



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

**Consulta Pública nº 1.204, de 14 de setembro de 2023**  
**D.O.U de 15/09/2023**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, III, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 13, de setembro de 2023, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto referente aos requisitos sanitários referentes aos estudos não clínicos de segurança para a regularização de medicamentos industrializados de uso humano, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário eletrônico específico, disponível no endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/591814?lang=pt-BR>

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/[Área responsável – SIGLA], SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

**ANTONIO BARRA TORRES**

Diretor-Presidente

**ANEXO**

**PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA**

**Processo nº:** 25351.920092/2023-91

**Assunto:** Proposta de Instrução Normativa que dispõe sobre os requisitos sanitários referentes aos estudos não clínicos de segurança para a regularização de medicamentos industrializados de uso humano.

**Agenda Regulatória 2021-2023:** Projeto nº 8.33 - Implementação do Guia ICH M7 (R2) para avaliação e controle de impurezas mutagênicas em fármacos e medicamentos sintéticos a fim de limitar o risco de potencial carcinogênico; e Projeto nº 8.46 - Requisitos sanitários para a regularização e vigilância de medicamentos industrializados de uso humano em todo o seu ciclo de vida.

**Área responsável:** GGMed/GGBio/COPEC

**Diretor Relator:** Daniel Meirelles Fernandes Pereira

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

**MINUTA DE INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN**

**INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]**

Dispõe sobre os requisitos sanitários referentes aos estudos não clínicos de segurança para a regularização de medicamentos industrializados de uso humano.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VII, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em .... de ..... de 20....., e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de estabelecer os requisitos sanitários referentes aos estudos não clínicos de segurança para a regularização sanitária de medicamentos industrializados de uso humano sintéticos, semissintéticos, biológicos ou naturais classificados como novos ou inovadores.

Art. 2º Para fins desta Instrução Normativa, aplicam-se as seguintes definições:

I - carcinogenicidade: potencial de uma substância de induzir, aumentar a incidência ou reduzir o tempo de ocorrência de tumores (benignos ou malignos), quando inalada, ingerida, injetada ou dermatologicamente aplicada;

II - estudos não clínicos de segurança: estudos prospectivos **in vivo** (não humanos) ou **in vitro** realizado em ambiente laboratorial para fins de avaliação de segurança;

III - farmacocinética: Absorção, Distribuição, Metabolização e Eliminação (ADME) de substâncias, e suas interações no organismo;

IV - fotosssegurança: segurança farmacológica de uma substância quando expostos à luz;

V - fototoxicidade: potencial de uma substância fotorreativa de causar toxicidade à pele induzidos pela exposição à luz;

VI - genotoxicidade: potencial de uma substância de causar qualquer alteração deletéria no material genético, independentemente do mecanismo pelo qual a alteração é induzida;

VII - ICH: Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*);

VIII - imunotoxicidade: potencial de uma substância de suprimir uma resposta imune que pode aumentar o risco de infecção ou doença tumoral, ou causar uma estimulação inadequada do sistema imunológico que pode levar ou agravar alergias ou doenças autoimunes;

IX - mutagenicidade: potencial de uma substância genotóxica de causar mutações ou tumores;

X - risco ambiental: potencial de uma substância de causar riscos ao meio ambiente;

XI - segurança farmacológica: avaliação do potencial de uma substância de causar efeitos farmacodinâmicos indesejáveis nas funções fisiológicas dos diversos sistemas orgânicos em relação ao nível de exposição sistêmica;

XII - substância: medicamento, incluindo seus Insumos Farmacêuticos Ativos, excipientes, metabólitos ou impurezas;

XIII - tolerância local: potencial de uma substância de causar riscos quando administrados diretamente em regiões específicas do organismo;

XIV - toxicidade: potencial de uma substância de causar efeitos indesejáveis ou nocivos a organismos vivos;

XV - toxicidade aguda: potencial de uma substância de causar toxicidade quando administrado em uma ou mais doses durante um período não superior a 24 horas, seguido de observação por 14 dias após a administração;

XVI - toxicidade crônica: potencial de uma substância de causar toxicidade quando administrado em doses repetidas;

XVII - toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento: potencial de uma substância de causar toxicidade para a reprodução feminina ou masculina e efeitos no desenvolvimento do embrião, feto ou criança, resultantes da exposição durante a gravidez;

XVIII - toxicocinética: Absorção, Distribuição, Metabolização e Eliminação (ADME) de substâncias e seus efeitos tóxicos ao organismo em relação ao nível de exposição sistêmica; e

XIX - WHO: Organização Mundial de Saúde (World Health Organization).

