


ANEXO IV –
**MÓDULO 2: VISÃO GERAL CLÍNICA - RESUMO CLÍNICO E MÓDULO 5: EFICÁCIA –
 RELATÓRIOS DE ESTUDOS CLÍNICOS**
Índice

MÓDULO 2: RESUMOS DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM	3
2.5: VISÃO GERAL CLÍNICA	3
Preâmbulo	3
Índice	4
Discussão detalhada do Conteúdo das Seções de Visão Clínica	5
2.7. RESUMO CLÍNICO	19
Preâmbulo	19
Índice	19
2.7.1 Resumo dos Estudos Biofarmacêuticos e Métodos Analíticos Associados	20
2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica	23
2.7.3 Resumo da Eficácia Clínica	28
2.7.4 Resumo de Segurança Clínica	35
2.7.5. Referências da Literatura	52
2.7.6. Sinopses de Estudos Individuais	52
Tabela 2.7.1.1 - Resumo dos Estudos de Biodisponibilidade	53
Tabela 2.7.1.2 - Resumo dos Estudos de Dissolução <i>In Vitro</i>	54
Tabela 2.7.2.1 - Resumos dos Estudos PK de Interação Medicamentosa	55
Tabela 2.7.3.1 - Descrição dos Estudos de Eficácia Clínica e Segurança	56
Tabela 2.7.3.2 - Resultados dos Estudos de Eficácia	57
Tabela 2.7.4.1 - Exposição dos indivíduos à droga de estudo por Dose Diária Média e Duração da Exposição	58
Tabela 2.7.4.2 - Perfil Demográfico de Pacientes em Teste de Ensaios Controlado	59



Tabela 2.7.4.3 - Incidência de Eventos na base de dados agrupada de estudos controlados por placebo e por controle ativo.....	60
Tabela 2.7.4.4 - Incidência de Eventos Adversos em Estudos Individuais.....	61
Tabela 2.7.4.5 - Retiradas de pacientes por estudo	62
Tabela 2.7.4.6 - Lista de Mortes.....	63
MÓDULO 5: RELATÓRIOS DE ESTUDOS CLÍNICOS	64
Preâmbulo	64
Organização Detalhada de Relatórios de Estudos Clínicos e Informações Relacionadas no Módulo 5.....	64
5.1. Índice do Módulo 5.....	64
5.2 Listagem Tabular de Todos os Estudos Clínicos.....	66
5.3 Relatórios dos Estudos Clínicos	66
5.3.1 Relatórios dos Estudos Biofarmacêuticos.....	66
5.3.2 Relatórios de Estudos Pertinentes para Farmacocinética Usando Biomateriais Humanos.....	67
5.3.3 Relatórios de Estudos Farmacocinéticos Humanos (PK)	68
5.3.4 Relatórios de Estudos Farmacodinâmicos Humanos (PD).....	70
5.3.5. Relatórios de Estudos de Eficácia e Segurança.....	71
5.3.6 Relatórios de Farmacovigilância - Experiência Pós-Comercialização .	75
5.3.7 Formulários de Relatório de Caso e Listagens de Pacientes Individuais	75
5.4. Referências da Literatura	75
Tabela 5.1 Listagem dos Estudos Clínicos	77



MÓDULO 2: RESUMOS DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM

2.5: VISÃO GERAL CLÍNICA

Preâmbulo

A Visão Geral Clínica destina-se a fornecer uma análise crítica dos dados clínicos no Documento Técnico Comum (CTD). A Visão Geral Clínica deve necessariamente fazer referência aos dados da petição fornecidos no Resumo Clínico compreensivo, aos relatórios de estudos clínicos individuais (ICH E3) e a outros relatórios relevantes; contudo deve apresentar principalmente as conclusões e implicações desses dados e não deve recapitulá-los. Especificamente, o Resumo Clínico deve fornecer um resumo factual detalhado da informação clínica no CTD e a Visão Geral Clínica deve fornecer uma discussão e interpretação sucinta desses achados juntamente com qualquer outra informação relevante (e.g., dados pertinentes em animais ou problemas de qualidade do medicamento que podem ter implicações clínicas).

A Visão Geral Clínica destina-se principalmente a ser utilizada por agências reguladoras na revisão da seção clínica de uma petição de registro. Essa seção também deve ser uma referência útil aos achados clínicos gerais para a equipe da agência reguladora envolvida na revisão de outras seções da petição de registro. A Visão Geral Clínica deve apresentar os pontos fortes e as limitações do programa de desenvolvimento e os resultados dos estudos, bem como analisar os benefícios e os riscos do medicamento em seu uso pretendido e descrever como os resultados dos estudos suportam as partes críticas da informação de bula.

Para alcançar esses objetivos, a Visão Geral Clínica deve:

- Descrever e explicar a abordagem geral do desenvolvimento clínico de um medicamento, incluindo decisões críticas do desenho do estudo.
- Avaliar a qualidade do desenho e condução dos estudos e incluir uma declaração sobre a conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC).
- Fornecer uma visão geral breve dos achados clínicos, incluindo limitações importantes (e.g., falta de comparações com um comparador ativo



especialmente relevante, ausência de informação em algumas populações de pacientes ou em desfechos pertinentes ou de uso em terapia combinada).

- Fornecer uma avaliação de benefícios e riscos com base nas conclusões dos estudos clínicos relevantes, incluindo a interpretação de como os resultados de eficácia e segurança são compatíveis com a posologia e indicação-alvo propostas e uma avaliação de como dizeres de bula e outras abordagens podem otimizar benefícios e gerenciar riscos.
- Abordar questões específicas de eficácia ou de segurança encontradas no desenvolvimento e como elas foram avaliadas e resolvidas.
- Explorar questões não resolvidas, explicar por que elas não devem ser consideradas como barreiras à aprovação e descrever planos para resolvê-las.
- Explicar a base para aspectos importantes ou não usuais dos dizeres de bula.

A Visão Geral Clínica geralmente deve ser um documento relativamente curto (cerca de 30 páginas). O tamanho, no entanto, dependerá da complexidade da petição. O uso de gráficos e tabelas concisas no corpo do texto é estimulado por serem concisos e para facilitar a compreensão. Não se pretende que o material apresentado por completo em outro lugar seja repetido na Visão Geral Clínica. Referências cruzadas para apresentações mais detalhadas fornecidas no Resumo Clínico ou no Módulo 5 são encorajadas.

Índice

2.5.1 Racional de Desenvolvimento do Medicamento

2.5.2 Visão Geral Biofarmacêutica

2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica

2.5.4 Visão Geral de Eficácia

2.5.5 Visão Geral de Segurança

2.5.6 Conclusões de Benefício e de Risco

2.5.6.1 Contexto Terapêutico



2.5.6.1.1 Doença ou Condição

2.5.6.1.2 Terapias Atuais

2.5.6.2 Benefícios

2.5.6.3 Riscos

2.5.6.4 Avaliação Benefício-Risco

2.5.6.5 Apêndice

2.5.7 Referências da Literatura

Discussão detalhada do Conteúdo das Seções de Visão Clínica

2.5.1 Racional de Desenvolvimento do Medicamento

A discussão sobre o racional para o desenvolvimento do medicamento deve:

- Identificar a classe farmacológica do medicamento;
- Descrever a condição clínica / fisiopatológica específica que o medicamento pretende tratar, prevenir ou diagnosticar (a indicação pretendida);
- Incluir uma breve visão geral das principais terapias atualmente utilizadas na população alvo;
- Resumir brevemente os antecedentes científicos que apoiaram a investigação do medicamento para a(s) indicação(ões) que foi(ram) pesquisada(s);
- Descrever brevemente o programa de desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo estudos clínicos em andamento e planejados e a base para a tomada de decisão para protocolar a petição em determinado estágio do programa. Descrever resumidamente os planos para o uso de dados clínicos estrangeiros (ICH E5);
- Registrar e explicar a concordância ou a falta de concordância com as abordagens atuais de pesquisa em relação ao desenho, condução e análise dos estudos. A literatura utilizada deve ser referenciada. A orientação e o



aconselhamento regulatórios (pelo menos da(s) região(s) onde a visão geral clínica está sendo submetida) devem ser identificados, com discussão de como essa orientação foi implementada. Os documentos de aconselhamento formal (e.g., minutas oficiais da reunião, orientação oficial, cartas das autoridades reguladoras) devem ser referenciados, com cópias incluídas na seção de referências do Módulo 5.

2.5.2 Visão Geral de Biofarmacêutica

O objetivo desta seção é apresentar uma análise crítica de quaisquer questões importantes relacionadas à biodisponibilidade que possam afetar a eficácia e/ou a segurança da(s) formulação(ões) a ser(em) comercializada(s) (e.g., a proporcionalidade de posologia/forma farmacêutica, as diferenças entre a formulação a ser comercializada e a formulação utilizada nos ensaios clínicos e a influência de alimentos na exposição).

2.5.3 Visão Geral de Farmacologia Clínica

O objetivo desta seção é apresentar uma análise crítica dos dados farmacocinéticos (PK), farmacodinâmicos (PD) e in vitro relacionados no formato CTD. A análise deve considerar todos os dados relevantes e explicar por que e como os dados suportam as conclusões extraídas. Deve enfatizar resultados inusitados e problemas conhecidos ou potenciais ou registrar a falta dos mesmos. Esta seção deve abordar:

- farmacocinética, como e.g., PK comparativo em indivíduos saudáveis, pacientes e populações especiais; PK relacionada a fatores intrínsecos (e.g., idade, sexo, raça, insuficiência renal e hepática) e a fatores extrínsecos (e.g., fumar, drogas concomitantes, dieta); taxa e extensão da absorção; distribuição, incluindo ligação com proteínas plasmáticas; rotas metabólicas específicas, incluindo efeitos de possível polimorfismo genético e a formação de metabólitos ativos e inativos; excreção; alterações na farmacocinética dependentes do tempo; problemas relacionados à estereoquímica; interações de PK clinicamente relevantes com outros medicamentos ou outros IFAs.
- Farmacodinâmica, e.g., informação sobre o mecanismo de ação, como a ligação ao receptor; início e/ou compensação de ação; relação de efeitos



farmacodinâmicos favoráveis e desfavoráveis à dose ou concentração plasmática (isto é, relações PK / PD); suporte de PD para a dose proposta e intervalo de dosagem; interações de PD clinicamente relevantes com outros medicamentos ou IFAs; possíveis diferenças genéticas na resposta.

- Interpretação dos resultados e implicações de estudos de imunogenicidade, estudos clínicos de microbiologia ou outros estudos de PD específicos de outras classes de drogas resumidos na seção 2.7.2.4 do Resumo Clínico.

2.5.4 Visão Geral de Eficácia

O objetivo desta seção é apresentar uma análise crítica dos dados clínicos pertinentes à eficácia do medicamento na população pretendida. A análise deve considerar todos os dados relevantes, sejam positivos ou negativos, e deve explicar o porquê e como os dados suportam a indicação proposta e a informação de Bula e Rotulagem. Os estudos considerados relevantes para a avaliação da eficácia devem ser identificados e as razões pelas quais os estudos aparentemente adequados e bem controlados não serem considerados relevantes devem ser fornecidas. Estudos terminados precocemente devem ser informados e seu impacto considerado.

As seguintes questões, em geral, devem ser consideradas:

- Características relevantes das populações de pacientes, incluindo características demográficas, estágio da doença, outras variáveis potencialmente importantes, populações de pacientes importantes excluídas dos estudos críticos e a participação de crianças e idosos (ICH E11 e E7). As diferenças entre a(s) população(ões) estudada(s) e a população na qual se espera que o medicamento seja usado após a comercialização devem ser discutidas.
- Implicações do desenho do estudo, incluindo a seleção de pacientes, a duração dos estudos e a escolha dos desfechos e do(s) grupo(s) controle(s). Deve ser dada especial atenção aos desfechos para os quais há experiência limitada. O uso de desfechos substitutivos deve ser justificado. A validação de qualquer escala usada deve ser discutida.



- Para estudos de não-inferioridade utilizados para demonstrar eficácia, evidências que sustentem que o estudo apresentava sensibilidade de efeito e que justifiquem a escolha da margem de não-inferioridade, (ICH E10).
- Métodos estatísticos e quaisquer questões que possam afetar a interpretação dos resultados do estudo (e.g., modificações importantes no desenho do estudo, incluindo avaliações de desfechos e análises planejadas, tal como foram especificadas no protocolo original; suporte para qualquer análise não planejada; procedimentos para tratar dados faltantes e correções para desfechos múltiplos).
- Semelhanças e diferenças nos resultados entre os estudos ou em diferentes subgrupos de pacientes nos estudos e seus efeitos sobre a interpretação dos dados de eficácia.
- Relações observadas entre eficácia, dose e regime de dosagem para cada indicação, tanto na população geral como nos diferentes subgrupos de pacientes (ICH E4).
- Suporte para a aplicabilidade de dados gerados em uma região à uma nova região, quando apropriado (ICH E5).
- Para medicamentos destinados ao uso de longo prazo, achados de eficácia pertinentes à manutenção da eficácia a longo prazo e ao estabelecimento de posologia de longo prazo. O desenvolvimento de tolerância deve ser considerado.
- Dados sugerindo que os resultados do tratamento podem ser melhorados por meio do monitoramento da concentração plasmática, quando houver, e documentação para um intervalo ótimo de concentração plasmática.
- A relevância clínica da magnitude dos efeitos observados.
- Se os resultados de desfechos substitutivos forem requeridos, a natureza e a magnitude do benefício clínico esperado e a base para essas expectativas.
- Eficácia em populações especiais. Se a eficácia for afirmada com dados clínicos inadequados na população, deve ser fornecido embasamento para a



extrapolação da eficácia a partir dos efeitos na população geral.

2.5.5 Visão Geral de Segurança

O objetivo desta seção é fornecer uma análise crítica concisa dos dados de segurança, observando como os resultados suportam e justificam informações de Bula e Rotulagem propostas. Uma análise crítica da segurança deve considerar:

- Efeitos adversos característicos da classe farmacológica. Abordagens tomadas para monitorar efeitos similares devem ser descritas.
- Abordagens especiais para o monitoramento de eventos adversos específicos (e.g., oftalmológico, prolongamento do intervalo de onda Q e onda T).
- Informações relevantes de toxicologia animal e de qualidade do medicamento. Achados que afetem ou possam afetar a avaliação da segurança em uso clínico devem ser considerados.
- A natureza da população de pacientes e a extensão da exposição, tanto para medicamentos em teste como para tratamentos de controle. As limitações da base de dados de segurança, e.g., relacionadas aos critérios de inclusão/exclusão e dados demográficos do estudo, devem ser consideradas, assim como as implicações de tais limitações com relação à previsão da segurança do medicamento no mercado devem ser explicitamente discutidas.
- Eventos adversos comuns e não-graves, com referência às apresentações tabuladas dos eventos com o medicamento teste e com tratamentos de controle no Resumo Clínico. A discussão deve ser breve, com foco em eventos de frequência relativamente alta, aqueles com uma incidência maior do que o placebo e aqueles que se sabe que ocorrem em controles ativos ou outros membros da classe terapêutica. São de particular interesse os eventos substancialmente mais ou menos comuns ou problemáticos (considerando a duração e o grau dos eventos observados) com o medicamento teste do que com controles ativos.
- Eventos adversos graves (as tabulações relevantes do Resumo Clínico devem ser referenciadas). Esta seção deve discutir o número absoluto e a frequência



de eventos adversos graves, incluindo mortes e outros eventos adversos significativos (e.g., eventos levando à descontinuação ou modificação da dose) e devem discutir os resultados obtidos para os tratamentos teste versus controle. Quaisquer conclusões sobre a relação causal (ou falta desta) com o medicamento devem ser fornecidas. Devem ser considerados os achados laboratoriais que reflitam efeitos médicos graves reais ou possíveis.

- Semelhanças e diferenças nos resultados entre os estudos e seus efeitos sobre a interpretação dos dados de segurança.
- Quaisquer diferenças nas taxas de eventos adversos em subgrupos de população, como aqueles definidos por fatores demográficos, peso, doença concomitante, terapia concomitante ou metabolismo polimórfico.
- Relação de eventos adversos com a dose, regime de dose e duração do tratamento.
- Segurança em longo prazo ([E1A](#)).
- Métodos para prevenir, mitigar ou gerenciar eventos adversos.
- Reações devido a superdosagem; o potencial de dependência, fenômenos de rebote e abuso ou a falta de dados sobre esses problemas.
- Experiência de comercialização mundial. Deve-se discutir brevemente:
 - A extensão da experiência mundial,
 - Quaisquer questões de segurança novas ou diferentes das identificadas,
 - Quaisquer ações regulatórias relacionadas à segurança.
- Suporte para a aplicabilidade de dados gerados em uma região à uma nova região, quando apropriado (ICH E5).

