

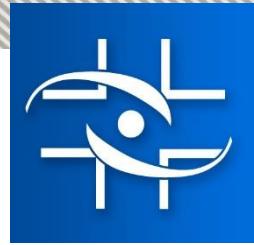
Webinar Pesquisa Clínica em Cannabis Medicinal

Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIP

Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos,
Dinamizados e Gases Medicinais – GMESP
Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos
Biológicos - COPEC
Gerência de Produtos Controlados - GPCON



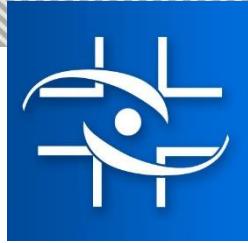
Programação



webinar
seminários virtuais

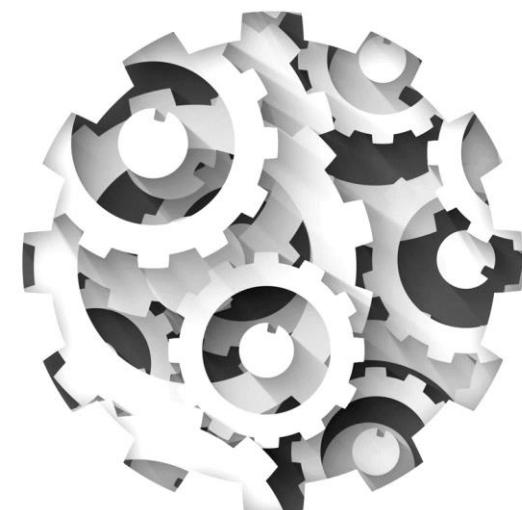
16/05/2022
GMESP/COPEC/GPCON

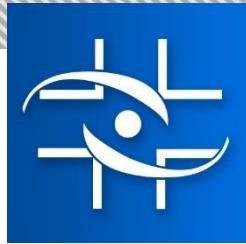
- Controle de produtos
- Legislação sanitária
- Competências da Anvisa
- Medicamentos e produtos de Cannabis
- Pesquisa clínica com Cannabis



Objetivos do Webinar

- Orientar pesquisadores, empresas e profissionais do setor regulado sobre a concepção e a realização de estudos clínicos com finalidade de registro para comprovação de eficácia e segurança de produtos derivados de *Cannabis sativa* para uso medicinal.
- Não faz parte do escopo:
 - Cultivo
 - Autorizações de estabelecimentos
 - Usos não regulamentados





Competências complementares

GMESP

- Autorização de produtos de Cannabis e registro de medicamentos

COPEC

- Autorização para realização de estudos clínicos com finalidade de registro e pós-registro

GPCON

- Regulamentação de uso e pesquisa de produtos controlados



SISTEMAS DE CONTROLE INTERNACIONAL DE SUBSTÂNCIAS

Mandatório para todos os países signatários

Órgão de Monitoramento: JIFE (INCB)/ONU

Fundamento Legal: Convenções Internacionais



1961 – CONVENÇÃO ÚNICA SOBRE ENTORPECENTES

LISTA AMARELA

(DECRETO Nº 54.216/1964)

1971 – CONVENÇÃO SOBRE SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

LISTA VERDE

(DECRETO Nº 79.388/1977)

1988 – CONVENÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS CONTRA O TRÁFICO
ILÍCITO DE ENTORPECENTES E SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS

LISTA VERMELHA

(DECRETO Nº 154/1991)



PORTARIA SVS/MS N° 344/1998, ANEXO I

Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/lista-substancias>

- A1 – ENTORPECENTES**
(Sujeitas a Notificação de Receita “A”)
- A2 – ENTORPECENTES**
(Sujeitas a Notificação de Receita “A”)

- A3 – PSICOTRÓPICAS**
(Sujeitas a Notificação de Receita “A”)

- B1 – PSICOTRÓPICAS**
(Sujeitas a Notificação de Receita “B”)

- B2 – PSICOTRÓPICAS**
(Sujeitas a Notificação de Receita “B”)

- C1 – OUTRAS SUBSTÂNCIAS SUJEITAS A CONTROLE ESPECIAL**

(Sujeitas a Receita de Controle Especial)

- C2 – ENTORPECENTES**
(Sujeitas a Receita de Controle Especial)
- C3 – PSICOTRÓPICAS**
(Sujeitas a Receita de Controle Especial)

- D1 – PRECURSORES DE ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICOS**
(Sujeitas a Receita Médica Sem Retenção)

- D2 – INSUMOS QUÍMICOS UTILIZADOS PARA FABRICAÇÃO E SÍNTESE DE ENTORPECENTES E/OU PSICOTRÓPICOS**
(Sujeitas a controle do Ministério da Justiça)

CONTROLADAS

- E – PLANTAS PROSCRITAS E SUBSTÂNCIAS QUE PODEM SER OBTIDAS**

- F1 – ENTORPECENTES PROSCRITAS**
- F2 – PSICOTRÓPICAS PROSCRITAS**
- F3 – OUTRAS PROSCRITAS**
- F4 – OUTRAS SUBSTÂNCIAS PROSCRITAS**

PROIBIDAS



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Compilação e melhoria das normas sobre comércio internacional de produtos controlados

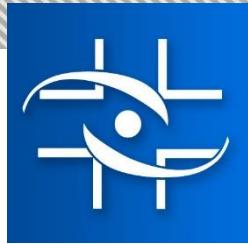
RDC N° 659,
DE 30 DE MARÇO DE 2022



Dispõe sobre o controle de importação e exportação de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial.

Se aplica a:

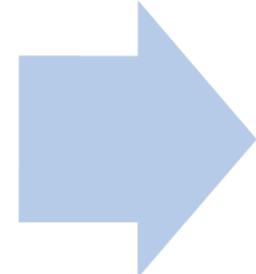
- Qualquer pessoa jurídica que importe ou exporte, com qualquer finalidade, substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial
- Instituições de Ensino e Pesquisa que realizem qualquer atividade com esses produtos



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

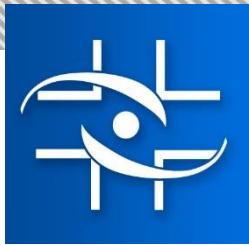
Dispõe sobre o controle de importação e exportação de substâncias, plantas e medicamentos sujeitos a controle especial.

