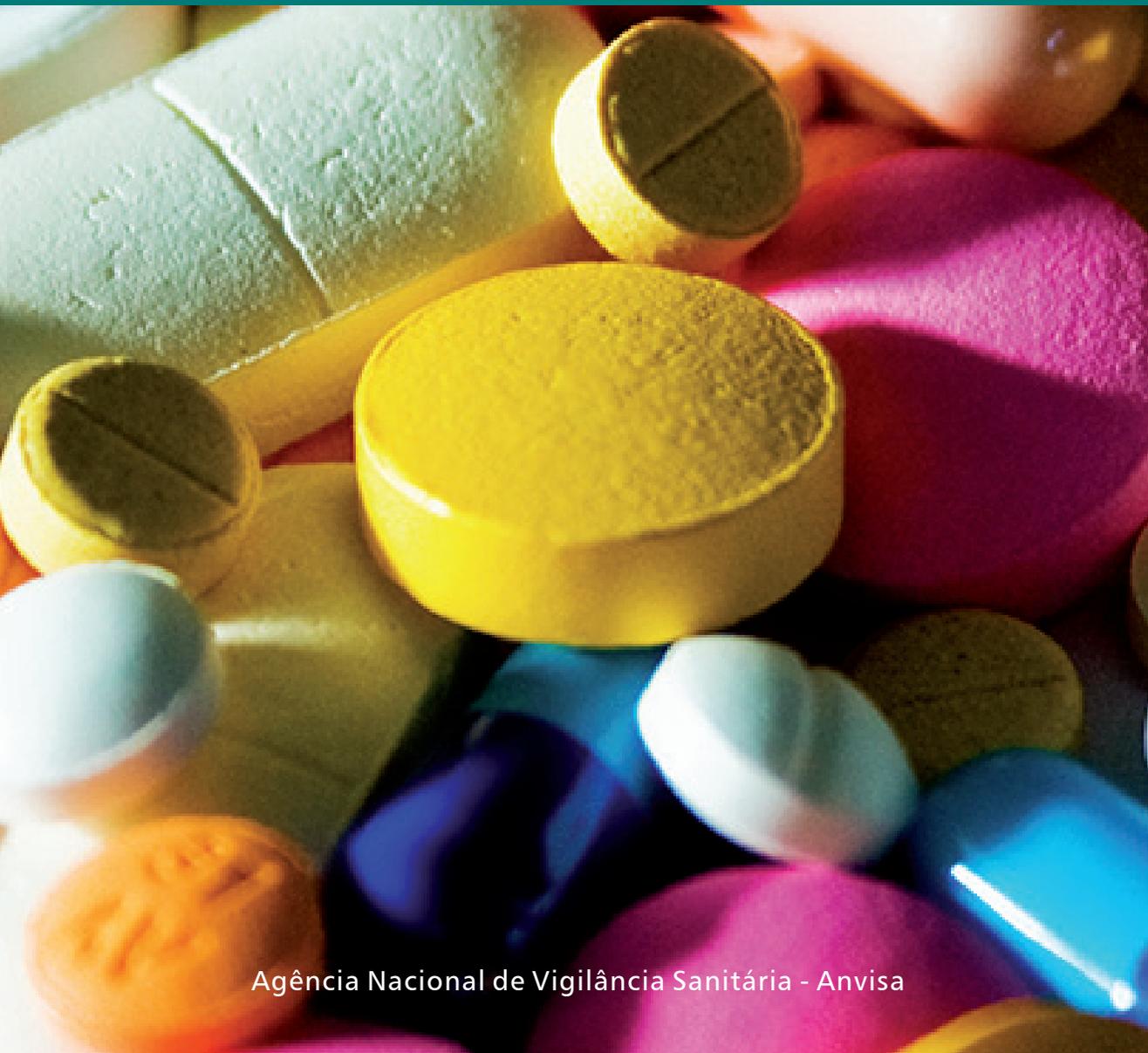


Medicamentos

Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa

1ª Edição

Brasília - DF
2010

Copyright © 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

1ª edição

Diretor-Presidente

Dirceu Raposo de Mello

Adjunto de Diretor-Presidente

Pedro Ivo Sebba Ramalho

Diretores

Dirceu Brás Aparecido Barbano

Maria Cecília Martins

José Agenor Álvares da Silva

Adjuntos de Diretores

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Brito Neilton Araujo de Oliveira

Luiz Armando Erthal

Chefe de Gabinete

Iliana Alves Canoff

Gerência Geral de Medicamentos

Tatiana Cambraia Sá Lowande

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

Laura Gomes Castanheira

Elaboração e edição

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

71205-050, Brasília – DF

Tel.: (61) 3462-6000

Home page: www.anvisa.gov.br

Participação direta:

Coordenação de Pesquisas, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos

Colaboração

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Nefrologia

Sociedade Brasileira de Hipertensão

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília

Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa

Brasil/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010

20 p.