2.5.6 Conclusões de Benefícios e Riscos



Preâmbulo

O objetivo desta seção é fornecer uma avaliação de benefício-risco do medicamento sucinta, integrada e claramente explicada para o seu uso pretendido. A avaliação de benefício-risco baseia-se na ponderação dos benefícios chave e dos riscos chave do medicamento. Os benefícios chave são os efeitos favoráveis geralmente avaliados por desfechos primários e outros clinicamente importantes nos estudos incluídos no programa de desenvolvimento; os riscos chave são os efeitos desfavoráveis que são importantes da perspectiva clínica e/ou saúde pública em termos de frequência e/ou gravidade. A identificação dos benefícios chave e dos riscos chave de um medicamento requer uma avaliação crítica da totalidade das informações de eficácia e segurança relativas ao medicamento. Nem todos os benefícios e riscos serão necessariamente considerados benefícios e riscos chave. As avaliações subsequentes de benefício-risco dos medicamentos aprovados são objeto da guia ICH E2C (R2) (Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco - PBRER), que também usa os conceitos de benefícios e riscos chave.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao completar esta seção:

- Os aspectos do contexto terapêutico, benefícios e riscos nas seções subsequentes mais relevantes para a avaliação de benefício-risco devem ser discutidos na Seção 2.5.6. Referências a informações mais detalhadas apresentadas em outro lugar devem ser usadas para evitar repetições desnecessárias nesta seção.
- Se forem propostas múltiplas indicações para o medicamento, o requerente deve considerar se deve discuti-las separadamente ou em conjunto nas seções apropriadas. Quando as indicações são discutidas separadamente, uma seção separada deve ser fornecida para cada indicação usando subtítulos (e.g., 2.5.6.1 Pneumonia e 2.5.6.1 Infecção Respiratória Superior).
- Em alguns casos, certos efeitos do medicamento podem ser razoavelmente descritos como benefícios ou riscos, mas não devem ser abordados como ambos.
- Os dados sobre benefícios e riscos podem surgir de múltiplas fontes em



diferentes populações. As apresentações dos resultados agregados podem ser fornecidas, quando apropriado. O requerente deve explicar como as várias fontes de dados foram tratadas (e.g., exclusão de estudos específicos, estratégia de agrupamento).

- Para situações em que a população pretendida difere da população estudada (e.g., onde estratégias aprimoradas foram empregadas), a avaliação de benefício-risco deve ser apresentada para a população pretendida.
- Informações sobre a perspectiva do paciente¹ podem ser consideradas quando da descrição do contexto terapêutico, dos benefícios, dos riscos e da avaliação de benefício-risco.
- Os requerentes podem, a seu critério, usar tabelas de resumo ou figuras para exemplificar a importância clínica dos benefícios e riscos chave, bem como a avaliação de benefício-risco resultante.

2.5.6.1 Contexto Terapêutico

Esta seção deve discutir brevemente o contexto terapêutico para o medicamento. O termo "contexto terapêutico" descreve a doença ou condição a ser tratada, a população a ser tratada e os benefícios e riscos das terapias atuais². Limitações importantes na compreensão da condição e incertezas nos benefícios e riscos das terapias atuais devem ser discutidas. Se forem conhecidas diferenças nas subpopulações relevantes, elas devem ser discutidas. As informações sobre os benefícios e riscos do medicamento não devem ser incluídas aqui, mas devem ser discutidas nas Seções 2.5.6.2 e 2.5.6.3, respectivamente.

2.5.6.1.1 Doença ou Condição

Esta seção fornece uma descrição dos aspectos da doença ou condição que são mais relevantes ou que têm o maior impacto sobre a população pretendida (e.g.,

¹ A informação da perspectiva do paciente descreve as atitudes e preferências dos pacientes em relação ao contexto terapêutico, benefícios e riscos. Essas informações podem ser obtidas diretamente de pacientes ou indiretamente de outras partes interessadas (e.g., pais e cuidadores) usando métodos qualitativos, quantitativos ou descritivos. A apresentação detalhada desta informação, se disponível, deve ser enviada no Módulo 5.

² Para os fins da Seção 2.5.6, o termo "terapia" abrange intervenções farmacológicas e não farmacológicas, bem como medidas preventivas e de diagnóstico. Além disso, os termos "terapia" e "tratamento" são usados de forma intercambiável.



incidência, duração, morbidade, mortalidade, qualidade de vida relacionada à saúde). A discussão deve se concentrar nos aspectos da doença que seriam cobertos pela indicação proposta para o medicamento. As implicações sociais ou de saúde pública sobre a doença (e.g., impacto da má prevenção e controle de uma doença infecciosa) também devem ser abordadas quando relevante.

2.5.6.1.2 Terapias Atuais

Esta seção fornece uma descrição das principais terapias usadas na população pretendida (i.e., as terapias usadas com mais frequência e/ou recomendadas nas diretrizes clínicas) e a necessidade médica de uma nova terapia em termos de eficácia, segurança, tolerabilidade, conveniência ou preferência, se aplicável. Para especialidades de doenças que são tratadas por diferentes classes farmacológicas de terapias, esta análise pode ser simplificada agrupando e fornecendo comentários por classe de drogas. Outras intervenções utilizadas para a população pretendida também podem ser discutidas quando seu uso é embasado por práticas clínicas ou

2.5.6.2 Benefícios

Esta seção fornece um resumo factual dos dados sobre os benefícios chave que serão discutidos na avaliação de benefício-risco do medicamento. Os benefícios são os efeitos favoráveis do medicamento. Em alguns casos, um benefício pode ser descrito por uma combinação de conclusões do estudo (e.g., o benefício do controle da asma pode ser descrito pela melhora na frequência de exacerbações e hospitalizações e o número de óbitos relacionados à asma). Se um desfecho substitutivo for a base da avaliação dos benefícios, a capacidade deste em prever o benefício clínico e a base para essa expectativa devem ser explicadas. Os benefícios também podem incluir características importantes do medicamento, tais como conveniência (e.g., uma posologia ou via de administração mais conveniente) que podem levar a uma melhor adesão do paciente ou benefícios que afetem outros, sem ser pacientes (e.g., benefícios populacionais de uma vacina devido à imunização da população).

Ao identificar os benefícios chave do medicamento, as seguintes características devem ser consideradas:

- Importância clínica do benefício (e.g., prolongamento da vida, poder de



cura, modificação da doença, alívio sintomático, melhora do paciente, melhoria funcional ou de qualidade de vida, prevenção da progressão da doença, prevenção de doenças infecciosas, diagnóstico).

- Magnitude da diferença absoluta na frequência do efeito na população estudada em relação ao(s) comparador(es); em alguns casos, também expressar a diferença em relação ao comparador pode ser informativo (e.g., se a taxa de resposta for de 20% no grupo teste e 8% no grupo controle, a diferença absoluta é de 12% (i.e., 20% - 8 %) e o efeito relativo é 2,5 (i.e., 20% / 8%)).

Ao descrever cada benefício chave, além dos pontos acima, as seguintes considerações também podem ser discutidas:

- Curso temporal do benefício chave (e.g., tempo de início, efeito contínuo do medicamento ao longo do tempo).
- Variabilidade do benefício chave, levando em consideração as subpopulações relevantes, como as definidas por idade, sexo, etnia, função do órgão, gravidade da doença ou polimorfismo genético.

Esta seção também deve incluir uma análise dos pontos fortes, limitações e incertezas da evidência relacionada a cada benefício chave e as implicações dessa informação. Os seguintes pontos podem ser considerados, conforme aplicável:

- Considerações do desenho do estudo (e.g., comparação de superioridade ou não inferioridade em relação ao controle ativo, comparação de superioridade em relação ao placebo, cegamento, ausência de comparador).
- Integridade da coleta de dados e duração do tempo de seguimento.
- Número de estudos clínicos e consistência dos resultados em todos os estudos.
- Relação entre exposição (e.g., níveis de fármaco no sangue) e benefício.
- Generalização do resultado do estudo clínico para a prática clínica (e.g., diferenças clinicamente importantes entre a população estudada e a



população pretendida).

- Confiança de que os desfechos substitutivos, se utilizados, preveem que a população pretendida terá benefícios.

2.5.6.3 *Riscos*

Esta seção fornece um resumo factual dos dados sobre os riscos chave que serão discutidos na avaliação benefício-risco do medicamento. Os riscos incluem eventos adversos e outros efeitos desfavoráveis associados ao medicamento. Os riscos que podem ser considerados também incluem interações medicamentosas, riscos identificados nos dados não clínicos, riscos para indivíduos que não são pacientes (e.g., feto, aqueles que preparam e administram o medicamento) e os riscos com base na classe farmacológica ou no conhecimento atual sobre o medicamento. Podem também ser considerados fatores como erro de uso, abuso ou uso indevido do medicamento.

Os riscos chave descritos nesta seção podem não incluir todos os riscos descritos em outro lugar (e.g., plano de gerenciamento de risco, informações de bula e rotulagem). Ao identificar os riscos chave do medicamento, as seguintes características dos riscos devem ser consideradas:

- gravidade e/ou severidade.
- frequência.
- reversibilidade.
- tolerabilidade.

Ao descrever cada risco chave, além dos pontos acima, as seguintes considerações também podem ser discutidas:

- frequências geralmente devem ser apresentadas como a diferença absoluta em relação ao comparador (e.g., placebo, comparador ativo) e no contexto da frequência histórica da população de pacientes. Em alguns casos, também expressar a diferença em relação ao comparador pode ser informativo. Se a frequência for de 8% no grupo de tratamento e 5% no grupo de controle, a diferença absoluta é de 3% (i.e., 8% -5%) e o risco



relativo é de 1,6 (i.e., 8%/5%).

- capacidade de monitorar, minimizar ou gerenciar o risco.
- variabilidade do risco chave, levando em consideração as subpopulações relevantes, como as que são definidas por idade, sexo, etnia, peso, função orgânica, gravidade da doença, doença concomitante, terapia concomitante ou polimorfismo genético.
- curso temporal do evento adverso na população estudada (i.e., tempo de início e resolução, se a frequência do evento é maior ao iniciar a medicação e posteriormente diminui, é relativamente constante com o tempo ou aumenta com a exposição acumulada).

Esta seção também deve incluir uma análise dos pontos fortes, limitações e incertezas da evidência relacionada a cada risco chave e as implicações dessa informação. Os seguintes pontos podem ser considerados, conforme aplicável:

- considerações do desenho do estudo, (e.g., comparação com controle ativo, comparação com placebo, mascaramento, ausência de comparador).
- adequação da avaliação de risco (e.g., número de pacientes, quantidade e desenho dos estudos, duração da exposição, frequência de monitoramento).
- investigação(ões) para abordar questões de segurança identificadas durante o desenvolvimento (e.g., uma investigação oftalmológica conduzida para abordar um achado não clínico).
- integridade da coleta de dados e duração do tempo de seguimento.
- número de pacientes em subpopulações relevantes tratadas na dose pretendida.
- mecanismo de ação para o evento adverso, se conhecido, incluindo informações não clínicas ou efeitos de classe.
- integridade das informações sobre características do paciente (e.g.,



histórico de tabagismo, uso de medicamentos concomitantes) que possam afetar o risco.

- consistência dos resultados em todos os estudos.
- relação entre exposição (e.g., níveis de drogas no sangue) e risco.
- generalização dos resultados do estudo clínico para a prática clínica (e.g., diferenças clinicamente importantes entre a população estudada e a população pretendida).

A abordagem proposta para gerenciar cada risco chave também deve ser discutida, incluindo uma explicação do porquê a abordagem oferece segurança razoável de que o risco pode ser gerenciado de forma adequada. A repetição de detalhes do plano de gerenciamento de riscos não é necessária. Em certos casos, uma discussão sobre a abordagem geral do gerenciamento de risco pode ser suficiente e pode ser incluída após todos os riscos principais terem sido identificados e descritos.

2.5.6.4 *Avaliação de Benefício-Risco*

Esta seção deve fornecer a conclusão do requerente sobre a avaliação de benefício-risco do medicamento nas indicações propostas. Isso deve começar com uma explicação sucinta do racional e julgamento usado na avaliação e ponderação dos benefícios chave e riscos chave. Além disso, o requerente deve explicar como qualquer incerteza afetou a interpretação das evidências e seu impacto na avaliação do benefício-risco. Ao descrever a avaliação benefício-risco, os seguintes aspectos adicionais devem ser considerados:

- O impacto do contexto terapêutico na avaliação, que pode incluir informações sobre a perspectiva do paciente, se disponível. Esta discussão deve consistir no seguinte:
 - Como a gravidade da doença e o benefício esperado influenciam a aceitabilidade dos riscos da terapia.
 - Como o medicamento aborda uma necessidade médica.
- Principais aspectos do gerenciamento de risco que são importantes para



alcançar uma avaliação favorável do benefício-risco, como:

- Dizeres de bula propostos.
- Se casos de não-respondedores podem ser facilmente identificados, permitindo-lhes descontinuar o tratamento.
- Outras atividades de gerenciamento de risco, como registros ou sistemas de distribuição restritos.

Existem muitas abordagens disponíveis para a realização da avaliação benefício-risco. Esta diretriz não prescreve uma abordagem específica. É geralmente considerada apropriada uma abordagem descritiva que comunique explicitamente a interpretação dos dados e a avaliação benefício-risco. Um requerente pode escolher usar métodos que expressem quantitativamente os julgamentos e incertezas subjacentes na avaliação. Podem ser apresentadas análises que comparem e/ou ponderem benefícios e riscos usando a evidência apresentada. No entanto, antes de usar qualquer método, o requerente deve considerar sua utilidade, complexidade, a medida em que o método é estabelecido e a facilidade de interpretação dos resultados. Nesta situação, o resumo escrito e a explicação das conclusões devem ser fornecidos nesta seção, mas as apresentações detalhadas dos métodos e resultados devem ser anexadas na Seção 2.5.6.5. Tabelas ou figuras podem ser incluídas nesta seção para embasar ou fornecer maior clareza para pontos chave ou conclusões.

2.5.6.5 *Apêndice*

Podem ser apresentados nesta seção o detalhamento dos métodos e dos resultados utilizados na avaliação de benefício-risco que estão resumidos na Seção 2.5.6.4.

2.5.6.6 *Referências da Literatura*

Deve ser fornecida uma lista das referências utilizadas, informadas de acordo com a edição atual dos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical*



*Journals, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*³ ou o sistema usado em "Abstracts". Deverão ser fornecidas cópias de todas as referências citadas na Visão Geral Clínica na Seção 5.4 do Módulo 5.

2.7. RESUMO CLÍNICO

Preâmbulo

O Resumo Clínico destina-se a fornecer um resumo detalhado e factual de todas as informações clínicas no Documento Técnico Comum (CTD). Isso inclui informações fornecidas nos relatórios de estudo clínico ICH E3; informações obtidas de quaisquer meta-análises ou outras análises de cruzamento de resultados de estudos para as quais foram incluídos relatórios completos no Módulo 5 e dados de pós- comercialização para medicamentos que foram comercializados em outras regiões. As comparações e análises de resultados entre os estudos fornecidos neste documento devem se concentrar em observações factuais. Em contrapartida, o documento Visão Clínica CTD deve fornecer uma análise crítica do programa clínico e seus resultados, incluindo discussão e interpretação dos achados clínicos e discussão sobre a relevância do medicamento no arsenal terapêutico atual.

O tamanho do Resumo Clínico pode variar substancialmente de acordo com a informação a ser passada, mas espera-se que o Resumo Clínico geralmente fique em torno de 50 a 400 páginas, excluindo tabelas anexas.

Índice

2.7.1. Resumo dos Estudos Biofarmacêuticos e Métodos Analíticos Associados

2.7.1.1. Contextualização e Visão Geral

2.7.1.2. Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais

2.7.1.3. Comparação e Análise de Resultados entre Estudos

2.7.1.4. Apêndice

2.7.2. Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica

³ A primeira edição dos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* foi concebida pelo Grupo Vancouver e foi publicada em 1979.



2.7.2.1. Contextualização e Visão Geral

2.7.2.2. Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais

2.7.2.3. Comparação e Análise de Resultados entre Estudos

2.7.2.4. Estudos Especiais

2.7.2.5. Apêndice

2.7.3. Resumo da Eficácia Clínica

2.7.3.1. Contextualização e Visão Geral da Eficácia Clínica

2.7.3.2. Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais

2.7.3.3. Comparação e Análise de Resultados entre Estudos

2.7.3.4. Análise da Informação Clínica Relevante às Recomendações de Posologia

2.7.3.5. Persistência da Eficácia e/ou Efeitos de Tolerância

2.7.3.6. Apêndice

2.7.4. Resumo da Segurança Clínica

2.7.4.1. Exposição ao Medicamento

2.7.4.2. Eventos Adversos

2.7.4.3. Avaliações Clínicas Laboratoriais

2.7.4.4. Sinais Vitais, Achados Físicos e Outras Observações relacionadas à Segurança

2.7.4.5. Segurança em Grupos e Situações Especiais

2.7.4.6. Dados pós-comercialização

2.7.4.7. Apêndice

2.7.5. Referências da Literatura

2.7.6. Sinopse de Estudos Individuais

Guia Detalhado sobre as Seções do Resumo Clínico

2.7.1 Resumo dos Estudos Biofarmacêuticos e Métodos Analíticos Associados



2.7.1.1 Contextualização e Visão Geral

Esta seção deve fornecer ao revisor uma visão geral do processo de desenvolvimento da formulação, o desempenho da forma farmacêutica *in vitro* e *in vivo* e a abordagem geral, além do racional utilizado no desenvolvimento da biodisponibilidade (BD), BD comparativa, bioequivalência (BE) e banco de dados de perfil de dissolução *in vitro*. Deve-se referenciar quaisquer diretrizes ou literatura utilizadas no planejamento e realização dos estudos. Esta seção também deve fornecer ao revisor uma visão geral dos métodos analíticos utilizados, com ênfase nas características de desempenho da validação do ensaio (e.g., alcance de linearidade, sensibilidade, especificidade) e controle de qualidade (e.g., exatidão e precisão). Esta seção não deve incluir informações detalhadas sobre estudos individuais.