IMPUREZAS



Se contiver substância
controlada, aplica-se a
RDC n° 659/2022

Dúvidas sobre o controle:
nds@anvisa.gov.br



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Pontos de entrada e saída de entorpecentes, psicotrópicos e precursores



- Aeroporto de Guarulhos – SP
- Aeroporto do Galeão – RJ
- Porto de Santos – SP
- Porto do Rio de Janeiro – RJ

Vale pra qualquer modalidade de importação!



~~Remessa
Postal~~

~~Trânsito
aduaneiro~~

 ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



RDC N° 402, DE 21 DE JULHO DE 2020

Pontos de entrada e saída TEMPORÁRIOS de entorpecentes, psicotrópicos e precursores

Abertura excepcional e temporária em razão da pandemia – RDC 402/2020

Aeroporto de Viracopos – Campinas (SP)

Aeroporto de Confins (MG)

Enquanto durar a pandemia





NATIONAL DRUG CONTROL SYSTEM (NDS)



- O NDS é o sistema de gestão de informação que automatiza etapas de controle de substâncias, medicamentos e plantas sujeitas a controle especial da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e de suas atualizações, nos níveis nacional e internacional, e permite a solicitação e o processamento de Autorizações de Importação e de Exportação de forma eletrônica.
- Mantido pelo UNODC.
- Utilizado no Brasil desde 2015.
- Se aplica para substâncias e medicamentos entorpecentes, psicotrópicos, imunossupressores, precursores, substâncias proscritas e plantas sujeitas a controle especial



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

2022

Pesquisa e Ensino: orientações para uso e importação de produtos sujeitos ao controle especial

Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à
Vigilância Sanitária – GGMON

Brasília
março | 2022



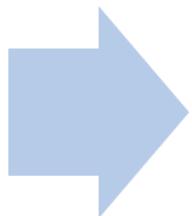
Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/manual-ai-especifica-cni-aep-ada- 2020-v-final.pdf/view>



PORTARIA SVS/MS N° 344/1998

Autorização Especial (AE)



Licença concedida pela ANVISA a empresas, instituições e órgãos, para o exercício de atividades de extração, produção, transformação, fabricação, fracionamento, manipulação, embalagem, reembalagem, importação e exportação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial

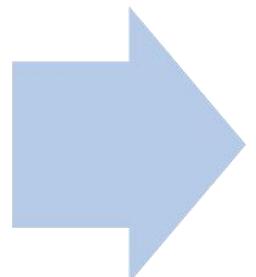
Petição junto à COAFE
Código de assunto: 70309 - AE - CONCESSÃO - LABORATÓRIOS
OU INSTITUIÇÕES DE PESQUISA (EXCETO INDÚSTRIA E FARMÁCIA
DE MANIPULAÇÃO)



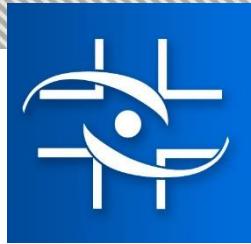
RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022



Autorização
Especial
Simplificada para
Instituição de
Ensino e Pesquisa
(AEP)



Ato exercido pela Anvisa, por meio da emissão de documento que autoriza as instituições de ensino superior ou técnico, inclusive suas fundações de apoio, que atuem no âmbito estritamente acadêmico, a adquirir e utilizar plantas, padrões analíticos, substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, para desenvolver atividade de ensino e pesquisa

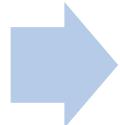


RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Qualquer
atividade com
substâncias
controladas pela
Portaria SVS/MS
n° 344/1998

Instituições de ensino
superior ou técnico,
inclusive suas fundações de
apoio, que atuem no âmbito
estritamente acadêmico

Qualquer outro
estabelecimento



Autorização Especial
Simplificada para Instituição
de Ensino e Pesquisa (AEP)

Autorização
Especial (AE)

Isenção de AE

- (Port. 06/99, Art. 10º): a)
farmácia, drogaria e unidade
de saúde que dispensem
medicamentos em suas
embalagens originais
- Órgãos de repressão
- Análises clínicas ou lab de
referência



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

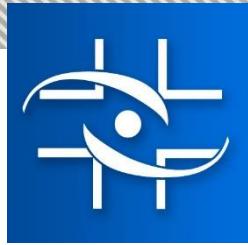
Autorização Especial Simplificada para estabelecimentos de ensino e pesquisa

- Destinada apenas a pessoas jurídicas – universidade ou instituição de pesquisa
- Aquisição nacional ou no exterior
- Precisa estar válida durante toda a duração da pesquisa
- Pode contemplar todos os planos de aula, treinamento ou projetos de pesquisa a serem desenvolvidos pela instituição com controlados
- Requer escrituração e envio de balanços conforme Portaria SVS/MS n° 344/98 – Balanço de Substâncias Psicoativas e Outras sujeitas a Controle Especial (BSPO)

