



Nota Técnica n.º 082/2015/SUMED/ANVISA

Referência	Despacho 389/2015 ASPAR.	
Assunto	Fosfoetanolamina.	
Expediente	968541153	Data: 02/12/2015

Veio a esta Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos - SUMED – o Despacho em referência, o qual solicita manifestação quanto à fosfoetanolamina, razão pela qual passamos aos seguintes esclarecimentos:

1. O registro de medicamentos no Brasil, assim como outros produtos de interesse para a saúde, a exemplo de alimentos, saneantes, cosméticos e insumos farmacêuticos, obedece às disposições da Lei nº. 6.360/1976.
2. Temos ainda que, segundo a Lei nº. 5.991/1973, compreende-se por medicamento todo produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Assim, qualquer produto, independentemente da natureza (vegetal, animal, mineral ou sintética), que possuir alegações terapêuticas deve ser considerado medicamento e precisa de registro para ser fabricado e comercializado.
3. Desde 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e a determinação de suas competências por meio da Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, essa atividade tornou-se responsabilidade da Agência. Logo, para que um medicamento venha a ser registrado e comercializado, é necessário que a Anvisa avalie a documentação administrativa e técnico-científica relacionada à qualidade, à segurança e à eficácia do medicamento. Veja-se o que diz o art. 16 da Lei nº 6.360, de 1976:

Art. 16 O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos:

[...]



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

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; (grifo nosso)

[...]

4. Fundamental destacar que a concessão de registro sanitário consiste em ato administrativo vinculado, isto é, dependente, de maneira intrínseca, da prévia solicitação por parte do interessado na fabricação e comercialização do produto, o qual requeira a concessão desse registro para posterior avaliação da agência. Para submissão de registro de medicamento com princípios ativos sintéticos ou semissintéticos, caso provável da fosfoetanolamina, faz-se necessário que o solicitante encaminhe para avaliação da Anvisa dossiê contendo, em linhas gerais, documentação administrativa, documentação de comprovação de qualidade e documentação de comprovação de segurança e eficácia do medicamento objeto do registro, além da certificação de cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Fabricação e Controle da linha em que esse será fabricado, sem prejuízo das respectivas autorizações sanitárias para o funcionamento da empresa, de acordo com o disposto em legislação específica.
5. Para comprovação de segurança e eficácia são apresentados, no dossiê de registro, dentre outros documentos, relatórios de estudos não clínicos (não realizados em seres humanos) e relatórios de estudos clínicos fase I, II e III (realizados em seres humanos). A análise desses dados deve-se pautar na relação benefício/risco do medicamento. São registrados os medicamentos cujos estudos comprovem que os benefícios superam os riscos. A fim de prevenir reações deletérias e mitigar perigos inerentes à utilização de tais produtos, é necessário que o medicamento seja de boa qualidade, seguro, eficaz e que seja usado de forma racional.
6. De forma geral, quando da pesquisa clínica de fase I, avaliam-se a segurança e a toxicidade do produto em humanos, realizada, na maioria das vezes, em voluntários saudáveis. Na fase II, inicia-se a pesquisa a fim de apurar a eficácia do medicamento

contra a doença, ou seja, se ele funciona adequadamente no trato de determinada doença, e também são obtidas informações mais detalhadas sobre a toxicidade. Apenas se lograr bons resultados é que o medicamento será submetido a um estudo clínico fase III. Essa fase envolve um número muito maior de pacientes, sendo geralmente feita em vários centros de pesquisa, em diferentes países. Somente após a conclusão de todas essas etapas poderá o medicamento ser submetido à Agência Reguladora para fins de concessão de registro. Por fim, realizam-se os estudos fase IV de modo a asseverar que os resultados obtidos na etapa anterior (fase III) são aplicáveis em uma grande parte da população doente. Nessa fase, o medicamento já foi aprovado para ser comercializado.

7. 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.

8. Cabe esclarecer que são necessários os seguintes Estudos Pré-Clínicos antes da condução das Fases Clínicas I-III:

Fase I:

- Segurança Farmacológica (SNC; CV; Respiratório);
- Toxicidade Aguda;
- Genotoxicidade Inicial;
- Toxicidade Reprodutiva Inicial;
- Tolerância Local;
- Farmacocinéticos.



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

Fases II/III:

- Genotoxicidade completos;
- Toxicidade Reprodutiva Completa (machos e fêmeas);
- Toxicidade em Doses Repetidas (Extensão);
- Extensão dos Estudos Farmacocinéticos.

Fase III:

- Drogas para Uso Crônico;
- Toxicidade Crônica (roedores e não roedores);
- Carcinogenicidade;
- Estudos adicionais específicos (alertas).

9. Para a realização desses estudos é necessário observar os seguintes pontos:

ENSAIOS CLÍNICOS - FASE I

Objetivos:

- Dados farmacocinéticos;
- Dados farmacodinâmicos;
- Perfil de eventos adversos;
- Estabelecer dose para a atividade farmacodinâmica e/ou toxicológica.