2.7.1.2 Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais

Em geral, deve ser fornecida uma listagem de todos os estudos biofarmacêuticos (ver 2.7.1.4 Apêndice), juntamente com descrições narrativas (relatos) de características relevantes e desfechos de cada um dos estudos individuais que forneceram dados *in vitro* ou *in vivo* importantes e informações relevantes para a BD e a BE. Tais relatos devem ser breves, e.g., semelhantes a um resumo para um artigo de revista e devem descrever características críticas de *desenho* e resultados críticos. Estudos semelhantes podem ser descritos em conjunto, observando os resultados individuais dos estudos e quaisquer diferenças importantes entre eles. Esses relatos podem ser extraídos da sinopse do ICH E3. Referências ou *links* eletrônicos para o relatório completo de cada estudo devem ser incluídos nos relatos.

2.7.1.3 Comparação e Análise de Resultados Entre Estudos

Esta seção deve fornecer um resumo factual de todos os estudos de dissolução *in vitro*, BD e estudos comparativos de BD realizados com o IFA ou medicamento, com atenção especial às diferenças nos resultados entre os estudos. Esta visão geral deve resumir os achados em texto e tabelas (ver 2.7.1.4 Apêndice) e deve considerar o seguinte:

- evidência dos efeitos das alterações de formulação e fabricação sobre a



dissolução *in vitro* e BD e as conclusões sobre BE. Quando as modificações na fabricação ou formulação são feitas para medicamentos contendo IFAs complexos (e.g., uma proteína), estudos farmacocinéticos (PK) comparando o medicamento antes e após as alterações podem ser realizados para garantir que as características farmacocinéticas não tenham sido alteradas. Embora esses estudos, em alguns casos, sejam referidos como estudos de BE, eles geralmente não se concentram em avaliar a liberação do(s) IFA(s) a partir do medicamento. No entanto, tais estudos devem ser relatados nesta seção. Note-se também que os estudos de PK por si só podem não ser suficientes para assegurar a semelhança entre esses medicamentos. Em muitas situações, estudos farmacodinâmicos (PD) ou ensaios clínicos podem ser necessários. Além disso, dependendo das circunstâncias, dados de antigenicidade também podem ser necessários. Os resultados desses outros tipos de estudos, quando necessários, devem ser relatados nos locais apropriados no dossiê.

- evidência da extensão dos efeitos alimentares sobre a BD e conclusões sobre a BE em relação ao tipo de refeição ou tempo da refeição (quando apropriado).
- evidência de correlações entre a dissolução *in vitro* e a BD, incluindo os efeitos do pH na dissolução e as conclusões sobre as especificações de dissolução.
- biodisponibilidade comparativa, incluindo conclusões de BE, para diferentes formas farmacêuticas.
- BD comparativa das formulações de estudo clínico (para estudos clínicos que forneçam evidência substancial de eficácia) e as formulações a serem comercializadas.
- a fonte e a magnitude da variabilidade observada inter e intraindivíduo para cada formulação em um estudo de BD comparativo.

2.7.1.4 Apêndice

Tabelas e figuras devem ser incorporadas no texto das seções apropriadas quando elas melhorarem a legibilidade do documento. Tabelas mais longas podem ser fornecidas no apêndice no final da seção. As tabelas 2.7.1.1 e 2.7.1.2 são fornecidas como exemplos de formatos tabulares para informações de relatórios e resultados



relacionados à biodisponibilidade e estudos de dissolução *in vitro*, respectivamente.

Esses exemplos fornecem resultados, bem como a identificação do tipo e desenho do estudo. As tabelas preparadas para relatar os resultados dos estudos de BE também podem incluir razões médias (teste/referência) para $C_{m\acute{a}x}$ e ASC e seus intervalos de confiança a 90%, ou as métricas recomendadas para avaliações de BE.

Essas tabelas não se destinam a serem modelos, mas apenas para ilustrar o tipo de informação que o requerente deve considerar no *layout* das tabelas para estudos biofarmacêuticos. Os requerentes também devem decidir se a informação e os resultados desses estudos são mais bem apresentados em tabelas, textos ou números, a fim de facilitar a clareza. Se, e.g., os resultados forem melhor apresentados em texto e figuras, tabelas podem ser usadas simplesmente para listar os estudos.

2.7.2 Resumo dos Estudos de Farmacologia Clínica

2.7.2.1 Contextualização e Visão Geral

Esta seção deve fornecer ao revisor uma visão geral dos estudos de farmacologia clínica. Estes estudos incluem estudos clínicos realizados para avaliar a farmacocinética (PK) e a farmacodinâmica (PD) em humanos e estudos *in vitro* realizados com células humanas, tecidos ou materiais relacionados (doravante denominados biomateriais humanos) que são pertinentes aos processos de PK. Para vacinas, esta seção deve fornecer ao revisor dados de resposta imune que apoiem a seleção de dose, esquema de doses e formulação do medicamento. Quando apropriado, os dados relevantes que estão resumidos nas seções 2.7.1, 2.7.3 e 2.7.4 também podem ser referenciados para fornecer uma visão abrangente da abordagem e o racional para o desenvolvimento da base de dados de farmacocinética, farmacodinâmica, PK / PD e biomaterial humano. Esta seção não deve incluir informações detalhadas sobre estudos individuais.

Esta seção deve iniciar com uma breve visão geral dos estudos de biomateriais humanos que foram realizados e que foram destinados a auxiliar na interpretação de dados PK ou PD. Estudos de permeabilidade (e.g., absorção intestinal,



passagem de barreira hematoencefálica), ligação de proteína, metabolismo hepático e interações fármaco-fármaco são particularmente relevantes. Isto deve ser seguido por uma breve visão geral dos estudos clínicos que foram realizados para caracterizar PK e PD do medicamento, incluindo estudos de relações PK / PD em indivíduos saudáveis e pacientes, e os efeitos relevantes dos fatores intrínsecos e extrínsecos na PK e nas relações PK / PD⁴. Os aspectos críticos do desenho do estudo e análise de dados devem ser observados, e.g., a escolha das doses únicas ou múltiplas utilizadas, a população estudada, a escolha dos fatores intrínsecos ou extrínsecos estudados, a escolha dos pontos finais do DP e se uma abordagem tradicional ou uma abordagem populacional foi utilizada para coletar e analisar dados para avaliar PK ou PD.

2.7.2.2 *Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais*

Uma lista geral de todos os estudos clínicos de farmacologia deve ser fornecida (ver 2.7.2.5 Apêndice), juntamente com um relato das características e resultados relevantes de cada um dos estudos individuais críticos que forneceram dados e informações in vitro ou in vivo relevantes para PK, PD e relações PK / PD. Os relatos devem ser breves, e.g., semelhantes a um resumo para um artigo de revista e devem descrever características críticas de desenho e resultados críticos. Estudos semelhantes podem ser descritos em conjunto, observando os resultados individuais do estudo e quaisquer diferenças importantes entre os estudos. Referências ou links eletrônicos para o relatório completo de cada estudo devem ser incluídos nos relatos.

São geralmente incluídos nesta seção os resumos dos estudos de dose-resposta ou de concentração resposta (PK/PD) com desfechos farmacodinâmicos. Em alguns casos, no entanto, quando os estudos devidamente controlados de PD ou PK/PD de dose-resposta fornecem evidências importantes de eficácia ou segurança, eles devem ser apropriadamente colocados em 2.7.3 ou 2.7.4 e referenciados, mas não resumidos aqui.

⁴ Na diretriz ICH E5 sobre Fatores Étnicos na Aceitação de Dados Estrangeiros, os fatores que podem resultar em respostas diferentes a um medicamento em diferentes populações são classificados como fatores étnicos intrínsecos ou fatores étnicos extrínsecos. Neste documento, essas categorias são referidas como fatores intrínsecos e fatores extrínsecos, respectivamente.



2.7.2.3 Comparação e Análise de Resultados Entre Estudos

Esta seção deve usar os resultados de todos os estudos de biomateriais humanos *in vitro* e estudos de PK, PD e PK/PD para caracterizar a PK, a PD e as relações PK/PD da droga. Os resultados relacionados à variabilidade inter e intra indivíduo nesses dados e os fatores intrínsecos e extrínsecos que afetam essas relações farmacocinéticas devem ser discutidos.

Esta seção (tipicamente com o uso de texto e tabelas) deve fornecer uma apresentação factual de todos os dados entre estudos, pertinente ao seguinte:

- metabolismo *in vitro* do fármaco e estudos de interação medicamentosa *in vitro* e suas implicações clínicas.
- estudos de PK em humanos, incluindo as melhores estimativas de parâmetros padrão e fontes de variabilidade. O foco deve ser a evidência que apoie a dose e a individualização da dose na população de pacientes alvo e em populações especiais, e.g., pacientes pediátricos ou geriátricos, ou pacientes com insuficiência renal ou hepática.
- comparação entre PK de dose única e repetida.
- análises de PK da população, tais como resultados baseados em amostragens escassas em estudos que abordem variações interindividuais na PK ou PD dos IFAs que podem ser devidas a fatores extrínsecos ou intrínsecos.
- relações de dose-resposta ou de concentração-resposta. Esta discussão deve destacar evidências para apoiar a posologia estudada nos ensaios clínicos importantes. Além disso, a informação que apoia a posologia na bula proposta deve ser discutida na Seção 2.7.3.4.
- incoerências importantes na base de dados de biomaterial humano, PK ou PD.
- estudos de PK que foram realizados para determinar se os dados clínicos estrangeiros poderiam ser extrapolados para a nova região (ver ICH E5). O resultado dos estudos e análises da similaridade dos dados de PK entre regiões ou raças deve ser resumido nesta seção. Tais estudos que utilizam biomarcadores de PD (mas não avaliam a eficácia clínica) também podem ser



resumidos aqui. Uma subseção independente pode ser criada para resumir esses tipos de dados.

2.7.2.4 Estudos Especiais

Esta seção deve incluir estudos que forneçam tipos especiais de dados relevantes para tipos específicos de medicamentos. Para estudos de imunogenicidade e outros estudos nos quais os dados podem estar correlacionados com dados de PK, PD, segurança e/ou eficácia, as explicações de tais correlações devem ser resumidas aqui. Qualquer efeito observado ou potencial sobre PK, PD, segurança e/ou eficácia também deve ser considerado em outras seções apropriadas do Resumo Clínico, com referência cruzada a esta seção. Estudos humanos que abordem uma questão de segurança específica não devem ser relatados aqui, mas serem relatados no Resumo da Segurança Clínica (seção 2.7.4).

Exemplo 1: Imunogenicidade

Para os medicamentos à base de proteínas e outros medicamentos aos quais as reações imunológicas específicas tenham sido identificadas, os dados referentes à imunogenicidade devem ser resumidos nesta seção. Para vacinas ou outros medicamentos destinados a induzir reações imunes específicas, os dados de imunogenicidade devem ser descritos na seção de eficácia 2.7.3. Os ensaios utilizados devem ser brevemente descritos e informações sobre o seu desempenho (e.g., sensibilidade, especificidade, confiabilidade, validade) devem ser resumidas; deve ser feita a referência cruzada para a localização de informações detalhadas no requerimento.

Dados relativos à incidência, título, tempo para início e duração da resposta de anticorpos devem ser resumidos para cada tipo de ensaio de anticorpo utilizado (e.g., IgG por ELISA, neutralização). Relações entre a formação de anticorpos e doenças subjacentes, medicação concomitante, posologia, duração do tratamento e formulação devem ser exploradas e resumidas. Para drogas a serem administradas de maneira crônica, em terapia contínua, devem ser analisados e resumidos quaisquer dados do impacto de interrupções da terapia na antigenicidade.



É particularmente importante resumir as análises de potenciais correlatos de imunogenicidade clinicamente relevantes, e.g., para determinar a extensão na qual a presença de anticorpos de determinado tipo ou título parece se correlacionar com alterações de PK, de PD, perda de eficácia, ou desenvolvimento de eventos adversos. Atenção particular deve ser dada a eventos que possam ser imunologicamente mediados (e.g., doença do soro) e eventos que possam resultar da ligação de anticorpos anti-droga a substâncias endógenas.

Exemplo 2: Microbiologia Clínica

Para medicamentos antimicrobianos ou antivirais, estudos *in vitro* para caracterizar o espectro de atividade são uma parte importante do programa de estudos relevantes para a eficácia clínica. Estudos clínicos de eficácia que abrangem a caracterização da suscetibilidade dos isolados clínicos como parte da determinação da eficácia devem ser incluídos na Seção 2.7.3, Resumo da Eficácia Clínica. No entanto, estudos que avaliem achados tais como o padrão de suscetibilidade *in vitro* de cepas de bactérias de diferentes partes do mundo (não no contexto do estudo de eficácia clínica) seriam incluídos aqui.

2.7.2.5 Apêndice

Tabelas e figuras devem ser incorporadas ao texto das seções apropriadas quando isso aumentar a legibilidade do documento. Longas tabelas podem ser fornecidas no apêndice no final da seção.

A Tabela 2.7.2.1 é fornecida como um exemplo de um formato tabular para informações de relatórios e resultados relacionados a estudos de farmacocinética de interações medicamentosas. Tabelas semelhantes poderiam ser preparadas para estudos de PK/PD, estudos de dose-resposta, estudos de efeitos em biomateriais humanos e estudos de PK populacionais. Esta tabela não se destina a ser um modelo, mas apenas para ilustrar o tipo de informação que deve ser considerada pelos requerentes ao desenharem suas próprias tabelas.

Os requerentes também devem decidir se a informação e os resultados dos estudos clínicos de farmacologia são mais bem apresentados em tabelas, textos ou figuras, a fim de ampliar a clareza. Se, e.g., os resultados forem mais bem



apresentados em texto e números, as tabelas podem simplesmente listar os estudos.

Ao desenhar tabelas, se for o caso, para vários tipos de outros estudos de farmacologia clínica, como os listados abaixo, os requerentes devem considerar incluir os seguintes tipos de informação. Esses exemplos são apenas ilustrativos e o responsável deve decidir qual informação precisa ser apresentada.

- estudos de metabolismo utilizando biomateriais humanos: biomateriais utilizados (e.g., microsomas, hepatócitos), fármacos de sondagem, vias enzimáticas e % de contribuição e parâmetros cinéticos relevantes (e.g., Vmax, Km).
- estudos *in vitro* de interações medicamentosas usando biomateriais humanos: para estudos que avaliem a inibição da droga de interesse por outras droga, devem ser incluídos o(s) metabólito(s) inibido(s), as vias enzimáticas afetadas, a faixa de concentrações de inibidores utilizadas, os valores de IC50 e Ki e o mecanismo proposto de inibição. Para estudos nos quais a nova droga inibe outras drogas, os medicamentos e os metabólitos inibidos devem ser incluídos, juntamente com a informação mencionada acima.
- estudos de PK de população: co-variáveis estudadas, número e tipo de indivíduos ou pacientes estudados, parâmetros estatísticos sumários e estimativas finais dos parâmetros de PK médios (\pm desvio padrão).

2.7.3 Resumo da Eficácia Clínica

Deve ser fornecida uma Seção 2.7.3 separada para cada indicação, embora as indicações estreitamente relacionadas possam ser consideradas em conjunto. Quando mais de uma seção 2.7.3 for enviada, estas devem ser identificadas como 2.7.3 pneumonia, 2.7.3 URI, etc.

2.7.3.1 Contextualização e Visão Geral da Eficácia Clínica

Esta seção deve descrever o programa de estudos controlados e outros estudos pertinentes na petição que avaliaram a eficácia específica para a(s) indicação(ões) desejada(s). Todos os resultados desses estudos pertinentes à avaliação da segurança devem ser discutidos na Seção 2.7.4, Resumo da Segurança Clínica. A



seção deve começar com uma breve visão geral do desenho dos estudos controlados que foram conduzidos para avaliar a eficácia. Estes estudos incluem dose-resposta, eficácia comparativa, eficácia em longo prazo e estudos de eficácia em subconjuntos da população. As características críticas do desenho do estudo devem ser discutidas, e.g., randomização, mascaramento, opções de controle de tratamento, escolha da população de pacientes, características de desenhos incomuns, como desenho cruzado ou desenho de retirada aleatória, uso em períodos de pré-tratamento “*run-in*”, outros métodos de “enriquecimento”, desfechos do estudo, duração do estudo e planos pré-especificados para análise dos resultados do estudo. Embora esta seção tenha como objetivo se concentrar em investigações clínicas, dados não clínicos e dados de farmacologia clínica também podem ser referenciados quando apropriados para fornecer um resumo abrangente da experiência relacionada à eficácia em humano. Esta seção não deve incluir informações detalhadas sobre estudos individuais.