Movimentação dos
produtos deve ser
escriturada

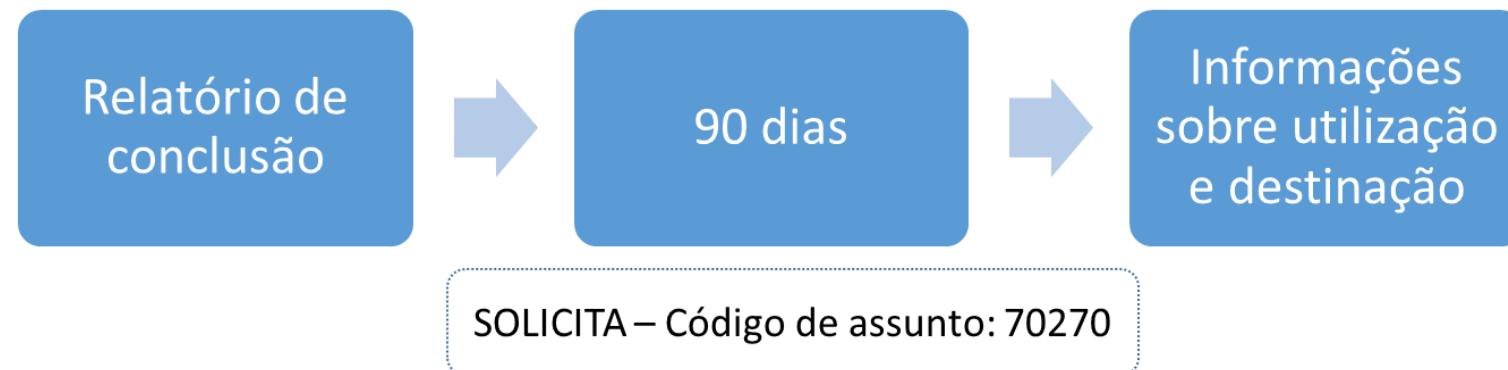
BSPO em formato
digital

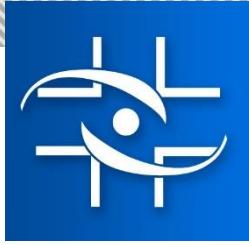
Envio trimestral e
anual



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

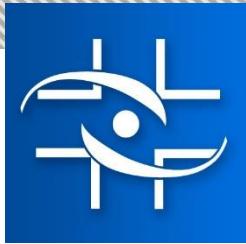
- Válida por 2 anos
- Renovação
- Quando envolver a importação: verificar os requisitos para cada lista, a AEP não autoriza a importação





RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

- Quando houver Lista C3: requer parecer de comitê de ética e atendimento da RDC 11/2011 e RDC 191/2017
- Doação de drogas apreendidas: é possível, desde que exista autorização judicial; deve constar da AEP

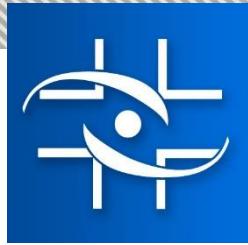


RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

- Instrução da petição:

- I - formulário de petição preenchido, no que couber;
- II - cópia do documento de identificação oficial e do CPF do responsável legal pelo estabelecimento;
- III - documento firmado pelo responsável legal pela instituição, identificando o responsável pelo controle e guarda das substâncias, medicamentos ou plantas utilizadas, bem como os professores e pesquisadores participantes;
- IV - cópia do documento de identificação oficial e do CPF das pessoas mencionadas no inciso III deste artigo;
- V - síntese dos planos do curso ou dos projetos de pesquisa, de forma a demonstrar a compatibilidade da solicitação com o uso pretendido; e
- VI - relação das substâncias, medicamentos ou plantas ou medicamentos expressos em quantitativo equivalente à substância ativa, e das quantidades a serem utilizadas.

- A Anvisa poderá exigir, além dos documentos acima dispostos, documentos ou requisitos adicionais de controle, conforme a avaliação de risco associado à utilização da substância.



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

AEP – Fluxo de importação

A AEP autoriza o uso de controlados em pesquisa. **Não autoriza a sua importação.**

Listas
A1, A2, A3, B1, B2, C3,
D1, E, F1, F2, F3 e F4

AEP

AIE

LI e autorização para
embarque (SISCOMEX
– Proc 1 e 1A)

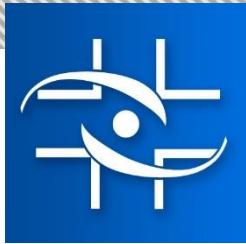
Conhecimento de
embarque
(Remessa
expressa)

Liberação
(RDC 172/2017)



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

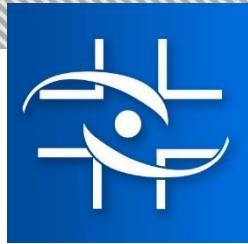


RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

AEP – Fluxo de importação

- Autorização de Importação Específica (AIE)
- **Exclusivamente** unidades de perícia criminal oficiais, laboratório de referência analítica, instituição de ensino ou pesquisa (**cód. 7690**)





Autorização de Importação Específica (AIE)

- Validez de **1 ano**; considerando a **data do embarque** no exterior.
- Extensão de 60 dias para trâmites de liberação
- Sem previsão de prorrogação
- Quantidades acima do autorizado: caso a carga seja desdobrada, pode ser internalizado o limite da AI
- AIE: **cód. 7690**

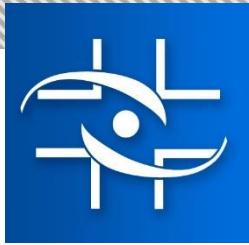


Isenções de padrão até 500 MG

Quantidade do ativo menor
500 mg por unidade não
requer AI e AEX

Exceto isômeros que
estejam em listas de
controle mais restrito

9) a importação e a exportação de padrões analíticos à base das substâncias BUTORFANOL, MORINAMIDA e TAPENTADOL, em que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não exceda 500 mg por unidade, não requer Autorização de Importação e Autorização de Exportação, respectivamente. O disposto neste adendo também se aplica aos padrões analíticos à base dos sais, éteres, ésteres e isômeros, assim como dos sais de éteres, de ésteres e de isômeros, das substâncias citadas, a menos que sejam explicitamente excetuados ou constantes de listas de controle mais restrito e desde que a quantidade do ativo sujeito a controle especial não ultrapasse o limite especificado.



Padrões de substâncias proscritas

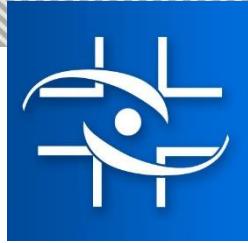
- Intermediação de proscritos
- Art. 4º-A da Portaria 344/98 (RDC 231/2018): permite a formação de estoque de padrões por empresas importadoras/distribuidoras



NDS

- Leitura atenta do Manual do Usuário NDS (disponível em <https://bit.ly/manualNDS>)
- Padrões analíticos: sempre revisar o que há disponível na base antes de solicitar a inclusão de substâncias e novos padrões





NDS

- E-mail do NDS: apenas questões relacionadas a cadastro de usuário e substâncias

nds@anvisa.gov.br

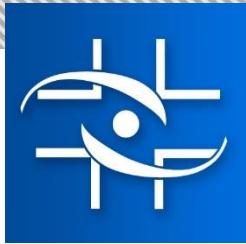
- Quaisquer outros questionamentos:
Fale Conosco

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>

Canais de Atendimento

Você pode fazer mais manifestações nos seguintes canais





RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Autorização para fins de desembaraço aduaneiro (ADA)