1. Vigilância Sanitária. 2. Saúde Pública. I. Título

Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa

Sumário

INTRODUÇÃO	8
Capítulo 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS	9
Capítulo 2 - SITUAÇÕES PARA O REGISTRO DE UMA ADF	10
Capítulo 3 - JUSTIFICATIVA DA RACIONALIDADE DA ADF	11
Capítulo 4 - ESTUDOS NÃO CLÍNICOS	13
Capítulo 5 - ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA	14
Capítulo 6 - ESTUDOS CLÍNICOS	16
6.1 Requisitos Gerais	16
6.2 Requisitos Específicos	17
6.3 Dados de literatura	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

Lista de Abreviaturas

Anvisa Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ADF Associação em dose fixa

INTRODUÇÃO

Associações medicamentosas podem ser utilizadas em diferentes condições de saúde, e devem ter qualidade, segurança e eficácia comprovadas, com riscos e benefícios bem definidos.

O registro de uma associação medicamentosa se justifica quando há uma população de pacientes definida para a qual uma combinação particular de ativos em uma razão fixa de doses tenha demonstrado ser segura e eficaz, e quando todos os princípios ativos contribuem para o efeito terapêutico.

O presente Guia é uma orientação para o Registro de Novas Associações em Dose Fixa de Medicamentos Sintéticos e Semi-Sintéticos, para uso oral, conforme legislação específica. O objetivo deste Guia é esclarecer os requisitos regulatórios de eficácia e segurança necessários para o registro de uma ADF na Anvisa. São abordados neste Guia somente os requisitos para os estudos não clínicos e clínicos, sendo que todos os demais itens das normas específicas devem ser cumpridos para o registro sanitário do produto.

Para efeito deste Guia, foram adotadas as seguintes definições:

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.

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.

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.

Capítulo 1

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Para o registro de novas associações são aceitos no máximo 3 (três) princípios ativos na mesma formulação por apresentação oral, ou quatro, caso um deles seja a cafeína.

Os dados de eficácia e segurança de uma associação podem ser obtidos a partir de estudos clínicos realizados com medicamentos contendo os princípios ativos isolados administrados concomitante, ou com a associação em dose fixa desses princípios ativos. Não são aceitos, para fins de registro de uma associação, a apresentação exclusiva de estudos clínicos nos quais foram utilizados os princípios ativos de forma isolada, ou seja, estudos nos quais não foi avaliado o uso concomitante dos princípios ativos.

Quando os dados clínicos apresentados forem dos medicamentos com os princípios ativos isolados com administração concomitante, estudos de bioequivalência entre as monodrogas administradas concomitantemente e a ADF são necessários para que os dados dos estudos clínicos sejam extrapolados para a ADF que se pretende registrar.

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 ser relativos às concentrações, regime posológico, indicações terapêuticas, população alvo, dentre outros aspectos pretendidos.

A origem dos dados de eficácia e segurança de uma associação pode variar de acordo com o nível de evidência disponível na literatura. As evidências não clínicas e clínicas citadas neste Guia podem ser constituídas de dados originais do desenvolvimento da associação ou dados da literatura ou ambos. Quando os dados clínicos forem provenientes da literatura científica, os artigos apresentados devem estar publicados em revistas indexadas e cumprir com os requisitos estabelecidos no item 6.3 deste Guia. Nesses casos, estudos de bioequivalência são necessários para que os dados da literatura científica apresentados possam ser extrapolados para a ADF que se pretende registrar.

Capítulo 2

SITUAÇÕES PARA O REGISTRO DE UMA ADF

A solicitação de Registro de Nova Associação em Dose Fixa no país pode se enquadrar em uma das seguintes situações:

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.

Nesse caso, poderá ser apresentado relatório clínico baseado em dados de literatura publicados em revistas indexadas, desde que atendidos os requisitos estabelecidos no item 6.3 deste Guia.

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.

Nesse caso, sempre será necessária a condução de estudo clínico Fase III, e eventualmente de estudos clínicos Fase II com a associação.