2.7.3.2 *Resumo dos Resultados dos Estudos Individuais*

Uma lista tabulada de todos os estudos que forneceram (ou foram desenhados para fornecer) informações relevantes para a eficácia do medicamento geralmente devem ser apresentadas (ver a seção 2.7.3.6 Apêndice) juntamente com descrições narrativas (relatos) para estudos importantes. Os relatos devem ser breves, e.g., semelhantes a um resumo para um artigo de revista e devem descrever características críticas de desenho e resultados críticos. Estudos semelhantes podem ser descritos em conjunto, observando os resultados individuais do estudo e quaisquer diferenças importantes entre os estudos. Para estudos que também contribuíram significativamente para a análise de segurança, as respectivas narrativas devem incluir informações sobre a extensão da exposição dos sujeitos de pesquisa ao medicamento teste ou ao controle e como os dados de segurança foram coletados. Esses relatos podem ser resumidos a partir das sinopses dos relatórios de estudos clínicos (ICH E3). Referências ou links eletrônicos para o relatório completo de cada estudo devem ser incluídos nos relatos.

Relatos de quaisquer estudos-ponte utilizando desfechos clínicos, i.e., certos estudos destinados a avaliar a capacidade de extrapolar certos tipos de dados



clínicos estrangeiros para a nova região (ver ICH E5) devem ser incluídos nesta seção. Uma análise dos resultados de tais estudos, juntamente com outras informações (e.g., dados PK e PD) que abordem a capacidade de extrapolar os resultados de eficácia e segurança de estudos estrangeiros, deve ser realizada, se necessário. As conclusões dessa análise devem ser apontadas no início da Seção 2.7.3.3.2. Comparação dos Resultados de Eficácia de Todos os Estudos e o relatório completo da análise deve ser fornecido no Módulo 5.

2.7.3.3 Comparação e Análise de Resultados entre Estudos

Usando texto, figuras e tabelas, conforme apropriado (veja a seção 2.7.3.6 Apêndice), as subseções de 2.7.3.3 devem resumir todos os dados disponíveis que caracterizem a eficácia do medicamento. Este resumo deve incluir análises de todos os dados, independentemente do seu suporte para a conclusão geral e, portanto, deve discutir a extensão em que os resultados dos estudos relevantes se reforçam ou não. Quaisquer grandes inconsistências nos dados relativos à eficácia devem ser abordadas e todas as áreas que necessitem de uma maior exploração devem ser identificadas.

A seção geralmente utilizará dois tipos de análises: comparação de resultados de estudos individuais e análise de dados combinados de vários estudos. Os detalhes de análises muito extensas para serem relatados em um documento resumido devem ser apresentados em um relatório separado, para ser colocado no Módulo 5, Seção 5.3.5.3.

Esta seção também deve referenciar evidências importantes da seção 2.7.2, tais como dados que suportem a dosagem e as seções de posologia e modo de usar da bula. Estes dados incluem a dose e o intervalo de dose recomendados, evidência pertinente à individualização da posologia e necessidade de modificações na posologia para subgrupos específicos (e.g., pacientes pediátricos ou geriátricos, ou indivíduos com insuficiência hepática ou renal) e dados relevantes para relações de dose-resposta ou concentração-resposta (PK/PD).

2.7.3.3.1 Participantes do Ensaio Clínico

As características demográficas e outras características basais dos pacientes em todos os estudos de eficácia devem ser descritas. O seguinte deve ser incluído:



- as características da doença (e.g., gravidade, duração) e tratamento prévio nos indivíduos de pesquisa e critérios de inclusão/exclusão do estudo.
- diferenças nas características basais das populações estudadas em diferentes estudos ou grupos de estudos.
- qualquer diferença entre os participantes incluídos nas análises críticas de eficácia e a população geral de pacientes que se espera que receba o medicamento quando comercializado.
- avaliação do número de pacientes que abandonaram os estudos, período de saída (um dia ou visita de estudo definido durante o período de tratamento ou seguimento) e motivos para a descontinuação.

Apresentações tabulares que combinem e comparem populações estudadas entre os estudos podem ser úteis.

2.7.3.3.2 Comparação dos Resultados de Eficácia de Todos os Estudos

Os resultados de quaisquer estudos-ponte utilizando desfechos clínicos, e.g., determinados estudos utilizados para avaliar extrapolação de certos tipos de dados clínicos estrangeiros para a nova região (ver ICH E5) devem ser resumidos nesta seção. Uma análise da similaridade de eficácia em indivíduos entre regiões, bem como qualquer outra informação que possa embasar a extrapolação dos dados de eficácia para a nova região, deve ser resumida aqui. Uma subseção independente pode ser criada para resumir esses tipos de dados.

Os resultados de todos os estudos destinados a avaliar a eficácia da droga devem ser resumidos e comparados, incluindo estudos com resultados não conclusivos ou negativos. Devem ser identificadas diferenças importantes no desenho do estudo, como desfechos, grupo controle, duração do estudo, métodos estatísticos, participantes e dose.

As comparações de resultados entre estudos devem se concentrar em desfechos primários pré-especificados. No entanto, quando os desfechos primários envolverem diferentes variáveis ou pontos de tempo nos diferentes estudos de eficácia, pode ser útil fornecer comparações dos dados importantes que foram obtidos em todos os estudos. Se os resultados ao longo do tempo forem



importantes, os resultados dos estudos podem ser exibidos em uma figura que ilustre a mudança ao longo do tempo em cada estudo.

Os intervalos de confiança para os efeitos do tratamento devem ser informados para auxiliar na interpretação das estimativas pontuais. Se diferenças forem demonstradas entre o placebo e os medicamentos-teste na alteração desde a linha de base, os valores da linha de base e a magnitude do efeito em todos os grupos de tratamento, incluindo o placebo e os controles ativos (se usados), devem ser geralmente apresentados na tabela ou no texto que acompanha uma figura. Se o objetivo de um teste de controle ativo for mostrar equivalência ou não-inferioridade, a diferença ou a proporção de resultados entre os tratamentos deve ser informada com o intervalo de confiança. Os resultados devem ser avaliados utilizando os critérios preestabelecidos para definição de equivalência ou não-inferioridade e a justificativa dos critérios e suporte para a determinação de que os estudos tiveram sensibilidade de ensaio deve ser fornecida (ver ICH E10).

Devem ser delineadas e discutidas diferenças importantes nos resultados entre estudos com um desenho similar e descritas as comparações cruzadas de fatores que podem ter contribuído para diferenças nos resultados.

Se uma meta-análise dos estudos clínicos for realizada, deve estar claro se essa análise é conduzida de acordo com um protocolo predefinido ou é um exercício post hoc. Todas as diferenças em desenhos ou populações dos estudos ou em medidas de eficácia entre estudos devem ser descritas para permitir a avaliação da relevância e validade dos resultados e conclusões (ver ICH E9). Uma descrição detalhada da metodologia e dos resultados da meta-análise deve ser geralmente submetida em um relatório separado (seção 5.3.5.3 do Módulo 5).

2.7.3.3 Comparação de Resultados em Subpopulações

Devem ser resumidos nesta seção os resultados de estudos individuais ou análises gerais de eficácia em populações específicas. O objetivo dessas comparações deve ser mostrar se os efeitos esperados/requeridos do tratamento são observados consistentemente em todas as subpopulações relevantes, especialmente aquelas



em que há motivos especiais de preocupação. As comparações podem evidenciar variações aparentes na eficácia que requeiram investigação e discussão adicionais.

As limitações de tais análises, no entanto, devem ser reconhecidas (ICH E9), e é importante notar que seu objetivo não é fornecer a base para afirmações específicas, nem tentar melhorar a evidência de eficácia em situações em que os resultados globais são insatisfatórios.

Dado o tamanho limitado das amostras em estudos individuais, as análises em vários estudos devem ser realizadas para avaliar os efeitos dos principais fatores demográficos (idade, sexo e raça) e de outros fatores intrínsecos e extrínsecos predefinidos ou relevantes (e.g., gravidade da doença, tratamento prévio, doença concomitante, drogas concomitantes, álcool, tabaco e peso corporal) na eficácia. Fatores de interesse especial podem surgir de preocupações gerais (e.g., idosos) ou de questões específicas relacionadas à farmacologia da droga ou que surgiram durante as etapas iniciais do desenvolvimento do medicamento. A eficácia na população pediátrica deve ser rotineiramente analisada em petições para uma indicação proposta para crianças. Dependendo do conjunto de dados, se muito extenso, análises de eficácia detalhadas são realizadas, as quais podem ser alocadas no Módulo 5, com os resultados dessas análises relatadas aqui.

2.7.3.4 Análise da Informação Clínica Relevante às Recomendações de Posologia

Esta seção deve fornecer um resumo e análise integrados de todos os dados pertinentes à relação dose-resposta ou à relação entre o nível da droga no sangue e a resposta (incluindo relações de dose e nível da droga no sangue) e que, portanto, contribuíram para seleção da posologia (dose e intervalo de dose).

Podem ser referenciados dados relevantes de estudos não clínicos e devem ser resumidos dados relevantes de estudos farmacocinéticos, outros estudos de farmacologia clínica e estudos clínicos controlados e não controlados, para ilustrar as relações dose-resposta ou nível no sangue e resposta. Para os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos quais os dados foram resumidos na Seção 2.7.2.2, pode ser apropriado recorrer a esses dados neste resumo ao fazer referência cruzada com os resumos na Seção 2.7.2.2, sem repeti-los.



Enquanto a interpretação de como esses dados embasam as recomendações específicas de posologia deva ser fornecida no documento Visão Geral Clínica, os resultados individuais dos estudos e quaisquer análises cruzadas de estudos que serão usados para embasar as recomendações de posologia (incluindo as doses inicial e máxima recomendada, o método de titulação de dose e quaisquer outras instruções sobre a individualização da posologia) devem ser resumidos aqui. Devem ser descritos quaisquer desvios identificados nas relações de dose-resposta simples ou de nível da droga no sangue devido à não linearidade da farmacocinética, efeitos retardados, tolerância, indução enzimática, etc.

Deve ser descrita qualquer evidência de diferenças nas relações de dose-resposta que resultem da idade, sexo, raça, doença ou outros fatores do paciente. Qualquer evidência de diferentes respostas farmacocinéticas ou farmacodinâmicas também deve ser discutida, ou as discussões na Seção 2.7.2 podem ser referenciadas. A maneira pela qual essas diferenças foram procuradas deve ser descrita (e.g., estudos específicos em subpopulações, análise de resultados de eficácia por subgrupo ou determinações de nível sanguíneo do medicamento-teste), mesmo que nenhuma diferença tenha sido encontrada.

2.7.3.5 Persistência da Eficácia e / ou Efeitos de Tolerância

A informação disponível sobre a persistência da eficácia ao longo do tempo deve ser resumida. Deve ser fornecido o número de pacientes para os quais os dados de eficácia em longo prazo estão disponíveis e o período de exposição. Qualquer evidência de tolerância (perda de efeitos terapêuticos ao longo do tempo) deve ser informada. A avaliação de qualquer relação aparente entre alterações da dose ao longo do tempo e a eficácia em longo prazo pode ser útil.

O foco principal deve ser os estudos controlados especificamente desenhados para coletar dados de eficácia em longo prazo. Tais estudos devem ser claramente diferenciados de outros estudos menos rigorosos, como estudos abertos de extensão. Esta distinção também se aplica a estudos específicos desenhados para avaliação de tolerância e de efeitos da suspensão do medicamento. Os dados relativos aos efeitos de suspensão ou de rebote pertinentes à segurança do medicamento devem ser apresentados na seção de segurança (ver seção 2.7.4).



Em ensaios de eficácia em longo prazo, o efeito da interrupção prematura da terapia ou mudança para outras terapias após a avaliação dos resultados deve ser considerado. Essas questões também podem ser importantes para ensaios de curto prazo e devem ser abordadas quando da discussão dos resultados desses estudos, se apropriado.

2.7.3.6 Apêndice

Tabelas e figuras devem ser incorporadas no texto das seções apropriadas quando isso aumenta a legibilidade do documento. Tabelas mais longas podem ser fornecidas no apêndice ao final da seção.

As tabelas devem identificar todos os estudos pertinentes à avaliação da eficácia (incluindo estudos que já foram encerrados ou ainda não concluídos, estudos que não conseguiram mostrar eficácia por qualquer motivo, estudos disponíveis apenas como publicações, estudos demonstrados em relatórios técnicos completos (ICH E3), e estudos descritos em relatórios abreviados); e deve fornecer os resultados mais importantes desses estudos. Observe, no entanto, que as análises interinas não planejadas de estudos em andamento geralmente não são necessárias nem encorajadas. Quando mais de uma seção 2.7.3 é fornecida para uma submissão com mais de uma indicação, geralmente cada seção deve ter seu próprio apêndice com tabelas.

São fornecidas tabelas ilustrativas para um medicamento anti-hipertensivo, mas esses exemplos não serão relevantes para todas as submissões. Em geral, as submissões exigirão tabelas e/ou figuras que sejam desenvolvidas especificamente para a classe específica do medicamento e para os estudos que foram realizados.

Tabela 2.7.3.1 Descrição dos Estudos Clínicos de Eficácia e Segurança

Tabela 2.7.3.2 Resultados dos Estudos de Eficácia

2.7.4 Resumo de Segurança Clínica

Esta seção deve ser um resumo dos dados relevantes para a segurança na população de pacientes pretendida, integrando os resultados dos relatórios individuais de estudos clínicos, bem como outros relatórios relevantes, e.g.,



análises integradas de segurança que são rotineiramente enviadas em algumas regiões.

A exibição de dados relacionados à segurança pode ser considerada em três níveis (ICH E3):

- A extensão da exposição (dose, duração, número de pacientes, tipo de pacientes) deve ser examinada para determinar o grau em que a segurança pode ser avaliada a partir do banco de dados.
- Os eventos adversos mais comuns e as mudanças nos testes laboratoriais devem ser identificados e classificados e sua ocorrência deve ser relatada.
- Os eventos adversos graves (definidos no ICH E2A) e outros eventos adversos significativos (definidos no ICH E3) devem ser identificados e sua ocorrência deve ser relatada. Esses eventos devem ser examinados quanto à frequência ao longo do tempo, particularmente para medicamentos que podem ser usados cronicamente.

O perfil de segurança do medicamento, descrito com base na análise de todos os dados de segurança clínica, deve ser delineado de forma detalhada, clara e objetiva, com uso de tabelas e figuras.

2.7.4.1 Exposição à Droga

2.7.4.1.1 Plano Geral de Avaliação de Segurança e Narrativas de Estudos de Segurança

O plano geral de avaliação de segurança deve ser descrito brevemente, incluindo considerações especiais e observações sobre os dados não clínicos, os efeitos relevantes da classe farmacológica e as fontes dos dados de segurança (ensaios controlados, estudos abertos, etc.). Geralmente deve ser fornecida uma listagem tabulada de todos os estudos clínicos que forneceram dados de segurança, agrupados adequadamente (ver a seção 2.7.4.7 Apêndice). Além dos estudos que avaliaram eficácia e segurança e dos estudos não controlados que geraram informações de segurança, esta seção inclui estudos que consideram questões de segurança especiais. Exemplos incluiriam estudos para comparar taxas de eventos adversos particulares para duas terapias, avaliar a segurança em subconjuntos



demográficos específicos, avaliar os fenômenos de abstinência ou rebote ou avaliar eventos adversos específicos (e.g., sedação, função sexual, efeitos na condução, ausência de um efeito adverso da classe). Estudos em indicações para as quais a aprovação não está sendo solicitada na submissão atual e os estudos em curso também serão incluídos aqui se contribuírem para a análise de segurança.

A descrição narrativa desses estudos deve ser fornecida aqui, exceto aquelas para estudos que contribuíram tanto com dados de eficácia como de segurança, que devem ser incluídas na Seção 2.7.3.2 e referenciadas aqui. As narrativas devem fornecer detalhes suficientes para permitir ao revisor compreender a exposição dos sujeitos de pesquisa ao medicamento teste ou ao controle e como os dados de segurança foram coletados (incluindo os métodos utilizados e a extensão do monitoramento de segurança dos sujeitos arrolados nos estudos individuais). Se alguns estudos não forem analisados separadamente, mas sim agrupados para análise de segurança, isso deve ser informado e um único relato poderá ser fornecido.