- **Sempre** quando for importada quantidade de substância/medicamento menor do que o autorizado na AI.
- Peticionamento eletrônico via Soluta (**Cód . 7661**)
- Itens não embarcados, como casos de AI com diversos padrões.
- Não é necessário aguardar a chegada da carga no país
- Não requer mais o documento da autoridade sanitária alterado



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

AEP – Fluxo de importação



Remessa Expressa (porta a porta)

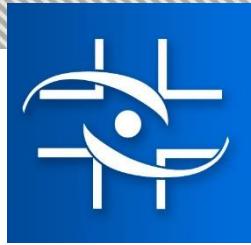


Siscomex

Requisitos para ambas as modalidades

AI da Anvisa
ou CNI

AEX ou
"CNE"/LONO



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Pesquisas com *Cannabis* e canabidiol

CBD sintético sem a presença de outros controlados, ainda que impurezas

Lista C1

Não requer emissão de AI.
Se solicitado: CNI

Qualquer produto ou extrato à base de *Cannabis* (independe % de THC)

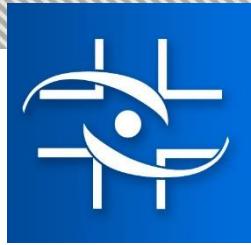
Lista E
Lista "A3" (adendo 8)
Lista "B1", (adendo 13)

Requer emissão de AI e AEX/CNI

- Qualquer pesquisa requer AEP (Art. 2 Portaria 344/98)
- Apenas por importação
- Aquisição em território nacional: apenas produtos regularizados (RDC 327/19)
- CBD obtido de outras plantas: lista E

Lista E – Adendo 2

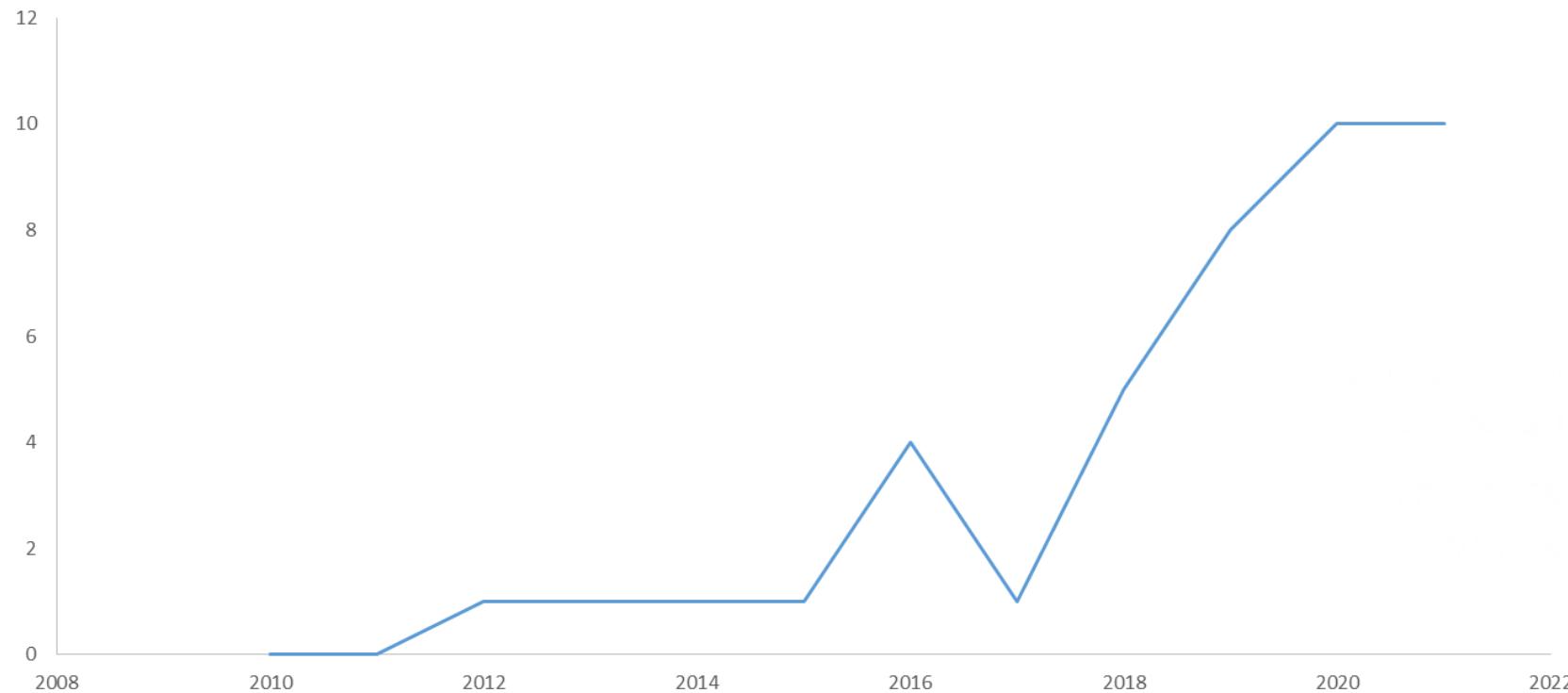
"ficam também sob controle, todas as substâncias obtidas a partir das plantas elencadas acima, bem como os sais, isômeros, ésteres e éteres destas substâncias."



RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Pesquisas com *Cannabis* e canabidiol

AEP relacionadas à Cannabis, por ano





RDC N° 659, DE 30 DE MARÇO DE 2022



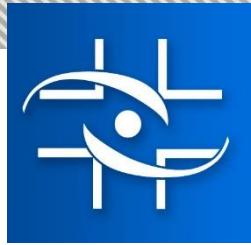
**Perguntas e Respostas
RDC 367/2020**

Coordenação de Comércio e Controle e Comércio
Internacional de Produtos Controlados
COCIC/GPCON/GGMON/5ªDIRETORIA/ANVISA

Brasília, maio de 2020

**Perguntas e Respostas RDC 659/2022 (revoga
a RDC 367/2020)**

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/perguntas-e-respostas-rdc-367-2020-1a-ed.pdf/view>



GMESP/GGMED

- *Cannabis sativa* – planta medicinal
- Substâncias isoladas ou altamente purificadas de *Cannabis sativa*.