Situação 03: a ADF proposta possui um ou mais princípios ativos novos no país.

Nesse caso, sempre será necessária a condução de estudos não clínicos e estudos clínicos Fase I, II e III com o produto que se pretende registrar.

Os estudos não clínicos, clínicos e de biodisponibilidade relativa necessários, poderão variar de acordo com a situação na qual a ADF se enquadra.

De acordo com a classe terapêutica da ADF, a Anvisa poderá editar, em conjunto com Sociedades Médicas Especializadas, Guias de orientação científica para o registro sanitário desses produtos, citando as associações com maior potencial de enquadramento nas situações 1 e 2.

Capítulo 3

JUSTIFICATIVA DA RACIONALIDADE DA ADF

A justificativa da racionalidade da 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.

As questões farmacocinéticas devem ser descritas conforme o tipo de associação. Quando uma das justificativas da racionalidade da associação é a ocorrência de interação farmacocinética, como nos casos em que um ativo aumenta a biodisponibilidade do outro, essa interação deve estar bem descrita, e os possíveis riscos e benefícios dessa interação devem ser adequadamente demonstrados.

Dentre as questões terapêuticas, deve-se observar que uma associação se justifica quando existe uma população definida que será beneficiada pela terapia combinada. Nos casos em que a justificativa da associação for a ocorrência de comorbidade, dados epidemiológicos da coexistência das doenças na população devem ser apresentados para justificar a racionalidade da associação. O mesmo raciocínio se aplica quando o objetivo da associação é aliviar diferentes sintomas de uma doença. É necessário que tais sintomas ocorram de forma simultânea, em intensidade clinicamente relevante e por um período de tempo para o qual o tratamento concomitante seja apropriado.

Deve-se considerar também, a compatibilidade entre o regime posológico e recomendações de administração, aprovados para os tratamentos com as monodrogas. Por exemplo, se a frequência de doses ao longo do dia é a mesma e se ambas possuem a mesma recomendação de administração.

Na justificativa da racionalidade da associação, é necessário que se faça uma argumentação sobre suas vantagens frente às desvantagens. Todas as possíveis vantagens e desvantagens devem ser listadas e discutidas de acordo com as evidências científicas disponíveis.

Dentre as possíveis vantagens de uma associação, pode-se citar:

- efeito aditivo ou sinérgico dos princípios ativos associados para cada indicação terapêutica ou;
- maior eficácia dos princípios ativos associados, sem aumento dos riscos quando comparado às monodrogas ou;
- mesma eficácia terapêutica com redução dos eventos adversos quando comparado às monodrogas ou;

- redução do desenvolvimento de resistência microbiana (para antimicrobianos) ou;
- simplificação do regime terapêutico.

Dentre as possíveis desvantagens de uma associação, pode-se citar:

- dificuldade de ajuste individual da posologia para diferentes pacientes. Isso pode ocorrer quando qualquer uma das monodrogas possui esquema de escalonamento de dose para adequação do tratamento do paciente, ou quando são necessários ajustes de doses para populações especiais ou;
- perfil de eventos adversos com a associação diferente daquele observado com princípios ativos utilizados separadamente, como aparecimento de um evento adverso ainda não relatado para a monodroga ou aumento da ocorrência de eventos adversos já descritos para os princípios ativos isolados.

Quando as monodrogas registradas possuem esquema de escalonamento de dose ou diferentes esquemas posológicos, a escolha de cada combinação de dose da ADF deve ser justificada quanto a relevância clínica. Nos casos de necessidade de ajuste de dose para populações especiais, essa informação deve estar claramente descrita em texto de bula.

Capítulo 4

ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

A necessidade de estudos não clínicos é definida de acordo com as evidências científicas disponíveis para a associação.

Os estudos não clínicos serão dispensados quando a associação de princípios ativos já tenha sido extensivamente utilizada em humanos, na faixa terapêutica que se pretende registrar, por um longo período e, possuir seu perfil de segurança estabelecido.

No processo de registro, nos casos em que não forem apresentados ensaios não clínicos, o solicitante deve enviar a justificativa técnica para a não realização dos estudos, citando as referências bibliográficas que embasam a justificativa.

Os estudos não clínicos serão necessários quando:

- a formulação possuir excipientes cuja segurança não esteja bem estabelecida ou quando o perfil de impurezas da associação é significativamente diferente dos produtos contendo as monodrogas;
- o perfil de segurança da associação ainda não estiver bem estabelecido;
- a faixa terapêutica proposta ainda não tiver sido estudada tanto para os princípios ativos isolados, como para os associados;
- entre os princípios ativos da associação, um ou mais forem novos 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.