Art. 3º A documentação de segurança deve incluir estudos não clínicos de segurança do medicamento, incluindo seus insumos e metabólitos, que descrevam:

I - O perfil farmacológico, incluindo estudos:

- a) farmacodinâmicos;
- b) de segurança farmacológica;
- c) farmacocinéticos; e
- d) de interação farmacocinética e farmacodinâmica;

II - O perfil toxicológico, incluindo estudos de:

- a) carcinogenicidade;
- b) fototoxicidade e fotossegurança;
- c) genotoxicidade;

- d) imunotoxicidade;
- e) risco ambiental;
- f) tolerância local;
- g) toxicidade aguda e crônica;
- h) toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento; e
- i) toxicocinética.

Parágrafo único. Os estudos dispostos no **caput** deste artigo devem atender às diretrizes:

I - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH M3 - Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals), e suas atualizações;

II - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S1A - Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals), e suas atualizações;

III - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S1B - Guideline on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals), e suas atualizações;

IV - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S1C - Guideline on Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals), e suas atualizações;

V - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S2 - guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use), e suas atualizações;

VI - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S3A - The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies), e suas atualizações;

VII - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S3B - pharmacokinetics: guidance for repeated dose tissue distribution studies), e suas atualizações;

VIII - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S4 - duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent) toxicity testing), e suas atualizações;

IX - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S5 - detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals), e suas atualizações;

X - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S7A - Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals), e suas atualizações;

XI - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S7B - The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) By Human Pharmaceuticals), e suas atualizações;

XII - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S8 - Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals), e suas atualizações;

XIII - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S10 - photosafety evaluation of pharmaceuticals), e suas atualizações;

XIV - do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH M12 - drug interaction studies), e suas atualizações;

XV - da Farmacopeia Brasileira, conforme Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019, e suas atualizações; e

XVI - de farmacopeias reconhecidas, conforme Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 511, de 27 de maio de 2021, e suas atualizações.

Art. 4º Os estudos não clínicos de segurança podem predizer os perfis farmacológico e toxicológico de medicamentos, sendo fundamentais para direcionar o adequado plano de desenvolvimento clínico.

§1º A condução de estudos não clínicos de segurança pode ser dispensada quando perfis farmacológico e toxicológico puderem ser demonstrados por estudos clínicos ou dados técnico científicos, desde que o racional técnico justifique que dados e experiência prévia

sobre a patologia, mecanismo de ação, atributos inerentes ao medicamento experimental sejam suficientes para embasar **a relação de benefício versus risco do medicamento**.

§2º Sempre que aplicáveis, os estudos não clínicos de segurança que utilizem animais devem ser substituídos por métodos alternativos reconhecidos, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 35, de 7 de agosto de 2015, e suas atualizações.

Art. 5º Quando necessário e aplicável, os estudos não clínicos de segurança devem avaliar:

I - os aspectos referentes às impurezas potencialmente presentes nos medicamentos objetos da Regularização Sanitária; e

II - a biocompatibilidade de recipientes plásticos e tampas de elastômero.

Parágrafo único. **A avaliação de mutagenicidade de impurezas deve atender às** diretrizes do Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (M7 (assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk), e suas atualizações.

Art. 6º Os estudos não clínicos de segurança devem atender às diretrizes específicas quando se tratar de:

I - medicamentos biológicos, conforme Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S6 - Preclinical Safety Evaluation for Biotechnological-Derived Pharmaceuticals), e suas atualizações;

II - medicamentos oncológicos, conforme Guia nº 27, de 26 de agosto de 2019 (ICH S9 - nonclinical evaluation for anticancer Pharmaceutical), e suas atualizações;

III - medicamentos pediátricos, conforme Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (ICH S11 - nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals), e suas atualizações;

IV - produtos de terapia avançada, conforme Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (S12 - nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products), e suas atualizações;

V - medicamentos fitoterápicos, conforme Guia nº 22, de 01 de julho de 2019; e suas atualizações;

VI - medicamentos em associação de dose fixa, conforme Guia nº xx, de xx de xx de 2023, e suas atualizações; e

VII - vacinas, conforme o:

a) Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (WHO - guidelines on non clinical evaluation of vaccines), e suas atualizações;

b) Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (WHO - Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines), e suas atualizações; e

c) Guia nº xx, de xx de xx de 2023 (WHO - target product profiles (TPPs) and product profile characteristics (PPCs)), e suas atualizações.

Art. 7º Os estudos não clínicos de fotosssegurança e de risco ambiental dispostos na alínea “b” e “h” do inciso II do artigo 3º desta Instrução Normativa serão requeridos para fins de regularização de medicamentos cujos planos de desenvolvimento tenham iniciado após a vigência desta Instrução Normativa.

Art. 8º **A condução de estudos não clínicos de segurança com abordagens regulatórias alternativas às dispostas nos Guias serão aceitas desde que tecnicamente justificadas.**

Art. 9º Esta resolução entra em vigor em xx de xx de 2023.

DIRETOR-PRESIDENTE