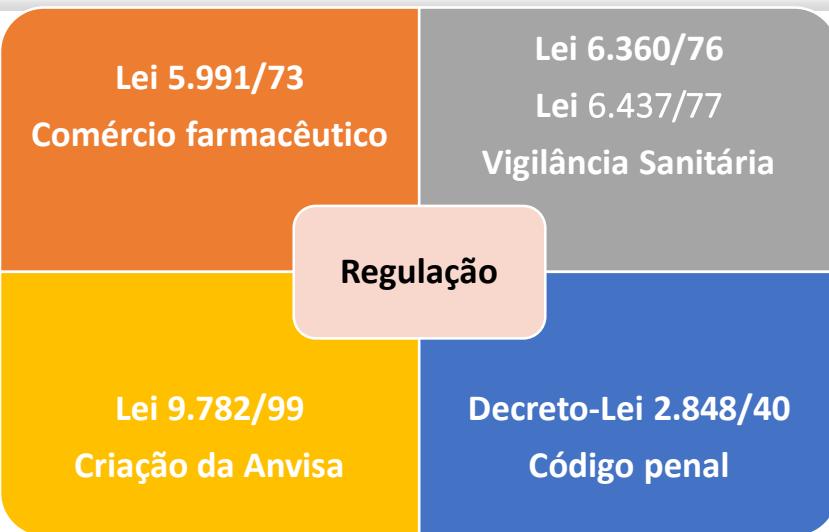


Empresas autorizadas a fabricar medicamentos solicitam autorização de comércio seguindo os requisitos para registro como medicamentos ou como Produtos de Cannabis.





Legislação sanitária brasileira



✓ Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

(Lei 5.991/1973 - Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências)

Lei

Decreto

Normas infra-legais: RDC, RE, IN





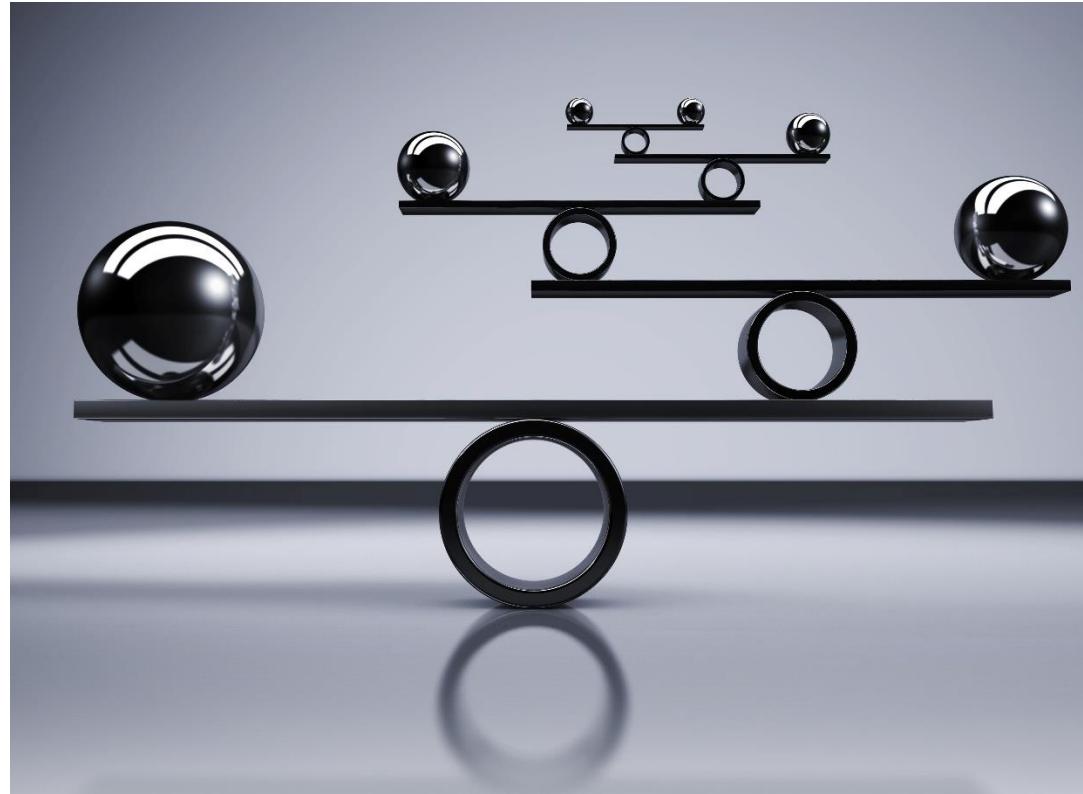
Lei 6.360/1976

O registro de medicamentos dependerá:

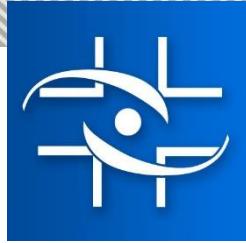
- ✓ Que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.
- ✓ Não poderá ser registrado o medicamento que não tenha em sua composição substância reconhecidamente benéfica do ponto de vista clínico ou terapêutico.
- ✓ Tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários.