2.7.4.1.2 Extensão Geral de Exposição

Uma tabela (veja o exemplo fornecido na seção 2.7.4.7 Apêndice) e o texto apropriado devem ser gerados para resumir a extensão total da exposição à droga de todas as fases do programa de desenvolvimento clínico. A tabela deve indicar o número de indivíduos expostos em estudos de diferentes tipos e em várias doses, vias de administração e durações. Se um grande número de diferentes doses e/ou durações de exposição foram utilizados, estes podem ser agrupados de forma apropriada para o medicamento. Assim, para qualquer dose ou intervalo de doses, a duração da exposição pode ser resumida pelo número de indivíduos expostos por períodos específicos de tempo, como 1 dia ou menos, 2 dias a 1 semana, 1 semana a 1 mês, 1 mês a 6 meses, 6 meses a 1 ano, mais de 1 ano (ICH E3). Em algumas submissões, pode ser importante identificar subgrupos de diagnóstico e/ou grupos que recebam terapias concomitantes específicas consideradas particularmente relevantes para avaliação de segurança no uso pretendido.



Os níveis de dose utilizados para cada indivíduo nesta apresentação podem ser a dose máxima recebida por esse indivíduo, a dose com exposição mais longa e/ou a dose média diária, o que for mais apropriado. Em alguns casos, a dose cumulativa pode ser pertinente. A dose pode ser administrada como a dose diária real ou em mg/kg ou mg/m², conforme apropriado. Se disponíveis, os dados de concentração da droga (e.g., concentração no momento de um evento adverso, concentração plasmática máxima, área sob curva) podem ser úteis em casos específicos para correlação com eventos adversos ou alterações nas variáveis laboratoriais.

Supõe-se que todos os indivíduos que foram incluídos e receberam pelo menos uma dose do tratamento estejam incluídos na análise de segurança; caso contrário, uma explicação deve ser fornecida.

2.7.4.1.3 Características Demográficas e Outras Características dos Participantes Estudados

Uma tabela-resumo deve fornecer ao leitor uma visão geral das características demográficas (Tabela 2.7.4.2) dos participantes que foram expostos ao agente terapêutico durante o seu desenvolvimento. A escolha das faixas etárias utilizadas deve levar em consideração as afirmações discutidas no ICH E7 [Estudos em Apoio a Populações Especiais: Geriatria] e ICH E11 [Investigação Clínica de Medicamentos na População Pediátrica]. Se a exposição relativa dos grupos demográficos nos ensaios controlados diferiu da exposição geral, pode ser útil fornecer tabelas separadas.

Além disso, uma ou mais tabelas devem mostrar as características relevantes da população estudada e o número de indivíduos com características especiais. Tais características podem incluir:

- Gravidade da doença
- Hospitalização
- Disfunção renal
- Doenças concomitantes
- Uso concomitante de medicamentos específicos



– Localização geográfica

Se essas características forem distribuídas de forma diferente em ensaios controlados em relação ao banco de dados geral, em geral, será útil apresentar tabelas para ambos os agrupamentos.

O texto que acompanha a(s) tabela(s) deve referir-se a qualquer desequilíbrio entre o medicamento e o placebo e/ou o comparador em relação a qualquer das características demográficas acima, particularmente se elas puderem levar a diferenças nos resultados de segurança.

Se determinados indivíduos foram excluídos dos estudos (doença concomitante, gravidade da doença, medicamentos concomitantes), este fato deve ser informado.

Devem ser fornecidas tabelas demográficas separadas para cada indicação, embora as indicações estreitamente relacionadas possam ser consideradas em conjunto, se as características dos sujeitos de pesquisa forem tais que os riscos sejam considerados os mesmos.

2.7.4.2 Eventos Adversos

2.7.4.2.1 Análise dos Eventos Adversos

Os dados sobre a frequência de eventos adversos devem ser descritos na forma de texto e tabelas. O texto deve aparecer nas subseções apropriadas da Seção 2.7.4.2.1 e as tabelas que não forem incorporadas ao texto devem ser colocadas na seção 2.7.4.7 Apêndice.

Todos os eventos adversos que ocorrerem ou piorarem após o início do tratamento ("sinais e sintomas emergentes do tratamento", aqueles eventos adversos não observados na linha de base e os que pioraram mesmo se presentes na linha de base) devem ser resumidos em tabelas que classifiquem cada evento, o número de indivíduos nos quais ocorreu o evento e a frequência de ocorrência em indivíduos tratados com o medicamento sob investigação, com medicamentos comparativos e com placebo. Tais tabelas também podem apresentar resultados para cada dose e podem ser modificadas para mostrar, e.g., taxas de eventos



adversos por severidade, pelo tempo decorrido do início da terapia ou pela avaliação da causalidade.

Quando a maioria dos dados relevantes de segurança for derivada de um pequeno número de estudos (e.g., um ou dois estudos), ou quando populações de sujeitos de pesquisa muito diferentes foram incluídas nos estudos realizados, a apresentação de dados por estudo será sempre apropriada. Quando os dados relevantes de exposição não se concentrarem em um pequeno número de estudos, no entanto, o agrupamento dos estudos e a associação dos resultados para melhorar a precisão das estimativas e a sensibilidade às diferenças geralmente devem ser considerados.

Embora muitas vezes útil, o agrupamento de dados de segurança entre estudos deve ser abordado com cautela porque, em alguns casos, a interpretação pode ser difícil, obscurecendo as diferenças reais. Nos casos em que as diferenças são evidentes, é mais apropriado apresentar os dados por estudo. As seguintes questões devem ser consideradas:

- é mais apropriado combinar dados de estudos que sejam de desenho semelhante, e.g., semelhantes em posologia, duração, métodos de determinação de eventos adversos e população.
- se a incidência de determinado evento adverso difere substancialmente entre os estudos individuais em um agrupamento, a estimativa agrupada é menos informativa.
- qualquer estudo com um padrão de evento adverso incomum deve ser apresentado separadamente.
- a extensão apropriada da análise depende da gravidade do evento adverso e da força da evidência de causalidade do fármaco. As diferenças nas taxas de eventos graves relacionados ao medicamento ou eventos que levam à descontinuação ou alteração de dose merecem mais investigação, enquanto as taxas de outros eventos adversos não merecem análise elaborada.
- a verificação de quais indivíduos experimentam anormalidades extremas



nos valores de laboratoriais (outliers) pode ser útil na identificação de subgrupos de indivíduos que estejam sob determinado risco para certos eventos adversos.

Os grupos de estudos que poderiam ser usados nas análises agrupadas de segurança incluem:

- todos os estudos controlados ou subconjuntos de estudos controlados, tais como os estudos controlados por placebo, estudos com qualquer controle positivo, estudos com um controle positivo particular ou estudos em determinadas indicações (e, portanto, realizados em populações diferentes). Esses agrupamentos são considerados a melhor fonte de informação sobre os eventos adversos mais comuns e podem distinguir eventos relacionados à droga de eventos espontâneos. As taxas nos grupos controle e tratamento devem ser comparadas.
- todos os estudos, excluindo estudos de curto prazo em indivíduos saudáveis. Esse agrupamento é útil para avaliar eventos mais raros.
- todos os estudos usando uma determinada via ou posologia ou uma determinada terapia concomitante.
- estudos em que os relatos de eventos adversos são induzidos por lista de verificação ou questionamento direto ou estudos em que eventos são de relato espontâneo.
- agrupamento de estudos por região.

É quase sempre útil realizar os dois primeiros agrupamentos; a escolha dos outros varia de droga para droga e deve ser influenciada pela inspeção de resultados de estudos individuais. Quaisquer que sejam os métodos utilizados, deve-se reconhecer que, quanto aos resultados de estudos individuais, qualquer taxa numérica é muitas vezes apenas uma aproximação grosseira da realidade.

Quando uma decisão é tomada para reunir dados de vários estudos, deve ser descrita a razão para selecionar o método utilizado para o agrupamento. É comum combinar os numeradores e os denominadores para os estudos selecionados. Outros métodos para reunir resultados entre estudos estão disponíveis, e.g.,



ponderação de dados de estudos com base no tamanho do estudo ou inversamente a sua variância.

Se forem observadas diferenças substanciais entre os ensaios clínicos nas taxas de eventos adversos, essas diferenças devem ser relatadas e as possíveis razões devem ser discutidas (e.g., diferenças relevantes em populações de estudo, na administração de doses ou em métodos de coleta de dados de eventos adversos).

Eventos adversos devem ser descritos como mostrado no relatório de estudo individual (ICH E3). Ao combinar dados de muitos estudos, é importante usar termos padronizados para descrever eventos e agrupar termos sinônimos dentro de um único termo preferido. Isso pode ser feito com um dicionário padrão, e a terminologia MedDRA (orientação ICH M1) deve ser usada. Até que o vocabulário MedDRA possa ser totalmente implementado, outros dicionários podem ser usados, mas devem ser especificados. As frequências devem ser apresentadas para termos preferidos e para agrupamentos devidamente definidos. O exame de quais eventos adversos levaram a mudanças na terapia (descontinuação do uso do medicamento, alteração na dose, necessidade de terapia adicional) pode ajudar na avaliação da importância clínica dos eventos adversos. Essas taxas podem ser adicionadas às tabelas de taxas de eventos adversos ou podem ser apresentadas em tabelas separadas. As taxas globais de descontinuação por estudo podem ser úteis, mas também é importante especificar os eventos adversos específicos que levam à descontinuação em uma tabela separada. Os termos preferidos devem ser agrupados por sistema de corpo e organizados em frequência decrescente.

2.7.4.2.1.1 Eventos Adversos Comuns

Os displays tabulares de taxas de eventos adversos (ver a seção 2.7.4.7 Apêndice) devem ser usados para comparar taxas nos grupos tratamento e controle. Para esta análise, pode ser útil combinar as categorias de severidade do evento e as categorias de causalidade, se forem usadas, levando a uma comparação mais simples lado a lado dos grupos de tratamento. Deve-se observar que, embora as categorias de causalidade possam ser relatadas, se forem utilizadas, a apresentação dos dados deve incluir eventos adversos totais (seja considerado relacionado ou não relacionado ao tratamento); as avaliações da causalidade são inerentemente subjetivas e podem excluir eventos adversos inesperados que são



de fato relacionados ao tratamento. Além disso, as comparações das taxas de eventos adversos entre os grupos tratamento e controle em estudos individuais devem ser resumidas aqui. Muitas vezes, é útil tabular taxas de estudos selecionados (ver tabela de exemplo 2.7.4.4, no Apêndice 2.7.4.7).

Geralmente, é útil examinar mais de perto os eventos adversos mais comuns que parecem estar relacionados à droga (e.g., aqueles que mostram que uma dose-resposta e/ou uma clara diferença entre as taxas dos grupos tratamento e placebo) para relacioná-los a fatores relevantes, incluindo:

- dose;
- posologia em mg/kg ou mg/m²;
- regime de dose;
- duração do tratamento;
- dose total;
- características demográficas, como idade, sexo, raça;
- uso de medicamentos concomitantes;
- outras características basais, como o estado renal;
- desfechos de eficácia;
- concentração da droga, quando disponível.

Também pode ser útil resumir os resultados do exame do tempo de início e duração desses eventos relacionados a drogas.

Rigorosas avaliações estatísticas da relação de possíveis eventos adversos específicos com cada um dos fatores acima são muitas vezes desnecessárias. Pode ficar claro, a partir do display inicial e inspeção dos dados, de que não há evidência de uma relação significativa com características demográficas ou outras características basais. Nesse caso, nenhuma análise adicional desses fatores específicos é necessária. Além disso, não é necessário que todas essas análises sejam apresentadas neste relatório. Quando as análises de segurança são muito



extensas para serem apresentadas em detalhes neste relatório, elas podem ser apresentadas em um relatório separado no Módulo 5, seção 5.3.5.3, e resumidas aqui.

Em certas circunstâncias, a tabela de mortalidade (*life table*) ou análises semelhantes podem ser mais informativas do que o relato de taxas de eventos adversos brutos.

2.7.4.2.1.2 *Mortes*

Uma tabela na Seção 2.7.4.7 Apêndice deve listar todas as mortes ocorridas durante o estudo (incluindo mortes que ocorreram logo após o término do tratamento, e.g., dentro de 30 dias ou conforme especificado no protocolo do estudo, bem como todas as outras mortes que ocorreram após esse prazo, mas podem ser resultado de um processo que começou durante os estudos). Devem ser excluídas dessa listagem somente as mortes claramente relacionadas à doença por definições de protocolo e não relacionadas ao medicamento em investigação, quer em estudos de condições com alta mortalidade, como câncer avançado ou em estudos em que a mortalidade por doença é um parâmetro primário do estudo (supõe-se, no entanto, que essas mortes ainda sejam relatadas nos relatórios individuais do estudo ICH E3). Mesmo essas mortes devem ser examinadas quanto a padrões inesperados entre as frentes do estudo e analisadas posteriormente se forem observadas diferenças sem explicação. As mortes devem ser examinadas individualmente e analisadas com base em taxas em estudos individuais e agrupamentos adequados de estudos, considerando tanto a mortalidade total quanto as mortes por causa específica. Potenciais relações com os fatores listados na Seção 2.7.4.2.1.1 também devem ser consideradas. Embora a mortalidade específica possa ser difícil de determinar, algumas mortes são relativamente fáceis de interpretar. Assim, as mortes devido às causas esperadas na população do paciente (ataques cardíacos e morte súbita em uma população de angina) não são individualmente informativas, mas mesmo uma morte por um intervalo QT, arritmia associada ao prolongamento, anemia aplásica ou lesão hepática pode ser informativa. Cuidado especial é apropriado antes de uma morte incomum ser atribuída a doenças concomitantes.



2.7.4.2.1.3 Outros Eventos Adversos Graves

Resumos de todos os eventos adversos graves (além da morte, incluindo os eventos adversos graves associados temporariamente ou que antecedem as mortes) devem ser demonstrados. Os eventos adversos graves ocorridos após o uso do medicamento ter sido descontinuado devem ser incluídos nesta seção. O display deve incluir grandes anormalidades laboratoriais, sinais vitais anormais e observações físicas anormais que são considerados eventos adversos graves usando as definições ICH E2A. Os resultados das análises ou avaliações de eventos adversos graves em todos os estudos devem ser apresentados. Os eventos graves devem ser examinados quanto à frequência ao longo do tempo, particularmente para medicamentos que possam ser usados cronicamente. As relações potenciais com os fatores listados na Seção 2.7.4.2.1.1 também devem ser consideradas.

2.7.4.2.1.4 Outros Eventos Adversos Significativos

Marcadores hematológicos e outras anormalidades laboratoriais (exceto as que atendem à definição de gravidade) e quaisquer eventos que levaram a uma intervenção substancial (descontinuação prematura do medicamento do estudo, redução da dose ou terapia concomitante adicional substancial), além dos relatados como eventos adversos graves, devem ser demonstrados.

Os eventos que levaram à descontinuação prematura do medicamento em estudo representam uma preocupação de segurança importante e merecem uma atenção especial na análise da segurança dos medicamentos por duas razões. Em primeiro lugar, mesmo para os eventos esperados (com base na atividade farmacológica), a necessidade de descontinuar (ou de alguma forma alterar) o tratamento reflete a gravidade e a importância percebida do evento para o paciente e o médico. Em segundo lugar, a descontinuação pode representar um evento relacionado à droga ainda não reconhecido como tal. Os eventos adversos que levam à descontinuação do tratamento devem ser considerados possivelmente relacionados com o tratamento, mesmo que isso não tenha sido reconhecido inicialmente e mesmo se o evento for considerado uma doença intercorrente. As razões para descontinuações prematuras do tratamento devem ser discutidas e as taxas de descontinuações devem ser comparadas entre os estudos e comparadas com as dos grupos placebo e/ou controle ativo. Além disso, os dados do estudo devem



ser examinados quanto a possíveis relações com os fatores listados na Seção 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.5 Análise de Eventos Adversos por Sistema de Órgãos ou Síndrome

A avaliação da causalidade e dos fatores de risco para as mortes, outros eventos graves e outros eventos significativos é muitas vezes complicada pelo fato de serem pouco frequentes. Como resultado, a consideração de eventos relacionados como um grupo, incluindo eventos menos importantes de fisiopatologia potencialmente relacionada, pode ser de valor crítico na compreensão do perfil de segurança. e.g., a relação de uma morte súbita isolada com o tratamento pode tornar-se muito mais clara quando considerada no contexto de casos de síncope, palpitações e arritmias assintomáticas.

Por conseguinte, é geralmente útil resumir eventos adversos por sistema de órgãos para que possam ser considerados no contexto de eventos potencialmente relacionados, incluindo anormalidades laboratoriais. Tais apresentações de eventos adversos por sistema de órgãos devem ser inseridas nas subseções da seção 2.7.4.2.1.5, rotuladas como 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2, etc., e intituladas pelo sistema de órgãos em consideração. A lista dos sistemas de órgãos a serem abordados e a abordagem para agrupar determinados eventos devem ser selecionadas conforme apropriado para melhor apresentação dos dados de eventos adversos para o medicamento. Se alguns eventos adversos tendem a ocorrer em síndromes (e.g., síndrome tipo influenza, síndrome de liberação de citocinas), o responsável pode escolher criar algumas subseções de 2.7.4.2.1.5 para síndromes em vez de sistemas de órgãos.

