



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NOTA TÉCNICA Nº 06/2012/COBIO/GESEF/GGMED/ANVISA-MS

Orientações a respeito da alínea p, do item 1, do Anexo da Resolução - RE 1170, de 19 de Abril de 2006: Relação de fármacos cujos estudos de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência devem ser conduzidos em pacientes e atender a aspectos técnicos especiais.

1. Esta Nota Técnica traz orientações a respeito da alínea p, do item 1, do Anexo da Resolução - RE 1170, de 19 de Abril de 2006.
2. Estudos de Biodisponibilidade relativa/Bioequivalência (BD/BE) com fármacos constantes no anexo I devem ser conduzidos em pacientes pertencentes à população alvo do medicamento em estudo, que estejam em tratamento de alguma patologia para a qual o medicamento de referência é indicado, conforme sua bula. Estes estudos devem ainda atender aos aspectos técnicos descritos nessa nota.
3. Esta nota não exime os pesquisadores da responsabilidade de avaliarem o potencial toxicológico dos fármacos ao planejarem estudos de BD/BE, estejam ou não estes relacionados no anexo I.
 - 3.1. Com base nesse potencial toxicológico os pesquisadores devem decidir sobre a participação de pacientes ou voluntários sadios e a dose mais adequada para ser empregada no estudo.
4. Grávidas ou lactantes não devem participar dos estudos.
 - 4.1. Quando aplicável, devem ser prescritos métodos contraceptivos e/ou selecionadas voluntárias com esterilização definitiva.
5. Em caso de participação de pacientes com distintos esquemas terapêuticos de dose, devem ser administradas unidades farmacotécnicas de mesma concentração.
 - 5.1. Caso o número de unidades farmacotécnicas a ser administrado seja incompatível com o uso normal da medicação, o paciente não deve ser incluído no estudo.
 - 5.2. O modelo estatístico adotado deve considerar a diferença de doses administradas aos pacientes.
6. Devem ser incluídos nos estudos preferencialmente pacientes em esquema de monoterapia.
 - 6.1. Em caso de uso de medicação concomitante, esta deve estar presente em ambos os períodos.
7. Para estudos cruzados (*crossover*) a dose de um mesmo paciente deve ser a mesma nos dois períodos, não sendo permitida a normalização de dose.

8. O estudo pode ser conduzido em dose única ou doses múltiplas.
 - 8.1. Deve ser utilizado preferencialmente o desenho em dose única.
 - 8.2. O regime terapêutico (posologia) dos pacientes não deve ser alterado para fins de estudos de BD/BE.
 - 8.3. O paciente que tiver seu regime terapêutico alterado durante o estudo deverá ser excluído.
 - 8.4. Em estudos com doses múltiplas deve ser assegurada a obtenção do estado de equilíbrio antes das coletas das amostras.
 - 8.5. Em estudos com doses múltiplas o tempo de início das coletas deve ser o mesmo nos diferentes períodos.
9. Em estudos com desenho paralelo deve ser feito o balanceamento dos pacientes nos grupos teste e comparador considerando o estágio e o tipo da patologia, o histórico do tratamento e o regime de dose.
10. O delineamento do protocolo e a condução do estudo devem considerar as advertências, precauções, contraindicações, interações medicamentosas, eventos adversos esperados e outras informações constantes na bula do medicamento de referência.
 - 10.1. Os estudos devem ter acompanhamento específico para os eventos adversos potenciais de acordo com o fármaco e, sempre que necessário, devem incluir procedimentos adicionais de monitoramento dos voluntários, com ênfase na segurança.
 - 10.2. Todos os eventos adversos devem ser avaliados sob a luz da Intensidade (Leve, Moderada ou Intensa/Severo), Seriedade (Grave ou Não Grave), Previsibilidade (Previsto ou imprevisto), Relação com a droga do estudo (Não relacionado, Improvável, Possível, Provável ou Relacionada), Evolução (Recuperado, Recuperado com seqüelas, Não recuperado, Fatal ou Desconhecido) e Intervenção (Medicamentosa, Acompanhamento clínico, Repetição de exame, Internação ou Encaminhamento).
11. Para os estudos com fármacos listados no anexo I, quando a etapa clínica for realizada no Brasil, é autorizada a utilização de unidades hospitalares não certificadas em boas práticas de BD/BE pela ANVISA.
 - 11.1. As unidades hospitalares supracitadas deverão estar devidamente regularizadas junto à Vigilância Sanitária local.
 - 11.2. O estudo deverá ser conduzido por centro de BD/BE devidamente certificado, que deverá assegurar o cumprimento integral das Boas Práticas Clínicas e Laboratoriais durante todo o estudo.
12. Para os estudos com fármacos listados no anexo I, quando a etapa clínica for realizada fora do Brasil, unidades hospitalares não certificadas em boas práticas de BD/BE pela ANVISA somente poderão ser utilizadas mediante autorização prévia da ANVISA.

ANEXO I

Lista de fármacos cujos estudos de biodisponibilidade / bioequivalência devem ser conduzidos em pacientes.

azacitidina
clorambucila
clozapina
doxorubicina
etoposídeo
everolimo
felbamato
ganciclovir
goserrelina
leuprorelina
melfalana
mercaptopurina
nabilona
nilutamida
temozolomida
testosterona
topotecano
triptorelina
vorinostat