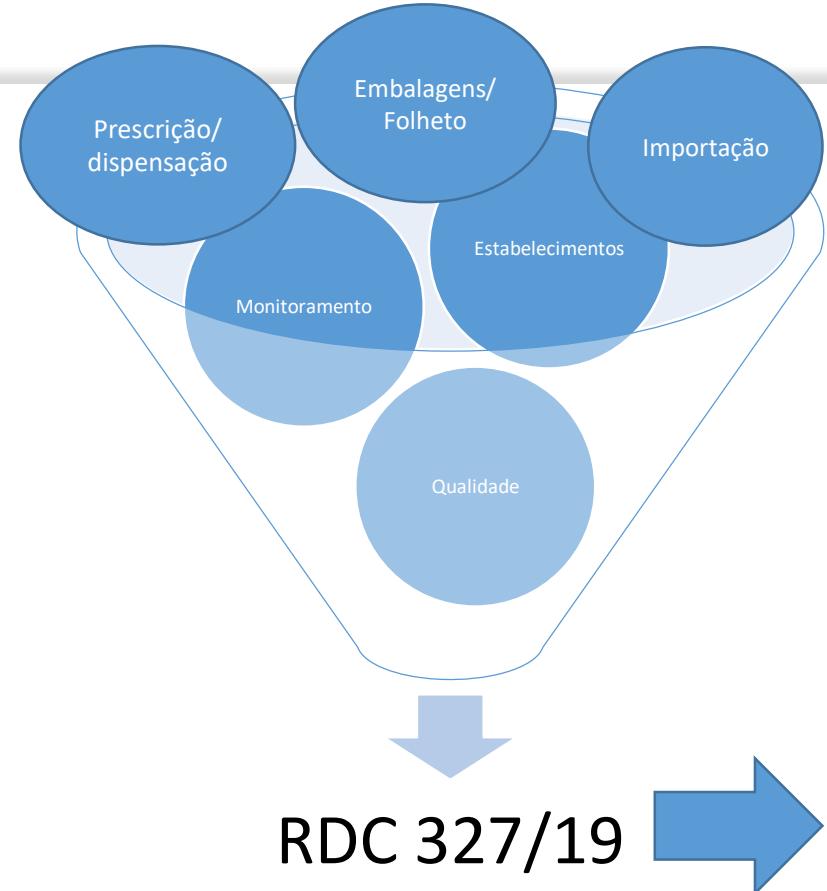
Papel da Anvisa



- ✓ Caminho sempre aberto como medicamento.
- ✓ Regulamentar produtos e serviços legalmente previstos (Lei nº 9.782/1999).
- ✓ Não há no Brasil uma lei específica sobre *Cannabis sativa*.
- ✓ Decretos não diferenciam variedades, quimiotipos, subespécies.
- ✓ Equilíbrio entre acesso e controle dos riscos.



Produtos de Cannabis



Sem controle de
preços
Sem cobrança de taxas

NOVA
CATEGORIA
REGULATÓRIA

Discussão pautada na relação benefício x risco, prevendo a autorização de produtos que seguem todos os requisitos técnicos aplicados aos medicamentos, à exceção da comprovação completa de segurança e eficácia (S&E).



Medicamento

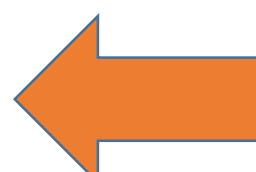


Produção conforme as BPF
Qualidade avaliada
Testes completos de segurança e
eficácia

Produto de Cannabis



Produção conforme as BPF
Qualidade avaliada
Racionais que justifiquem o produto
Responsabilidade do prescritor
TCLE
Categoria temporária

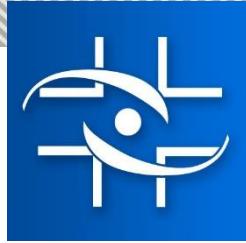




RDC 327/2019



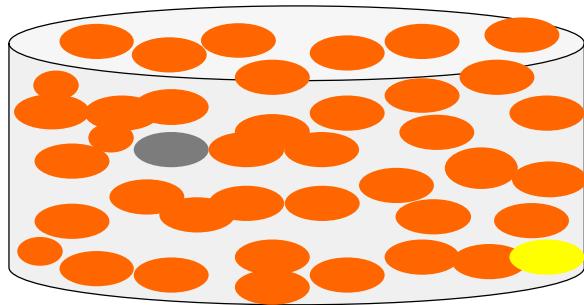
- ✓ A AS terá prazo improrrogável de 5 anos, contados após a data da publicação no DOU.
- ✓ A empresa responsável poderá, dentro do prazo de vigência da AS, pleitear a regularização do produto como medicamento, seguindo a legislação específica vigente.



Categorias de medicamentos

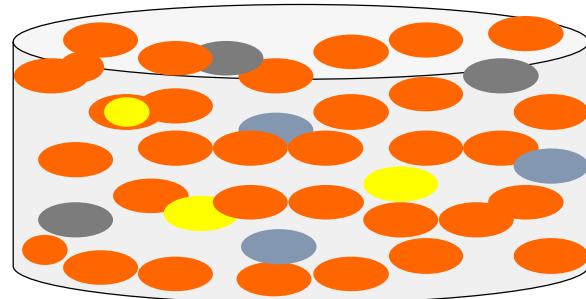
Novo

IFA sintético ou
semissintético



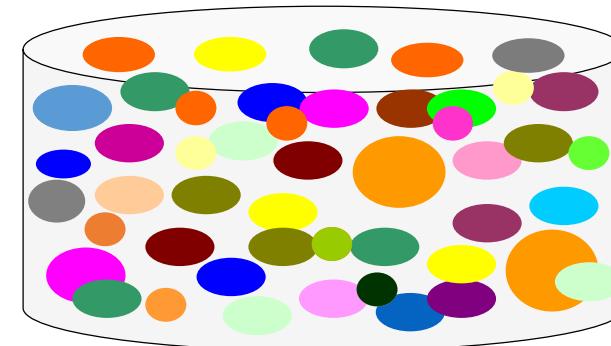
Específico

IFA isolado, ou
altamente purificado,
de origem vegetal
(Fitofármaco)



Fitoterápico

IFAV = fitocomplexo





Fitoterápico X Fitofármaco

- ✓ A IN 4/2014 traz orientações sobre a diferenciação, baseadas no guia EMA: *Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations.*
- ✓ Necessário avaliar a composição detalhada, incluindo informações quali e quantitativas sobre insumos ativos e sobre os excipientes.
- ✓ Avaliar os detalhes de obtenção do insumo ativo, incluindo etapas de extração e purificação.





Variedade de produtos, apresentações

Extratos vegetais
Óleos
Tinturas
Cápsulas
Sprays
Droga vegetal

CBD
CBDA
CBD + CBDA
CBD concentrado
CBD padronizado
CBD purificado
CBD isolado

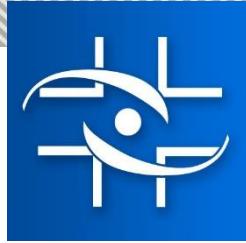
THC
THCA
THC + THCA
THC isolado
THC purificado
CBD + THC

Cada produto é único:

- dados de segurança e eficácia **para o insumo específico e indicação terapêutica específica.**

Finalidades terapêuticas variadas

Há diversos estudos com IFA diferentes. A grande maioria ainda não confirmatórios ou com resultados extrapoláveis.