Os mesmos dados e resumos geralmente não devem ser repetidos em mais de uma subseção da Seção 2.7.4.2.1. Em vez disso, uma apresentação resumida pode ser colocada em uma subseção e referenciada conforme necessário na outra.

2.7.4.2.2. Narrativas

A localização de narrativas individuais de óbitos de pacientes, outros eventos adversos graves e outros eventos adversos significativos considerados de interesse especial devido à importância clínica (conforme descrito nos relatórios de estudo individuais do ICH E3) devem ser referenciados aqui para conveniência



do revisor. As próprias narrativas devem ser parte dos relatórios de estudos individuais, se houver um relatório desse tipo. Nos casos em que não existe um relatório de estudo individual (e.g., se muitos estudos abertos forem agrupados como parte de uma análise de segurança e não forem descritos individualmente), as narrativas podem ser colocadas no Módulo 5, Seção 5.3.5.3. Narrativas não devem ser incluídas aqui, a menos que uma narrativa abreviada de eventos específicos seja considerada crítica para a avaliação resumida do medicamento.

2.7.4.3 Avaliações Clínicas Laboratoriais

Esta seção deve descrever mudanças nos padrões dos testes laboratoriais com o uso do medicamento. Anormalidades laboratoriais apontadas e aquelas que levaram a uma intervenção substancial devem ser relatadas na seção 2.7.4.2.1.3 ou 2.7.4.2.1.4. Se esses dados também forem apresentados nesta seção, esta duplicação de relatório deve ficar clara para o revisor. As avaliações apropriadas dos valores laboratoriais serão, em parte, determinadas pelos resultados obtidos, mas, em geral, as análises descritas abaixo devem ser fornecidas. Para cada análise, a comparação dos grupos de tratamento e controle deve ser realizada, conforme apropriado e compatível com os tamanhos dos estudos. Além disso, intervalos laboratoriais normais devem ser fornecidos para cada análise (ICH E3). Sempre que possível, os valores laboratoriais devem ser fornecidos em unidades internacionais padrão.

Deve ser fornecida uma breve visão geral das principais mudanças nos valores laboratoriais em todos os estudos clínicos. Os dados laboratoriais devem incluir análise de hematologia, química clínica, de urina e outros dados conforme apropriado. Cada parâmetro em cada momento ao longo do estudo (e.g., em cada visita) deve ser descrito nos três níveis seguintes:

- a tendência central, i.e., a média do grupo e os valores medianos
- o intervalo de valores e o número de indivíduos com valores anormais ou com valores anormais de um determinado tamanho (e.g., o dobro do limite superior do que é considerado normal, 5 vezes o limite superior; as escolhas devem ser explicadas). Quando os dados são agrupados de centros com diferenças nos intervalos laboratoriais normais, a metodologia utilizada no agrupamento deve



ser descrita. A análise de alterações individuais por grupo de tratamento pode ser mostrada com uma variedade de abordagens (e.g., tabelas de mudança, veja ICH E3 para exemplos).

- anormalidades individuais clinicamente importantes, incluindo aquelas que levam a descontinuações. O significado das alterações laboratoriais e a relação provável com o tratamento devem ser avaliados (e.g., por análise de características como relação com a dose, relação com a concentração do medicamento, desaparecimento na terapia contínua, retirada positiva, reexposição positiva e a natureza da terapia concomitante). As relações potenciais com outros fatores listados na Seção 2.7.4.2.1.1 também devem ser consideradas.

2.7.4.4 Sinais Vitais, Achados Físicos e Outras Observações Relacionadas à Segurança

A forma de apresentar observações cruzadas e comparações de sinais vitais (e.g., frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura, taxa respiratória), peso e outros dados (e.g., eletrocardiogramas, raios-X) relacionados à segurança, deve ser semelhante àquela das variáveis laboratoriais. Se houver evidência de um efeito do medicamento, deve ser identificada qualquer relação dose-resposta ou relação concentração-resposta do fármaco com variáveis individuais (e.g., doença, demografia, terapia concomitante) e a relevância clínica da observação descrita. Deve ser dada especial atenção às mudanças não avaliadas como variáveis de eficácia e às que são consideradas eventos adversos. Também deve ser dada especial atenção aos estudos que foram concebidos para avaliar questões de segurança específicas, e.g., estudos de prolongamento do intervalo QT.

2.7.4.5 Segurança em Grupos e Situações Especiais

2.7.4.5.1 Fatores Intrínsecos

Esta seção deve resumir os dados de segurança pertinentes à individualização da terapia ou ao gerenciamento de pacientes com base em fatores demográficos e outros fatores definidos como "fatores étnicos intrínsecos" no ICH E5. Esses fatores incluem idade, sexo, altura, peso, massa corporal magra, polimorfismo genético, composição corporal, outras doenças e disfunção orgânica. A segurança



na população pediátrica deve ser rotineiramente analisada em submissões para uma indicação proposta pediátrica. A análise do impacto de tais fatores sobre os resultados de segurança deve ter sido apresentada em outras seções, mas deve ser resumida aqui, juntamente com informações pertinentes a PK ou outras informações, e.g., em pacientes com doença renal ou hepática. Se um número suficientemente grande de indivíduos com uma determinada co-morbidade, como hipertensão, doença cardíaca ou diabetes, foi incluído, as análises devem ser realizadas para avaliar se a comorbidade afetou a segurança do medicamento em estudo. Referência cruzada deve ser feita nas tabelas ou na descrição dos eventos adversos quando as análises desses subgrupos forem realizadas.

2.7.4.5.2 Fatores Extrínsecos

Esta seção deve resumir os dados de segurança pertinentes à terapia individualizada ou ao gerenciamento de pacientes com base em fatores definidos como "fatores étnicos extrínsecos" no ICH E5. Estes são fatores associados ao ambiente do paciente. Exemplos são o ambiente médico, o uso de outras drogas (ver 2.7.4.5.3, Interações medicamentosas), uso de tabaco, uso de álcool e hábitos alimentares.

Por exemplo, se uma possível interação com o álcool for sugerida pelo perfil metabólico, pelos resultados de estudos, por experiência pós-comercialização ou por informações em medicamentos similares, tais informações devem ser fornecidas aqui.

2.7.4.5.3 Interações Medicamentosas

Estudos sobre potenciais interações medicamentosas ou com alimentos devem ser resumidos na seção Resumo de Estudos de Farmacologia Clínica do CTD (Seção 2.7.2). O impacto potencial sobre a segurança de tais interações deve ser resumido aqui, com base na PK, PD ou observações clínicas. Devem ser apresentadas aqui qualquer alteração observada no perfil de eventos adversos, mudanças nos níveis sanguíneos que possam estar associadas ao risco ou alterações nos efeitos de drogas associadas a outra terapia.



2.7.4.5.4 Uso na Gravidez e Lactação

Qualquer informação sobre segurança de uso durante a gravidez ou a amamentação que se torne disponível durante o desenvolvimento clínico ou de outras fontes deve ser resumida aqui.

2.7.4.5.5 Superdosagem

Todas as informações clínicas disponíveis relevantes para a superdosagem, incluindo sinais/sintomas, achados laboratoriais e medidas/tratamentos terapêuticos e antídotos (se disponíveis) devem ser resumidos e discutidos. As informações sobre a eficácia de antídotos e diálise específicos devem ser fornecidas, se disponíveis.

2.7.4.5.6 Potencial de Abuso

Quaisquer estudos/informações relevantes sobre a investigação do potencial de dependência de um novo agente terapêutico em animais e em seres humanos devem ser resumidos e ser feita a referência cruzada com o resumo não clínico. Devem ser identificadas as populações de pacientes particularmente suscetíveis.

2.7.4.5.7 Retirada e Efeito Rebote

Qualquer informação ou resultados de estudos pertinentes a efeitos de rebote devem ser resumidos. Eventos que ocorrem ou aumentam de severidade após a interrupção da medicação devem ser examinados para ver se eles são o resultado da retirada da medicação do estudo. Deve ser dada ênfase especial aos estudos destinados a avaliar a retirada e/ou o efeito rebote.

Os dados relativos à tolerância devem ser resumidos na seção 2.7.3.5 no Resumo da Eficácia Clínica.

2.7.4.5.8 Efeitos Sobre a Capacidade de Conduzir ou Operar Máquinas ou Prejuízo de Habilidades Mentais

Os dados de segurança relacionados a qualquer comprometimento nos sentidos, coordenação ou outro fator que resultaria em diminuição da capacidade de conduzir um veículo ou operar máquinas ou que prejudiquem a capacidade mental devem ser resumidos. Isso inclui os efeitos adversos relevantes relatados no monitoramento de segurança (e.g., sonolência) e estudos específicos sobre os



efeitos na capacidade de conduzir ou operar máquinas ou prejudicar a capacidade mental.

2.7.4.6 Dados Pós-Comercialização

Se o medicamento já tiver sido comercializado, todos os dados relevantes pós-comercialização disponíveis para o requerente (publicados e não publicados, incluindo relatórios periódicos de atualização de segurança, se disponíveis) devem ser resumidos. Os relatórios periódicos de atualização de segurança podem ser incluídos no Módulo 5. Os detalhes do número estimado de indivíduos expostos devem ser fornecidos e categorizados, conforme apropriado, por indicação, posologia, rota, duração do tratamento e localização geográfica. A metodologia utilizada para estimar o número de indivíduos expostos deve ser descrita. Se as estimativas dos detalhes demográficos estiverem disponíveis a partir de qualquer fonte, estas devem ser fornecidas.

Deve ser fornecida uma tabulação de eventos graves relatados após a comercialização do medicamento, incluindo quaisquer interações medicamentosas potencialmente graves.

Quaisquer resultados pós-comercialização em subgrupos devem ser descritos.

2.7.4.7 Apêndice

Devem ser fornecidas apresentações tabulares que resumam os resultados importantes de todos os estudos pertinentes à avaliação da segurança e, em particular, para embasar a bula do medicamento.

Tabelas e figuras devem ser incorporadas ao texto das seções apropriadas quando isso aumenta a legibilidade do documento. Tabelas mais extensas podem ser fornecidas no apêndice no final da seção.

Algumas tabelas ilustrativas são fornecidas, mas um resumo clínico rotineiramente precisa de tabelas e figuras que foram obtidas para o medicamento específico, classe de drogas e indicação(ões) clínica(s).

Veja as seções 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.3 e 2.7.4.3 deste guia para discussão adicional sobre o conteúdo das tabelas da seção 2.7.4.



Tabela 2.7.4.1 Exposição ao medicamento de sujeitos de pesquisa por Dose Diária Média e Duração da Exposição

Tabela 2.7.4.2 Perfil Demográfico de Pacientes em Ensaios Controlados

Tabela 2.7.4.3 Incidência de eventos adversos nos estudos agrupados controlados por placebo e controle ativo

Tabela 2.7.4.4 Incidência de eventos adversos nos maiores estudos

Tabela 2.7.4.5 Desistência de pacientes por estudo: ensaios controlados

Tabela 2.7.4.6 Lista de Mortes

2.7.5. Referências da Literatura

Deve ser fornecida uma lista de referências citadas no Resumo Clínico. Devem ser fornecidas cópias de todas as referências importantes no Módulo 5, Seção 5.4. A lista de referência deve indicar quais referências estão disponíveis no Módulo 5, Seção 5.4. Todas as referências que não forem fornecidas devem estar disponíveis mediante solicitação.

2.7.6. Sinopses de Estudos Individuais

A orientação ICH E3 (Estrutura e Conteúdo de Relatórios de Estudos Clínicos) sugere a inclusão de uma sinopse de estudo em cada relatório de estudo clínico e fornece um exemplo de um formato para essas sinopses.

Esta seção deve incluir a tabela intitulada Lista de Estudos Clínicos, descrita no guia para o Módulo 5, seguida de todas as sinopses de estudo individuais, organizadas na mesma sequência que os relatórios de estudo no Módulo 5.

Espera-se que uma sinopse seja preparada por estudo para uso em todas as regiões e que a mesma sinopse seja incluída nesta seção e como parte do relatório do estudo clínico no Módulo 5. O tamanho de uma sinopse deve ser, em geral, de até 3 páginas, mas uma sinopse para um estudo mais complexo e importante pode ser maior, e.g., 10 páginas. Dentro da sinopse individual, tabelas e figuras devem ser usadas conforme apropriado para facilitar a clareza.


Tabela 2.7.1.1 - Resumo dos Estudos de Biodisponibilidade

Nº Ref. Estudo	Objetivo do Estudo	Desenho do Estudo	Tratamentos (Dose, Posologia, Via de administração) [ID do Medicamento]	Indivíduos (Nº, (M/F) Idade: média. (intervalo)	Parâmetros médios (±SD)						Localização do Relatório do Estudo
					C _{máx} (mg/L)	T _{máx} (h)	ASC* (mg/Lx h)	C _{mín} ** (mg/L)	T _{1/2} (h)	Outro	
192 (Japão)	Estudo piloto de BD comparando a absorção de um lote de comprimidos de 200 mg para um lote de referência de 200 mg.	Aberto, randomizado, cruzado, dose única de 200 mg	200mg Tab., p.o. [17762]	20 (10/10) Voluntário Saudável	83±21	1	217±20		3,1		
			200mg Tab., p.o. [19426]	27 a (20-35)	80±32	0,5	233±19		2,9		
195 (Japão)	Estudo comparativo de BD de xxxx sob condições de jejum e alimentação	Aberto, randomizado, cruzado, dose única	200mg Tab, p.o. [19426]	30 (15/15) Voluntário saudável 32 y (26-50)	83±21 120±30	1 2	217±20 350±40				

 ASC*: ASC_{TAU} ou ASC_{inf}

 C_{mín}** : Para estudos com múltiplas doses


Tabela 2.7.1.2 - Resumo dos Estudos de Dissolução *In Vitro*

Nº Ref. Estudo	ID Medicamento / Nº do lote	Form. Farmacêutica	Condições	Nº unidades de posológicas	Tempos de Coleta Média % Dissol (intervalo)			Localização do Relatório do Estudo
					10	20	30 (min)	
1821	979-73	25mg Cápsula	Dissolução: Aparato 2 (USP)	12	10	20	30 (min)	
			Veloc. Rotação: 50 rpm		42 (32-49) (%)	71 (58-85)	99 (96- 100)	
			Meio/Temperatura: Água 37°C					


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
Tabela 2.7.2.1 - Resumos dos Estudos PK de Interação Medicamentosa

Nº Estudo /Protocolo (País)	ID Prod./nº lote (NME)	Objetivo do Estudo	Desenho Estudo	Indivíduos Inseridos/ Completaram (M/F)	VS/P ¹ (idade: média, intervalo)	Tratamentos		Parâmetros Farmacocinéticos Médios (%CV) Subst. ativa					Razão média ² Intervalo de Confiança		Localização
						Substrato	Interação Medicamentosa	Cmáx	Tmáx	ASC	T1/2	CL/kg	Cmáx	ASC	
001 (USA)	19B/Batch 0034	Efeito da varfarina no medicamento X	Randomizado, cruzado	(8M/4F)/(7M/4F)	VS (34, 20-41)	Droga X 100 mg bid x 7d	Placebo	45 (18) Φg/mL	2,0 (30) hr	456 (24) Φg*hr/mL	4,25 (30) hr	0,05 (20) mL/min/kg	1,16 1,01-1,30	1,16 1,03-1,34	
						Droga X 100 mg bid x 7d	Varfarina 10 mg qd x 7d	52 (20) Φg/mL	2.1 (35) hr	530 (27) Φg*hr/mL	4.75 (35) hr	0.04 (22) mL/min/kg			
001 (USA)	19B/Batch 0034	Efeito do medicamento X na varfarina	Randomizado, cruzado	(8M/4 F)/(7M/4F)	VS (34, 20-41)	Varfarina 10 mg qd x 7d	Placebo	12 (25) Φg/mL	1,5 (30) hr	60 (37) Φg*hr/mL	40 (35) hr	0,04 (30) mL/m in/kg	1,08 0,92-1,24	1,07 0,92-1,18	
						Varfarina 10 mg qd x 7d	Droga X 100 mg bid x 7d	13 (20) Φg/mL	1,45 (27) hr	64 (39) Φg*hr/mL	42 (37) hr	0,39 (34) mL/min/kg			
002 (UK)	19B2/Batch 0035	Efeito da cimetidina no medicamento X	Cruzado, sequência única	(4M/8 F)(4M/8F)	VS (30,19-45)	Droga X 50 mg bid x 5d	Placebo	49 (18) Φ/mL	2.1 (30) hr	470 (24) Φg*hr/mL	4,4 (30) hr	0,05 (20) mL/m in/kg	1,22 1,03-1,40	1,36 1,11-1,53	
						Droga X 50 mg bid x 5d	Cimetidina 200 mg bid x 5d	60 (10) Φg/mL	2.2 (30) hr	640 (24) Φg*hr/mL	5.2 (30) hr	0.03 (20) mL/min/kg			