Quando, o perfil de segurança da associação ainda não está estabelecido, estudos não clínicos devem ser conduzidos para investigar possíveis efeitos toxicológicos aditivos ou sinérgicos.

Os estudos não clínicos, quando necessários, devem ser conduzidos de acordo com o “Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Segurança Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos” da Anvisa.

Capítulo 5

ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Os estudos de biodisponibilidade podem ter diferentes objetivos dependendo da situação em que a ADF que se pretende registrar se enquadra. O estudo pode ser delineado com a finalidade de estudar as interações farmacocinéticas entre os princípios ativos presentes na associação ou com a finalidade de estabelecer a bioequivalência entre o produto que será registrado e os produtos que foram utilizados nos estudos clínicos que subsidiam o registro.

A possibilidade de interações farmacocinéticas entre os princípios ativos deve sempre ser considerada. O solicitante do registro deve fornecer dados que demonstrem que essas interações não ocorrem ou, se ocorrem, que estão claramente definidas.

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 de biodisponibilidade relativa devem ser conduzidos para elucidar quaisquer interações farmacocinéticas entre os princípios ativos. Esses estudos são obrigatórios e devem preceder os estudos clínicos que serão conduzidos com a associação.

Os estudos de bioequivalência são sempre necessários quando os estudos clínicos que serão apresentados para o registro da associação não foram realizados com a ADF que será registrada. Os medicamentos que serão utilizados como referência para estes estudos devem pertencer a Lista de Medicamentos de Referência da Anvisa

Os estudos de bioequivalência se aplicam à situação 01, ou seja, quando a nova ADF possui os mesmos princípios ativos, nas mesmas concentrações e mesma posologia que um regime de tratamento com uso concomitante das monodrogas que possuem seu perfil de segurança e eficácia bem estabelecidos por meio de evidência científica disponível na literatura, e as interações farmacocinéticas já estão bem definidas. Normalmente, os estudos clínicos disponíveis apresentados para o registro são conduzidos com as monodrogas registradas administradas concomitantemente.

Nesse caso, para a aprovação da nova ADF, é necessário determinar se a velocidade e extensão da absorção de cada um dos componentes combinados é a mesma após administração concomitante destes componentes isolados, podendo assim, os dados de eficácia e segurança disponíveis para a associação serem extrapolados para a ADF que se pretende registrar. Caso durante a avaliação do registro se conclua que os dados clínicos apresentados de uma 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.

Nas situações 2 e 3 os estudos de bioequivalência também podem ser necessários, quando nos estudos clínicos tenham sido estudadas as monodrogas administradas concomitante, e não a ADF que será registrada.

No caso da situação 03, além das considerações sobre as interações farmacocinéticas entre os ativos da ADF, todos os estudos para a nova molécula deverão seguir o que está determinado para o registro de Medicamento Novo.

Os estudos de biodisponibilidade relativa deverão seguir as normas e Guias vigentes da Anvisa que regulamentam o tema.

Capítulo 6

ESTUDOS CLÍNICOS

6.1 Requisitos Gerais

Os dados de eficácia e segurança de uma associação podem ser obtidos a partir de estudos clínicos realizados com a administração concomitante de medicamentos com os princípios ativos isolados ou com a ADF que se pretende registrar.

Os estudos clínicos que subsidiarão o registro podem ser provenientes da literatura (situação 01) de estudos originais desenvolvidos pelo detentor do produto ou de ambos. Independentemente da origem, os estudos clínicos que serão apresentados devem estar de acordo com os requisitos descritos neste Capítulo. Em cada caso deve-se avaliar a necessidade de estudos de biodisponibilidade relativa conforme Capítulo 5 deste Guia.

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. 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, essa superioridade da associação deve ser demonstrada. Os medicamentos que são utilizados como comparadores nos estudos clínicos obrigatoriamente devem ser produtos já registrados que possuem qualidade, eficácia e segurança já conhecidos.

Os estudos clínicos devem contemplar as doses e posologia que se pretende registrar. Nos casos em que diferentes razões de dose dos princípios ativos serão objeto de registro, é importante que os dados clínicos permitam avaliar o perfil de risco e benefício de cada uma delas.