Participantes: Voluntários Sadios (exceto para drogas tóxicas)

Observações: Dose Inicial baseada em estudos com animais

Farmacocinética e metabolismo:

.... Informações iniciais sobre atividade e segurança para subsidiar estudos clínicos de Fase II com pacientes.

ENSAIOS CLÍNICOS - FASE II

Objetivos:Iniciar as determinações de eficácia e segurança em pacientes

- seleção de dose/intervalo

....Estabelecer dados de ADME (absorção/distribuição/metabolismo/ excreção) para subsidiar estudos de fase III.

Participantes:

.... Normalmente pacientes apenas com doença/condição pesquisada.

.... Em estudos fase II tardios os pacientes podem ter doenças/terapias concomitantes

ENSAIOS CLÍNICOS - FASE III

Grandes Estudos Controlados com Pacientes portadores da doença pesquisada

Significativos endpoints clínicos.



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

Participantes:

- Geralmente são estudos multicêntricos envolvendo centenas de pacientes
- .. Rigorosos critérios de exclusão e inclusão
- .. Estudos controlados - Placebo e/ou medicamento ativo

10. Cada uma dessas fases tem de ser aprovada pelos órgãos competentes, como o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), a Comissão de Ética em Pesquisa (CONEP) e a Anvisa.
11. Além dos requisitos clínicos, para serem registrados no Brasil os medicamentos devem apresentar no dossiê garantias sobre a qualidade, o prazo de validade e condições de armazenamento. Estes requisitos são obrigatórios, visto que o descumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis pode resultar em sérias implicações na saúde dos pacientes. Dessa forma, para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, a sua produção e liberação para o uso deve ser baseada no cumprimento integral da regulamentação sanitária.
12. Logo, percebe-se que o caminho legal para o fornecimento de um medicamento no país é a solicitação do registro, perante esta Agência, para a validação dos dados de qualidade, eficácia e segurança, com as respectivas responsabilidades da empresa, somado ao monitoramento pós-comercialização (farmacovigilância) e os estudos clínicos fase IV.
13. Não há na Anvisa qualquer registro concedido ou pedido de registro para medicamento com o princípio ativo fosfoetanolamina. Nesse contexto, ressaltamos que também não há em curso qualquer avaliação de projetos contendo a fosfoetanolamina para fins de pesquisas clínicas, envolvendo seres humanos.
14. Isto posto, a comercialização bem como a disponibilização para uso do produto fosfoetanolamina afrontam o que prevê a Lei nº. 6.360/76, que em seu artigo 12 dispõe expressamente: "... nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado..."

15. Desta arte, não há nenhuma avaliação de qualidade, segurança ou eficácia da fosfoetanolamina realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portanto, a Anvisa não tem como reconhecer, por absoluta carência de dados científicos, a suposta eficácia da fosfoetanolamina para o tratamento do câncer. Em outras palavras, os efeitos da fosfoetanolamina são totalmente desconhecidos. Incumbe alertar que todos os tipos de tratamentos devem ser fundamentados em resultados de estudos conduzidos segundo protocolos rigorosos, de acordo com a rigidez própria do método científico.
16. A descoberta de novos medicamentos está relacionada às inovações científicas e tecnológicas. O processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos é altamente complexo, sendo necessariamente longo o tempo decorrido entre a síntese de uma substância inédita em laboratório e a sua disponibilização, com fins terapêuticos, às massas.
17. As terapias inovadoras desenvolvidas por pesquisadores renovam a esperança de pacientes, e a Anvisa atua comprometida em promover, no âmbito de suas atribuições, o acesso a novas terapias. Não obstante, é essencial que a Agência receba a solicitação de registro ou, neste caso, a solicitação de pesquisa clínica substanciada com a necessária documentação que aponte as evidências de eficácia, efetividade, eficiência, inocuidade e qualidade.
18. Como adendo, é fundamental esclarecer que o comércio e a dispensação de medicamentos é privativo de farmácias, drogarias e postos de medicamentos, observadas as definições estampadas na Lei n. 5.991/1973.
19. Cabe-nos pontuar que Anvisa é autoridade regulatória investida do poder-dever de regulamentar, monitorar e fiscalizar a produção, comercialização e utilização dos medicamentos, atuando de forma convergente com as melhores referências internacionais, de modo a fortalecer os padrões regulatórios e de garantia de qualidade. Assim fazendo, contribui para que todos os medicamentos tenham qualidade, segurança e eficácia garantidas, promovendo seu emprego terapêuticamente correto e custo-efetivo por profissionais de saúde e usuários.



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

20. Por fim, ressaltamos que foi criado grupo de trabalho para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina, através da PORTARIA Nº 1.767, DE 29 DE OUTUBRO DE 2015, anexa.