¹VS = Voluntários Saudáveis, P = Pacientes ; **1** Valor para substrato com a interação da droga / valor com placebo


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
Tabela 2.7.3.1 - Descrição dos Estudos de Eficácia Clínica e Segurança

ID Estudo	Nº de Centros de Estudo Localização	Início do Estudo Status do recrutamento, data Recrutamento Total/ Meta do recrutamento	Desenho Tipo de Controle	Drogas em estudo e de controle Dose, via de administração & Regime	Objetivo do Estudo	Nº indivíduos por braço Incluídos/que concluíram o estudo	Duração	Gênero (M/F) Idade Média (intervalo)	Diagnóstico Critérios de Inclusão	Desfecho(s) primário(s)
PG-2476	1 Antártica	Ago-94 Completo Abr-98 50/50	Randomizado, duplo-cego, paralelo Placebo	TP: 30 mg po bid Pbo	Eficácia e Segurança	27/24 23/21	4 semanas	27/23 - 38 (20-64)	Hipertensão Leve - Diastólica 90-100 Sistólica 150-170	Mudança da pressão sistólica e diastólica basal em 4 semanas.
PG- 2666	4	Maio-98	Randomizado, (<i>open label</i>), paralelo	TP: 100 mg po bid	Eficácia e Segurança	34/30	4 semanas seguidas	66/60	Hipertensão Leve	
	Médicos Associados da Flórida Smith & Jones CRO	Em curso até Maio 2011 126/400	Placebo e dose-resposta	TP: 50 mg po bid TP: 25 mg po bid Placebo	Eficácia e Segurança a Longo Prazo	30/28 34/32 28/26	por 12 semanas (<i>open label</i>)	55 (24-68)	Diastólica 90-100 Sistólica 150-170	


Tabela 2.7.3.2 - Resultados dos Estudos de Eficácia

Estudo	Braço de tratamento	Recrutados/que concluíram o estudo	Pressão Arterial sistólica e diastólica média (BP)			Desfecho primário Placebo retirado mudança na DBP em 40 semanas	Teste Estatístico Valor de P	Desfecho secundário %normalizada ** (análise ITT)	Outros Comentários
			Linha de Base	20 sem	40 sem				
PG- 2678	TP:100 mg po bid	34/30	162/96	140/85	138/84	6	88		
	TP: 50 mg po bid	30/28	165/97	146/87	146/87	4	78		
	TP: 25 mg po bid	34/32	167/96	148/88	148/88	2	50		
	TP: 10 mg po bid	26/20 28/26	162/95	153/93	153/93	-4	20		
	Placebo		166/97	160/92	159/91		30		

** Fornecer definição


Tabela 2.7.4.1 - Exposição dos indivíduos à droga de estudo por Dose Diária Média e Duração da Exposição

Exposição dos indivíduos à droga de estudo por Dose Diária Média e Duração da Exposição								
Duração (semanas)	Formulação Intravenosa					Data de corte:		
	N=					Dose Diária Média (mg)		
	0 < Dose ≤ 5mg	5 < Dose ≤ 10mg	10 < Dose ≤ 20mg	20 < Dose ≤ 30mg	30 < Dose ≤ 50mg	50mg < Dose	Total (qualquer dose)	Percentual
0 < Dur ≤ 1								
1 < Dur ≤ 2								
2 < Dur ≤ 4								
4 < Dur ≤ 12								
12 < Dur ≤ 24								
12 < Dur ≤ 24								
24 < Dur ≤ 48								
48 < Dur ≤ 96								
Dur > 96								
Total (qualquer duração)								
Percentual								

Tabelas semelhantes podem ser geradas para a dose mediana, modal e para a dose máxima ou para a dose de maior exposição. A mesma tabela pode ser gerada para qualquer conjunto de estudos e qualquer subgrupo de interesse, e.g., com base em faixas etárias, sexo, fatores étnicos, condições de comorbidade, medicamentos concomitantes ou qualquer combinação desses fatores.

A dose também pode ser expressa em mg/kg, mg/m² ou em termos de concentração plasmática, se esses dados estiverem disponíveis.


Tabela 2.7.4.2 - Perfil Demográfico de Pacientes em Teste de Ensaio Controlado

Perfil Demográfico de Pacientes em Teste de Ensaio Controlados		Data de Corte:	
	Grupos de Tratamento		
	Medicamento teste N =	Placebo N =	Controle Ativo N =
Idade (anos)			
Média ± SD	50 ± 15		
Faixa	20-85		
Grupos			
< 18	N(%)	N(%)	N(%)
18-40	N(%)	N(%)	N(%)
40-64	N(%)	N(%)	N(%)
65-75	N(%)	N(%)	N(%)
>75	N(%)	N(%)	N(%)
Sexo			
Feminino	N(%)	N(%)	N(%)
Masculino	N(%)	N(%)	N(%)
Raça			
Asiático	N(%)	N(%)	N(%)
Negro	N(%)	N(%)	N(%)
CAucasiano	N(%)	N(%)	N(%)
Outra	N(%)	N(%)	N(%)
Outros Fatores			


Tabela 2.7.4.3 - Incidência de Eventos na base de dados agrupada de estudos controlados por placebo e por controle ativo

Incidência de Eventos na base de dados agrupada de estudos controlados por placebo e por controle ativo							
Sistema/Evento Adverso	Medicamento Teste			Placebo n = 425	Controle Ativo 1 20 mg n = 653	Controle Ativo 2	
	Todas as doses n = 1685	10 mg n = 968	20 mg n = 717			50 mg n = 334	100 mg n = 546
Corpo como um todo							
Tontura, vertigem	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
Etc							
Cardiovascular							
Hipotensão postural	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
Etc							
Gastrointestinal							
Constipação							


Tabela 2.7.4.4 - Incidência de Eventos Adversos em Estudos Individuais

Tabela 2.7.4.4 Incidência de Eventos Adversos em Estudos Individuais								
Sistema/Evento Adverso	Incidência relatada por grupos de tratamento							
	Estudo 95-0403			Estudo 96-0011		Estudo 97-0007		Estudo 98- 0102s
	Droga X 60 mg bid	Droga X 30 mg bid	Placebo	Droga X 60 mg bid	Placebo	Droga X 60 mg bid	Droga Y 100 mg qd	Droga X 60 mg bid
	N =104	N =102	N = 100	N = 500	N=495	N=200	N=200	N=800
Corpo como um todo								
Tontura, vertigem	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Etc	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Cardiovascular								
Hipotensão postural								
Etc								
Gastrointestinal								
Constipação								


Tabela 2.7.4.5 - Retiradas de pacientes por estudo

Retiradas de pacientes ⁵ por estudo: Ensaio Controlado Data de Corte:									
Estudo		Total Retirado				Motivo da Retirada			Número sem dados de eficácia pós-retirada
		Total	Masc/Fem	Idade >65	Corrida (identificar agrupamentos) ///	Evento Adverso N (%)	Falta de Eficácia N (%)	Outros N (%)	N (%)
Estudo	Droga X	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				
XXX	Placebo								
Estudo	Droga X								
AAA	Comparador A								
Estudo	Droga X								
BBB	Comparador B								
Estudo	Droga X								
CCC	Comparador C								
Todos os ensaios									

⁵ As retiradas são todos os pacientes que foram recrutados, mas não completaram o curso planejado de tratamento (inclui os indivíduos que descontinuaram o tratamento ou mudaram para um tratamento diferente prematuramente e/ou foram perdidos no acompanhamento)

Nota: os dados de retirada podem ser subdivididos por nível de dose, se isso for conveniente.


Tabela 2.7.4.6 - Lista de Mortes

Lista de Mortes Tratamento: Medicamento Teste Data de Corte:											
Estudo/ Fontes ¹	Centro	ID Paciente	Idade (anos)	Sexo	Dose (mg)	Duração da Exposição (dias)	Diagnóstico	Causa da Morte	Outros medicamentos	Outras condições médicas	Localização do relato

¹ PM = Mortes por experimento pós-comercialização

Esta listagem deve incluir todas as mortes que atendam à regra de inclusão, seja decorrente de um ensaio clínico ou de qualquer fonte secundária, e.g., experiência de pós-comercialização. Em aplicações eletrônicas, deve ser fornecido um link para o relato ou outra documentação relativa ao evento.

Uma nota de rodapé deve descrever a regra para incluir mortes na tabela, e.g., todas as mortes ocorridas durante um período de exposição ao medicamento ou dentro de um período de até 30 dias após a descontinuação do medicamento e também aqueles que ocorrem mais tarde, mas resultantes de eventos adversos que tiveram início durante a exposição ou durante o período de seguimento de 30 dias. Outras regras podem ser igualmente apropriadas.

Devem ser fornecidas listas semelhantes para pacientes expostos ao placebo e medicamentos de controle ativo.



MÓDULO 5: RELATÓRIOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

Preâmbulo

Por meio do processo ICH, uma diretriz foi publicada sobre a estrutura e o conteúdo dos relatórios de estudos clínicos (E3). Este documento fornece orientações sobre a organização desses relatórios de estudos, outros dados clínicos e referências dentro de um Documento Técnico Comum (CTD) para o registro de um medicamento. Esses elementos devem facilitar a preparação e revisão de uma petição de registro.

Esta diretriz não se destina a indicar quais estudos são necessários para o registro bem-sucedido, mas indica uma organização adequada para os relatórios de estudos clínicos que estão na petição.

Organização Detalhada de Relatórios de Estudos Clínicos e Informações Relacionadas no Módulo 5.

Esta diretriz recomenda uma organização específica para a colocação de relatórios de estudos clínicos e informações relacionadas para simplificar a preparação e revisão de dossiês e para garantir a sua completude. A submissão de um relatório deve ser determinada pelo objetivo principal do estudo. Cada relatório de estudo deve aparecer em apenas uma seção. Onde há múltiplos objetivos, o estudo deve ser referenciado nas várias seções. Uma explicação como "não aplicável" ou "nenhum estudo realizado" deve ser fornecida quando nenhum relatório ou informação estiver disponível para uma seção ou subseção.

5.1. Índice do Módulo 5

Um índice deve ser fornecido para os relatórios de estudos.

5.1. Índice do Módulo 5

5.2 Listagem Tabular de Todos os Estudos Clínicos

5.3 Relatórios dos Estudos Clínicos

5.3.1 Relatórios dos Estudos Biofarmacêuticos

5.3.1.1 Relatórios dos Estudos de Biodisponibilidade (BD)



5.3.1.2 Relatórios dos Estudos Comparativos de BD e Bioequivalência (BE)

5.3.1.3 Relatórios dos Estudos de Correlação *In vitro* – *In vivo*

5.3.1.4 Relatórios de Métodos Analíticos e Bioanalíticos para Estudos em Humanos

5.3.2 Relatórios de Estudos Pertinentes para Farmacocinética Usando Biomateriais Humanos

5.3.2.1 Relatórios de Estudos de Ligação de Proteínas Plasmáticas

5.3.2.2 Relatórios de Estudos de Metabolismo Hepático e Interação Medicamentosa

5.3.2.3 Relatórios de Estudos Usando Outros Biomateriais Humanos

5.3.3 Relatórios de Estudos Farmacocinéticos Humanos (PK)

5.3.3.1 Relatórios de Estudo de PK e de Tolerabilidade Inicial em Indivíduos Saudáveis

5.3.3.2 Relatórios de estudos de PK e de Tolerabilidade Inicial em Paciente

5.3.3.3 Relatórios de Estudos de PK de Fatores Intrínsecos

5.3.3.4 Relatórios de Estudos de PK de Fatores Extrínsecos

5.3.3.5 Relatórios de Estudos de PK Populacional

5.3.4 Relatórios de Estudos Farmacodinâmicos Humanos (PD)

5.3.4.1 Relatórios de Estudos de PD e PK/PD em Indivíduos Saudáveis

5.3.4.2 Relatórios de Estudos de PD e PK/PD em Pacientes

5.3.5 Relatórios de Estudos de Eficácia e Segurança

5.3.5.1 Relatórios de Estudos Clínicos Controlados Pertinentes à Indicação Proposta

5.3.5.2 Relatórios de Estudos Clínicos Não Controlados

5.3.5.3 Relatórios de Análises de Dados de Mais de Um Estudo

5.3.5.4 Relatórios de Outros Estudos Clínicos



5.3.6 Relatórios de Experiência Pós-Comercialização

5.3.7 Formulários de Relatório de Caso e Listagens de Pacientes Individuais

5.4 Referências da Literatura

5.2 Listagem Tabular de Todos os Estudos Clínicos

Deve ser fornecida uma listagem de todos os estudos clínicos e informações relacionadas. Para cada estudo, esta listagem deve geralmente incluir o tipo de informação identificada na Tabela 5.1 desta diretriz. Outras informações podem ser incluídas nesta tabela se o requerente considerar útil. A sequência em que os estudos estão listados deve seguir a sequência descrita na Seção 5.3 abaixo. O uso de uma sequência diferente deve ser sinalizado e explicado em uma introdução à listagem tabular.

5.3 Relatórios dos Estudos Clínicos

5.3.1 Relatórios dos Estudos Biofarmacêuticos

Os estudos de BD avaliam a taxa e o grau de liberação do IFA do medicamento. Estudos comparativos de BD ou BE podem usar pontos de vista de PK, PD, clínicos ou de dissolução in vitro e podem ser de dose única ou doses múltiplas. Quando o objetivo principal de um estudo é avaliar a PK de um medicamento, mas também inclui informações de BD, o relatório do estudo deve ser enviado na Seção 5.3.1 e referenciado nas Seções 5.3.1.1 e / ou 5.3.1.2.

5.3.1.1 Relatórios dos Estudos Biofarmacêuticos

Os estudos de BD nesta seção devem incluir:

- estudos comparando a liberação e a disponibilidade sistêmica de um IFA de uma forma farmacêutica oral sólida com a disponibilidade sistêmica do IFA administrada por via intravenosa ou como uma forma farmacêutica líquida oral
- estudos de proporcionalidade de forma farmacêutica
- estudos de efeito alimentar.

5.3.1.2 Relatórios dos Estudos Comparativos de BD e Bioequivalência (BE)



Estudos nesta seção comparam a taxa e a extensão da liberação do IFA de medicamentos semelhantes (e.g., comprimido com comprimido, comprimido com cápsula). Os estudos BD ou BE comparativos podem incluir comparações entre:

- o medicamento utilizado em estudos clínicos que suportam a eficácia e o medicamento a ser comercializado,
- o medicamento utilizado em estudos clínicos que suportam a eficácia e o medicamento utilizado em lotes de estabilidade
- medicamentos semelhantes provenientes de fabricantes diferentes.

5.3.1.3 Relatórios dos Estudos de Correlação *In vitro* – *In vivo*

Estudos de dissolução *in vitro* que forneçam informações de BD, incluindo estudos utilizados na busca de correlação de dados *in vitro* com correlações *in vivo*, devem ser colocados na Seção 5.3.1.3. Os relatórios de testes de dissolução *in vitro* utilizados para o controle da qualidade do lote e/ou a liberação do lote devem ser colocados na seção de Qualidade do CTD.

Nesta seção também devem ser apresentados, por exemplo: perfis de dissolução comparativos entre medicamento teste versus medicamento comparador, realizados em Centros Habilitados pela ANVISA, bem como ensaios de dissolubilidade para fins de bioisenção, conforme legislação vigente.

5.3.1.4 Relatórios de Métodos Analíticos e Bioanalíticos para Estudos em Humanos

Métodos bioanalíticos e/ou analíticos para estudos biofarmacêuticos ou estudos de dissolução *in vitro* devem ser fornecidos em relatórios de estudos individuais. Quando um método é usado em estudos múltiplos, o método e sua validação devem ser incluídos uma vez na Seção 5.3.1.4 e referenciados nos relatórios de estudos individuais apropriados.

5.3.2 Relatórios de Estudos Pertinentes para Farmacocinética Usando Biomateriais Humanos

Biomaterial humano é um termo usado para se referir a proteínas, células, tecidos e materiais relacionados derivados de fontes humanas que são utilizados *in vitro* ou



ex vivo para avaliar propriedades de PK do IFAs. Exemplos incluem colônias de células humanas cultivadas, que são usadas para avaliar permeabilidade através de membranas biológicas e processos de transporte, e albumina humana, que é usada para avaliar a ligação das proteínas plasmáticas. De particular importância é o uso de biomateriais humanos, como hepatócitos e/ou microsomas hepáticos, para estudar as vias metabólicas e avaliar as interações medicamentosas com essas vias. Estudos que utilizem biomateriais para tratar outras propriedades (e.g., esterilidade ou farmacodinâmica) não devem ser colocados na Seção de Relatórios de Estudos Clínicos, mas sim na Seção de Estudos Não-Clínicos (Módulo 4).