Para as associações em cujos estudos farmacocinéticos fique demonstrada a existência de interações farmacocinéticas, os estudos clínicos de eficácia e segurança devem avaliar a influência dessa interação no perfil de eficácia e segurança da associação.

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.

Por exemplo, quando o objetivo do estudo é demonstrar eficácia superior da associação em comparação ao tratamento com as monoterapias, um ensaio de superioridade pode

fornecer a confiança estatística necessária para a comprovação dessa hipótese. Nos casos em que a hipótese é diminuição dos eventos adversos com manutenção da eficácia, delineamentos diferentes podem ser definidos para cada desfecho que será estudado: não inferioridade para o desfecho de eficácia e superioridade para o desfecho de segurança.

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

Somente serão aprovadas as indicações, doses e posologias utilizadas nos estudos clínicos para a população estudada.

Na submissão da solicitação de registro não é necessário enviar estudos clínicos das monodrogas. Todos os dados clínicos devem ser da associação que será registrada, inclusive, os dados de Farmacovigilância que possam vir a ser apresentados.

Após registro do produto, 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.

6.2 Requisitos Específicos

Para as associações que se enquadram na situação 01, o relatório clínico poderá ser baseado em dados de literatura da associação publicados em revistas indexadas conforme item 6.3, devendo-se em todos os casos, apresentar publicações referentes a estudos clínicos Fase III, randomizados, controlados, referentes à ADF ou ao uso concomitante dos princípios ativos que a compõem. Devem-se observar as exigências relativas aos estudos de bioequivalência descritos no Capítulo 5.

Os seguintes aspectos devem ser estabelecidos e comprovados por meio de estudos clínicos: 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; manutenção do perfil de risco e benefício da ADF em relação ao uso dos princípios ativos isolados. No caso de melhora de adesão fazer parte do racional para registro da ADF, tal aspecto deve ser documentado fundamentado em dados científicos.

Para as associações que se enquadram na situação 02, podem ser necessários estudos clínicos de fase II, para estabelecimento das doses ideais que serão utilizadas nos estudos de fase III. Por exemplo, nos casos em que um dos princípios ativos potencializa o efeito dos outros, 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. Caso esses estudos não sejam conduzidos, será necessário apresentar justificativa com base em evidências científicas para a determinação das doses dos

estudos de fase III.

Para as associações que se enquadram na situação 3, os estudos clínicos devem cumprir os mesmos requisitos exigidos para registro de Medicamento Novo. Nesse caso, o produto será classificado como medicamento novo e deverá atender aos requisitos legais para este registro.

6.3 Dados de literatura

A comprovação de eficácia e segurança com base em dados de literatura deve ser feita por meio de estudos clínicos publicados em revistas indexadas. Os medicamentos utilizados nos estudos clínicos devem possuir qualidade, eficácia e segurança já conhecidos e um histórico amplo de comercialização.

A avaliação dos estudos contemplará a qualidade e consistência da literatura apresentada, além da sua adequação para o registro que está sendo proposto com relação a via de administração, forma farmacêutica, concentração, população alvo, posologia, indicação terapêutica, entre outros aspectos.

O solicitante deve elaborar um relatório clínico que permita o entendimento do conjunto de dados apresentados. O relatório clínico deve conter:

- Um resumo da metodologia utilizada para busca dos artigos citando bases de dados que foram pesquisadas, critérios de inclusão e exclusão dos artigos e data da pesquisa e;
- Uma análise criteriosa e consistente do conjunto de estudos apresentados, levando em consideração as variáveis estudadas e sua aplicabilidade e relevância clínica para as indicações terapêuticas propostas.

Os resultados dos estudos clínicos apresentados devem ser referentes, especificamente, às concentrações e razões de dose que se pretende registrar. Estudos com resultados favoráveis e desfavoráveis à associação devem estar presentes na análise.

Todos os artigos utilizados devem ser apresentados juntamente com o relatório clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMEA. Guideline on Clinical Development of Fixed Combinations Medical Products – CHMP/EWP/240/95 Rev. 1. London: 2009. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/024095enfin.pdf>. Acesso em: 03 mai. 2010.
2. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Fixed Dose Combinations, Co-Packaged Drug Products, and Single-Entity Versions of Previously Approved Antiretrovirals for the Treatment of HIV. Maryland: 2006. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079742.pdf>. Acesso em: 03 mai. 2010.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. WHO Technical Report Series - Anexo 5 - Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products - No. 929 Geneva: 2005. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf. Acesso em: 03 mai. 2010.



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério
da Saúde