Estamos à disposição para quaisquer outras informações que se julgarem necessária.

É o entendimento que submeto à consideração superior.


Ana Cecilia F. de A. Martins de Moraes
Especialista em Regulação em Vigilância Sanitária
SUMED/ANVISA

De acordo.

Brasília, 03/12/2015


Graziela Costa Araujo
SIAPE 1517463
Superintendente Substituta
SUMED/ANVISA
Meiruze Sousa Freitas
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos
SUMED/ ANVISA/MS

Institui Grupo de Trabalho para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina.



O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso da atribuição que lhe confere o inciso I do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e

Considerando o disposto no art. 200, inciso V, da Constituição Federal, que atribui ao Sistema Único de Saúde (SUS) a competência, nos termos da lei, de incrementar, em sua área de atuação, o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação;

Considerando o disposto no art. 6º, inciso X, da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que inclui, no campo de atuação do SUS, o incremento, em sua área de atuação, do desenvolvimento científico e tecnológico;

Considerando a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências;

Considerando a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, que estabelece medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação e ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento industrial do país, nos termos dos arts. 218 e 219 da Constituição Federal;

Considerando a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde, aprovada na 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CNCTIS) e referendada na 151ª Reunião Ordinária do Conselho Nacional de Saúde (CNS), em 17 de fevereiro de 2005; e

Considerando que compete ao Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) promover, em articulação com instituições de ciência e tecnologia e agências de fomento, a realização de pesquisas estratégicas em saúde, resolve:

Art. 1º Fica instituído Grupo de Trabalho para apoiar as etapas de desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina.

Art. 2º O Grupo de Trabalho de que trata esta Portaria tem os seguintes objetivos:

I - atuar junto a órgãos e entidades públicas que podem contribuir nas várias etapas de desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina;

II - atuar junto a laboratórios públicos oficiais para o desenvolvimento da produção de lotes da fosfoetanolamina de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF); e de desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina, que conterà as seguintes etapas de realização sucessivas e interdependentes:

- a) caracterização da molécula;
- b) realização de estudos não-clínicos para determinar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção, o mecanismo de ação, a toxicologia completa e a toxicidade farmacológica;
- c) desenvolvimento da formulação;
- d) estudos de farmacocinética e farmacodinâmica em animais; e) produção de lotes de acordo com as BPF;
- f) realização de estudos pré-clínicos de caracterização de mecanismos de ação, alvos e potenciais biomarcadores;
- g) realização de ensaios clínicos, incluindo elaboração e submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM); e
- h) realização de estudos de farmacovigilância.

Parágrafo único. A etapa de realização de ensaios clínicos de que trata este artigo contará com o apoio da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC), instituída nos termos da Portaria nº 192/GM/MS, de 31 de janeiro de 2014.

Art. 3º O Grupo de Trabalho será composto por:

I - representantes do Ministério da Saúde:

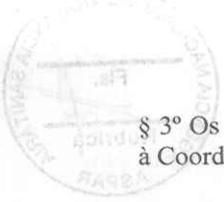
- a) 1 (um) do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS), que o coordenará;
- b) 1 (um) do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS/SCTIE/MS);
- c) 1 (um) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS);
- d) 1 (um) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA/SAS/MS); e
- e) 1 (um) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ);

II - 1 (um) representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); e

III - 1 (um) representante do grupo detentor da patente de síntese da molécula fosfoetanolamina.

§ 1º Os representantes de que trata o Grupo de Trabalho atuarão de acordo com as respectivas atribuições e responsabilidades nos termos da lei.

§ 2º Cada representante titular terá um suplente, que o substituirá em seus impedimentos eventuais ou permanentes.



§ 3º Os representantes titulares e os respectivos suplentes serão indicados pelos dirigentes dos respectivos órgãos e entidades à Coordenação do Grupo de Trabalho no prazo de 5 (cinco) dias contado da data de publicação desta Portaria.

§ 4º A participação das entidades elencadas nos incisos II e III do "caput" será formalizada após resposta a convite a eles encaminhado pelo Ministro de Estado da Saúde.

§ 5º O Grupo de Trabalho poderá convidar representantes de órgãos e entidades, públicas e privadas, além de especialistas nos assuntos relacionados ao tema, quando entender necessário para o cumprimento dos objetivos previstos nesta Portaria.

Art. 4º O DECIT/SCTIE/MS fornecerá o apoio administrativo necessário ao desenvolvimento das atividades do Grupo de Trabalho.

Art. 5º O Grupo de Trabalho terá prazo máximo de 60 (sessenta) dias para apresentar relatório final das atividades realizadas ao Ministro de Estado da Saúde.

Art. 6º As funções dos membros do Grupo de Trabalho não serão remuneradas e seu exercício será considerado de relevante interesse público.

Art. 7º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCELO CASTRO