5.3.2.1 Relatórios de Estudos de Ligação a Proteínas Plasmáticas

Os relatórios de estudos de ligação à proteína ex vivo devem ser fornecidos aqui. Os dados de ligação a proteínas de estudos de PK em sangue e/ou plasma devem ser fornecidos na Seção 5.3.3.

5.3.2.2 Relatórios de Estudos de Metabolismo Hepático e Interação Medicamentosa

Relatórios sobre metabolismo hepático e estudos metabólicos de interação de drogas com tecido hepático devem ser colocados aqui.

5.3.2.3 Relatórios de Estudos Usando Outros Biomateriais Humanos

Relatórios de estudos com outros biomateriais devem ser colocados nesta seção.

5.3.3 Relatórios de Estudos Farmacocinéticos Humanos (PK)

A avaliação da PK de um IFA em indivíduos saudáveis e/ou pacientes é considerada crítica para a concepção de estratégias de posologia e etapas de titulação, para antecipar os efeitos do uso concomitante de drogas e para interpretar as diferenças farmacodinâmicas observadas. Estas avaliações devem fornecer uma descrição do tratamento da droga pelo organismo ao longo do tempo, com foco nas concentrações plasmáticas máximas (exposição máxima), área sob a curva (exposição total), eliminação e acumulação da droga inalterada e seu(s) metabólito(s), em particular aqueles que possuem atividade farmacológica.



Os estudos de PK cujos relatórios devem ser incluídos nas Seções 5.3.3.1 e 5.3.3.2 são geralmente desenhados para (1) medir as concentrações plasmáticas da droga e metabólitos ao longo do tempo, (2) medir a concentração da droga e metabólitos na urina ou fezes quando útil ou necessário e/ou (3) medir a ligação da droga e metabólitos a proteínas ou glóbulos vermelhos.

Eventualmente, os estudos de PK podem incluir a medição da distribuição de medicamentos em outros tecidos corporais, órgãos ou fluidos (e.g., líquido sinovial ou líquido cefalorraquidiano) e os resultados desses estudos de distribuição de tecidos devem ser incluídos nas Seções 5.3.3.1 a 5.3.3.2, conforme apropriado. Esses estudos devem caracterizar a PK da droga e fornecer informações sobre absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento e de quaisquer metabólitos ativos em indivíduos saudáveis e/ou pacientes. Estudos de balanço de massa e alterações na PK relacionadas à dose (e.g., determinação da proporcionalidade da dose) ou tempo (e.g., devido à indução ou formação de anticorpos) são de particular interesse e devem ser incluídos nas Seções 5.3.3.1 e / ou 5.3.3.2. Além de descrever a PK média em voluntários normais e pacientes, os estudos de PK também devem descrever o intervalo de variabilidade individual. Na diretriz ICH E5 sobre Fatores Étnicos na Aceitação de Dados Estrangeiros, os fatores que podem resultar em respostas diferentes a um medicamento em diferentes populações são classificados como fatores étnicos intrínsecos ou fatores étnicos extrínsecos. Neste documento, essas categorias são referidas como fatores intrínsecos e fatores extrínsecos, respectivamente. Estudos adicionais também podem avaliar as diferenças na exposição sistêmica como resultado de alterações na PK devido a fatores intrínsecos (e.g., idade, gênero, raça, peso, altura, doença, polimorfismo genético e disfunção orgânica) e extrínsecos (e.g., interações medicamentosas, dieta, tabagismo e consumo de álcool). Relatórios de estudos de PK que examinem a influência de fatores intrínsecos e extrínsecos na exposição devem ser organizados nas Seções e 5.3.3.4, respectivamente.

Além dos estudos padrão de PK de múltiplas amostras, as análises de PK da população com base em amostragem escassa durante estudos clínicos também podem abordar questões sobre as contribuições de fatores intrínsecos e extrínsecos para a variabilidade na relação dose-PK-resposta. Como os métodos utilizados nos estudos populacionais de PK são substancialmente diferentes dos



utilizados em estudos padrão de PK, esses estudos devem ser colocados na Seção 5.3.3.5.

5.3.3.1 Relatórios de Estudo de PK e de Tolerabilidade Inicial em Indivíduos Saudáveis

Relatórios de PK e de estudos de tolerabilidade inicial em indivíduos saudáveis devem ser colocados nesta seção.

5.3.3.2 Relatórios de estudos de PK e de Tolerabilidade Inicial em Pacientes

Relatórios de PK e de estudos de tolerabilidade inicial em pacientes devem ser colocados nesta seção.

5.3.3.3 Relatórios de Estudos de PK de Fatores Intrínsecos

Relatórios de estudos de PK para avaliar os efeitos de fatores intrínsecos devem ser colocados nesta seção.

5.3.3.4 Relatórios de Estudos PK de Fatores Extrínsecos

Relatórios de estudos de PK para avaliar os efeitos de fatores extrínsecos devem ser colocados nesta seção.

5.3.3.5 Relatórios de Estudos de PK Populacional

Relatórios de estudos de PK populacional baseados em amostras escassas obtidas em ensaios clínicos, incluindo estudos de eficácia e segurança, devem ser colocados nesta seção.

5.3.4 Relatórios de Estudos Farmacodinâmicos Humanos (PD)

Relatórios de estudos com um objetivo primário de determinar os efeitos da PD de um medicamento em humanos devem ser colocados nesta seção. Relatórios de estudos cujo principal objetivo é estabelecer a eficácia ou reunir dados de segurança, no entanto, devem ser colocados na Seção 5.3.5.

Esta seção deve incluir relatórios de 1) estudos de propriedades farmacológicas conhecidas ou que possam estar relacionadas aos efeitos clínicos desejados (biomarcadores), 2) estudos de curto prazo do principal efeito clínico e 3) estudos



de PD de outras propriedades não relacionadas ao efeito clínico desejado. Uma vez que uma relação quantitativa destes efeitos farmacológicos com doses e/ou concentrações plasmáticas da droga e metabólitos é geralmente de interesse, a informação de PD é frequentemente obtida em estudos de dose-resposta ou em conjunto com informações de concentração da droga em estudos de PK (concentração-resposta ou estudos de PK/PD). As relações entre os efeitos de PK e PD que não sejam obtidas a partir de estudos bem controlados são frequentemente avaliadas utilizando um modelo apropriado e utilizadas como base para o desenho de outros estudos de dose-resposta ou, em alguns casos, para interpretar os efeitos das diferenças de concentração nos subconjuntos de população.

Os estudos de determinação de dose, PD e/ou PK-PD podem ser realizados em indivíduos saudáveis e/ou pacientes e também podem ser incorporados nos estudos que avaliam segurança e eficácia em uma indicação clínica. Os relatórios de estudos de determinação de dose, PD e/ou PK/PD realizados em indivíduos saudáveis devem ser colocados na Seção 5.3.4.1 e os relatórios desses estudos realizados em pacientes devem ser colocados na Seção 5.3.4.2.

Em alguns casos, as informações de PD, dose e/ou PK-PD de curto prazo encontradas em estudos farmacodinâmicos realizados em pacientes fornecerão dados que contribuem para a avaliação da eficácia, quer porque mostram um efeito em um biomarcador (e.g., pressão arterial) ou em um desfecho clínico (e.g., alívio da dor). Da mesma forma, um estudo de PD pode conter informações importantes de segurança clínica. Quando esses estudos fazem parte da demonstração de eficácia ou segurança, eles são considerados estudos de eficácia clínica e segurança que devem ser incluídos na Seção 5.3.5, não na Seção 5.3.4.

5.3.4.1 Relatórios de Estudos de PD e PK/PD em Indivíduos Saudáveis

Estudos PD e/ou PK/PD com objetivos não terapêuticos em indivíduos saudáveis devem ser colocados nesta seção.

5.3.4.2 Relatórios de Estudos de PD e PK/PD em Pacientes

Estudos PD e/ou PK/PD em pacientes devem ser submetidos nesta seção.

5.3.5. Relatórios de Estudos de Eficácia e Segurança



Esta seção deve incluir relatórios de todos os estudos clínicos de eficácia e/ou segurança realizados com o medicamento, conduzidos pelo requerente, ou disponíveis de outra forma, incluindo todos os estudos concluídos e todos os estudos em andamento nas indicações propostas e não propostas. Os relatórios dos estudos devem fornecer o nível de detalhes apropriado para o estudo e sua importância na submissão. O ICH E3 descreve o conteúdo de um relatório completo para um estudo que contribua com evidências relevantes para a segurança e a eficácia. Relatórios abreviados podem ser fornecidos para alguns estudos (ver ICH E3 e orientação individual por região).

Na seção 5.3.5, os estudos devem ser organizados por desenho (controlado, não controlado) e, em estudos controlados, por tipo de controle. Dentro de cada seção, os estudos devem ser categorizados ainda mais, ordenados em função do relatório do estudo estar completo ou abreviado (ICH E3), com estudos completamente relatados apresentados primeiro. Os relatórios publicados com dados limitados ou sem dados adicionais disponíveis do patrocinador devem ser colocados na última seção nesta seção.

Nos casos em que a petição incluía múltiplas indicações terapêuticas, os relatórios devem ser organizados em uma Seção 5.3.5 separada para cada indicação. Nesses casos, se um estudo de eficácia clínica for relevante para apenas uma das indicações incluídas na aplicação, deve ser incluído na seção apropriada; se um estudo de eficácia clínica for relevante para múltiplas indicações, o relatório do estudo deve ser incluído na seção 5.3.5 mais apropriada e referenciado conforme necessário em outras Seções 5.3.5, e.g., seção 5.3.5A, seção 5.3.5B.

Pós-registro de Produtos Sintéticos:

Quando aplicável, inserir a documentação descrita na RDC 73/2016: Anexo I, Quadro 10, Documento 2: Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico; Quadro 11, Documento 1: Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico.

Produto Tradicional Fitoterápico:

Quando aplicável, incluir os dados que comprovem o uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos. Justificar, por meio de documentações técnico-



científicas, os seguintes critérios: o produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização; alegação que não envolva via de administração injetável e oftálmica; alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas; coerência das informações de uso propostas com as relatadas nas documentações técnico-científicas; ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos ou substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros; e comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 (trinta) anos para as alegações de uso propostas. incluir o sumário para apresentação de documentação técnico-científica do relatório de segurança e efetividade.

Medicamento Fitoterápico - Incluir o sumário para apresentação de documentação técnico-científica do relatório de segurança e eficácia.

5.3.5.1 Relatórios de Estudos Clínicos Controlados Pertinentes à Indicação Proposta

Os relatórios de estudos clínicos controlados devem ser sequenciados por tipo de controle:

- Controle por placebo (pode incluir outros grupos de controle, como um comparador ativo ou outras doses)
- Controle sem tratamento (No-treatment control)
- Dose-resposta (sem placebo)
- Controle ativo (sem placebo)
- Controle externo (histórico), independentemente do tratamento controle

Dentro de cada tipo de controle, quando relevante para a avaliação do efeito da droga, os estudos devem ser organizados por duração do tratamento. Os estudos de outras indicações diferentes da proposta no pedido, mas que forneçam suporte para a eficácia no uso proposto, devem ser incluídos na Seção 5.3.5.1.

Quando um estudo farmacodinâmico contribui para a evidência de eficácia, deve ser incluído na Seção 5.3.5.1. A sequência em que os estudos foram realizados não



é considerada pertinente para sua apresentação. Assim, ensaios controlados com placebo, sejam iniciais ou tardios, devem ser colocados na seção 5.3.5.1. Estudos de segurança controlados, incluindo estudos em condições que não sejam objeto do pedido, também devem ser relatados na Seção 5.3.5.1.

5.3.5.2 Relatórios de Estudos Clínicos Não Controlados

Relatórios de estudos clínicos não controlados (e.g., relatórios de estudos de segurança abertos) devem ser incluídos na Seção 5.3.5.2. Isso inclui estudos em condições que não sejam objeto do pedido de registro.

5.3.5.3 Relatórios de Análises de Dados de Mais de Um Estudo

Muitas questões clínicas em uma petição podem ser abordadas por uma análise considerando dados de mais de um estudo. Os resultados dessa análise geralmente devem ser resumidos nos documentos de resumo clínico, mas uma descrição detalhada e apresentação dos resultados dessas análises são consideradas críticas para sua interpretação. Quando os detalhes da análise são muito extensos para serem relatados em um documento de resumo, eles devem ser apresentados em um relatório separado. Esses relatórios devem ser incluídos na Seção 5.3.5.3. Exemplos de relatórios que seriam encontrados nesta seção incluem: um relatório de uma meta-análise formal ou análise exploratória extensa de eficácia para determinar uma estimativa geral do tamanho do efeito em todos os pacientes e/ou em subpopulações específicas e um relatório com uma análise integrada de segurança, que avalia fatores como a adequação do banco de dados de segurança, estimativas de taxas de eventos e segurança em relação a variáveis como dose, dados demográficos e medicamentos concomitantes. Um relatório de uma análise detalhada de *bridging*, considerando estudos-ponte formais, outros estudos clínicos relevantes e outras informações apropriadas (e.g., informações de PK e PD), devem ser colocadas nesta seção se a análise for muito longa para inclusão no Resumo Clínico.

5.3.5.4 Relatórios de Outros Estudos

Esta seção pode incluir:

- Relatórios de análises interinas de estudos pertinentes às indicações



reivindicadas

- Relatórios de estudos de segurança controlados não relatados em outro lugar
- Relatórios de estudos controlados ou não controlados não relacionados à indicação reivindicada
- Relatórios publicados de experiências clínicas com o medicamento que não estejam incluídos na Seção 5.3.5.1. No entanto, quando a literatura é importante para a demonstração ou a fundamentação da eficácia, ela deve ser incluída na Seção 5.3.5.1
- Relatórios de estudos em andamento

5.3.6 Relatórios de Farmacovigilância - Experiência Pós-Comercialização

Para os medicamentos atualmente comercializados, os relatórios que resumem a experiência de comercialização (incluindo todas as observações de segurança significativas) devem ser incluídos na Seção 5.3.6.

5.3.7 Formulários de Relatório de Caso e Listagens de Pacientes Individuais

Os formulários de relatório de caso e as listas individuais de dados de pacientes, que são descritos como apêndices 16.3 e 16.4 na diretriz do relatório de estudo clínico ICH, devem ser colocados nesta seção quando submetidos, na mesma ordem que os relatórios dos estudos clínicos e indexados por estudo.

5.4. Referências da Literatura

Devem ser fornecidas aqui as cópias de documentos referenciados, incluindo artigos importantes publicados, atas oficiais de reuniões ou outras orientações ou recomendações regulatórias. Isso inclui cópias de todas as referências citadas na Visão Geral Clínica e cópias de referências importantes citadas no Resumo Clínico ou nos relatórios técnicos individuais que foram fornecidos no Módulo 5, seção 5.3. Apenas uma cópia de cada referência deve ser fornecida. Cópias de referências que não estejam incluídas aqui devem estar imediatamente disponíveis mediante solicitação.

Fitoterápicos:



Quando aplicável, incluir nessa seção a monografia que embasou o registro simplificado.


Tabela 5.1 Listagem dos Estudos Clínicos

Listagem dos Estudos Clínicos									
Tipo do Estudo	Identificador do Estudo	Localização do Relatório do Estudo	Objetivo(s) do Estudo	Desenho e tipo de controle	Medicamento(s) teste; Posologia; Via de administração	Número de Indivíduos	Indivíduos saudáveis ou diagnóstico dos pacientes	Duração do tratamento	Status do estudo; Tipo de relatório
BD	001	Vol 3, Sec. 1.1, p. 183	BD IV Absoluto vs Comprimido	<i>Cross-over</i>	Comprimido, 50mg, única dose, oral, 10 mg IV	20	Indivíduo saudável	Dose única	Completo; abreviado
BE	002	Vol 4, Sec. 1.2, p. 254	Comparativo entre o estudo clínico e a formulação bem estabelecida	<i>Cross-over</i>	Duas formulações de comprimidos, 50mg, oral	32	Indivíduo saudável	Dose única	Completo; abreviado
PK	1010	Vol 6, Sec. 3.3, p. 29	Definição PK	<i>Cross-over</i>	Comprimido, 50mg, única dose, oral	50	Insuficiência Renal y	Dose única	Completo; amplo
PD	020	Vol 6, Sec. 4.2, p. 147	(<i>Bridging study</i>) Estudo intercalado entre regiões	Randomizado placebo-controlado	Comprimido, 50mg, dose múltipla, oral, a cada 8h	24 (12 droga, 12 placebo)	Paciente com hipertensão primária	2 semanas	Em progresso; interino
Eficácia	035	Vol 10, Sec. 5.1, p. 1286	Longo prazo; Eficácia e Segurança; Análise da PK da população	Randomizado; controle ativo	Comprimido, 50mg, oral, a cada 8 h	300 (152 Droga teste, 148 controle ativo)	Paciente com hipertensão primária	48 semanas	Completo; amplo