Registro como medicamento

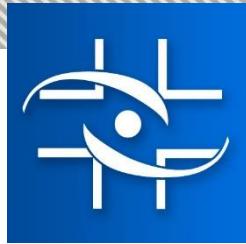
- Qualquer insumo obtido de *Cannabis sativa*

Planta e
seus
derivados

RDC
26/2014

Substâncias
isoladas ou
altamente
purificadas

RDC
24/2011



Medicamento Fitoterápico

RDC 26/2014 + IN 04/2014

Quanto aos ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia:

- ✓ quando não existirem ensaios não clínicos que comprovem a segurança, esses deverão ser realizados seguindo o Guia 22/2019.
- ✓ quando não existirem ensaios clínicos que comprovem a segurança e eficácia, esses deverão ser realizados seguindo as BPC, a RDC 09/2015, o guia de “Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos”, e as determinações do CNS (Resoluções 466/2012 e 251/1997).

GUIA Nº 22/2019 – Versão 1

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



ESTUDOS NÃO CLÍNICOS NECESSÁRIOS AO
DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS
FITOTERÁPICOS

VIGENTE A PARTIR DE 01/07/2019

Validade: 08/07/2019

Resoluções: 03/01/2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

Instruções operacionais:
Informações necessárias
para a condução
de ensaios clínicos
com fitoterápicos

Brasília - DF
2008



Medicamento Fitoterápico



MEDICAMENTOS – GUIA nº 22, versão 1, de 17 de junho de 2019

SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO.....	4
3. BASE LEGAL	9
4. TÓPICOS ESPECÍFICOS DO GUIA	10
4.1 Testes de toxicologia não clínica.....	10
4.1.1 Teste de toxicidade reprodutiva.....	13
4.1.2 Teste de genotoxicidade	14
4.2 Estudos não clínicos recomendados antes da primeira exposição em humanos	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
6. GLOSSÁRIO.....	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

Quadro 2: Testes de toxicologia não clínica de fitoterápicos

Tipos de produto	Testes recomendados	Testes adicionais que poderão ser recomendados de acordo com os dados da literatura*
Produto tradicional fitoterápico	Genotoxicidade e Toxicidade reprodutiva ³	Carcinogenicidade
Medicamento fitoterápico	Toxicidade aguda ¹ , doses repetidas ⁵ , tolerância local ⁴ , genotoxicidade e toxicidade reprodutiva ³	Carcinogenicidade e segurança farmacológica ² (Sistema cardiovascular, respiratório e nervoso central)

* Caso existam motivos para se esperar um risco específico.

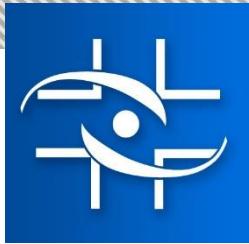
Medicamento Fitoterápico

Quando existirem em documentação técnico-científica ensaios não clínicos e clínicos publicados, esses devem ser apresentados à Anvisa para avaliação individual quanto à qualidade e à representatividade do estudo. Sendo válidos, não precisam ser realizados novos estudos pelo solicitante do registro, devendo ser apresentada à Anvisa a cópia de toda a documentação técnico-científica a eles correspondente.

Os ensaios clínicos previamente publicados em documentação técnico-científica devem apresentar resultados positivos estatisticamente significativos para a indicação terapêutica proposta.

Dados para o IFAV específico



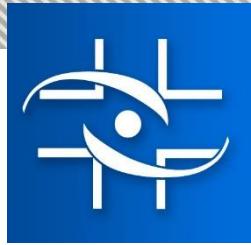


Equivalência de IFAV



Podem ser utilizados dados de IFAV considerados equivalentes:

- ✓ Mesmo quimiotipo/variedade/subespécie;
- ✓ Mesma parte da planta;
- ✓ Mesma droga vegetal ou extrato (método de extração semelhante), sendo permitidas pequenas variações, ex. nas concentrações dos líquidos extractores;
- ✓ Mesmos marcadores e perfil cromatográfico; e
- ✓ Perfil de contaminantes semelhante.



Medicamento Fitoterápico



- ✓ Todos os estudos clínicos, com finalidade de registro, conduzidos em território nacional, devem ser submetidos à anuênciia prévia da Anvisa (RDC 9/2015), sendo obrigatória para a utilização dos resultados desses estudos para fins de registro.
- ✓ Para o registro de associações, todos os dados de segurança e eficácia deverão ser apresentados para a associação que se pretende registrar.
- ✓ Produto obtido de Cannabis não pode ser enquadrado como Produto Tradicional Fitoterápico, de acordo com Anexo I da RDC 26/2014.



Medicamento Específico

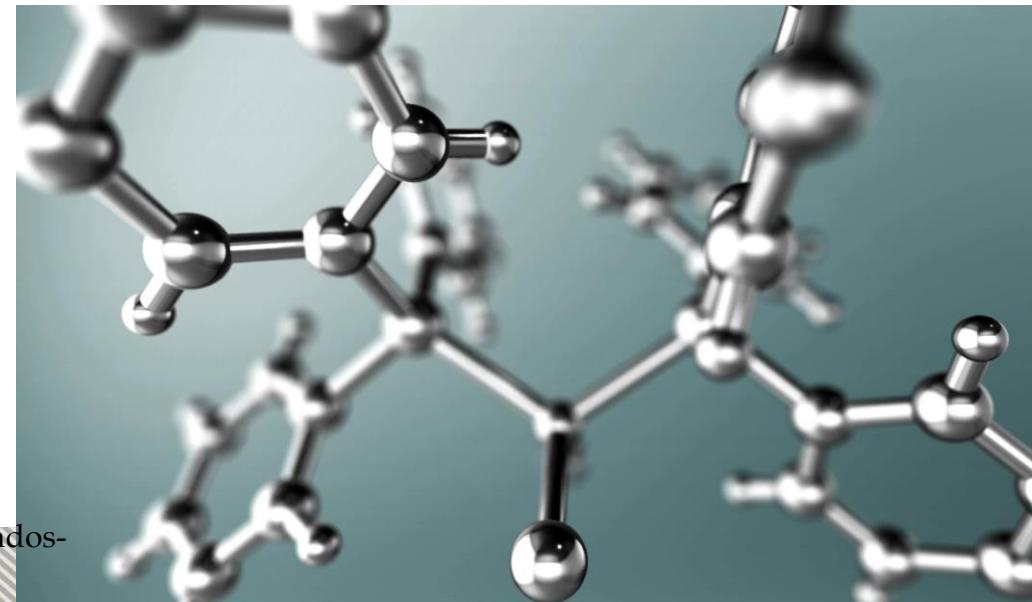
RDC 24/2011

✓ *O relatório técnico deve conter informações sobre segurança e eficácia comprovadas por relatório de segurança e eficácia não-clínica e clínica.*

✓ Nota Técnica 5/2015/COGEN/GGMED/ANVISA

Eficácia e segurança de medicamentos específicos

A empresa deve seguir as normas de pesquisa não clínica e clínica descritas em legislação específica. Os dados devem ser acompanhados de referências bibliográficas quando disponíveis.





Medicamento Específico

- ✓ Para a realização dos estudos não clínicos, deve-se seguir o disposto no “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos”. Vale ressaltar que métodos alternativos *in vitro* validados e aceitos internacionalmente podem ser apresentados em substituição a estudos *in vivo*.
- ✓ Para a realização de ensaios clínicos, deve-se seguir a RDC 9/2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, e as determinações do CNS (Resoluções 466/2012 e 251/1997).

 ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

GUIA PARA A CONDUÇÃO DE
ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE
TOXICOLOGIA E SEGURANÇA
FARMACOLÓGICA
NECESSÁRIOS AO
DESENVOLVIMENTO DE
MEDICAMENTOS

Gerência de Avaliação de Segurança e
Eficácia – GESEF

Brasília, 31 de janeiro de 2013 – Versão 2

www.anvisa.gov.br



Medicamento Específico

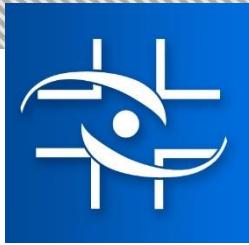
- ✓ Não há previsão de apresentação de dados de literatura.
- ✓ ANEXO I da RDC 24/2011

Insumo ativo	Requisito
Medicamentos à base de fitofármaco ou associações deste a vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas	Evidência técnico-científica da rationalidade da associação e estudos pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia para o medicamento nas doses pretendidas.
Medicamentos à base de um ou mais derivados vegetais associados a vitaminas e/minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas; e/ou fitofármacos	

Observar
diferença em
relação a PC



Pesquisa Clínica com Cannabis e seus derivados



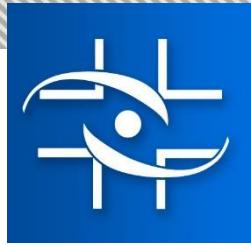
COPEC/GGMED

MISSÃO

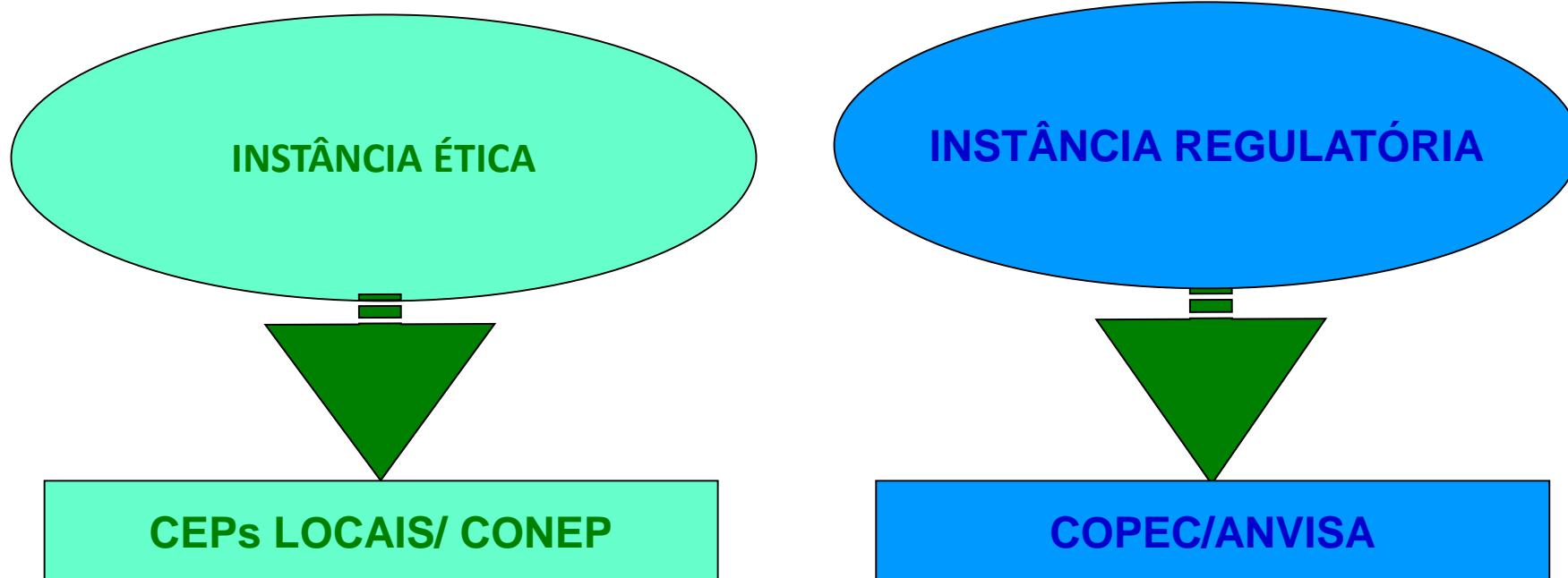


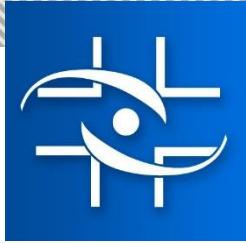
- Conceder anuênciam em ensaios clínicos avaliando medicamentos e produtos biológicos com finalidade de registro e realizar inspeções para comprovação do cumprimento de Boas Práticas Clínicas.





INSTÂNCIAS PARA SUBMISSÃO DO PROJETO DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL





Arcabouço Legal

- **Instância Ética:**
 - Resolução 466/2012;
 - Resolução 251/1997.
- **Instância Regulatória:**
 - RDC 09/2015: *aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.*
 - IN 122/2022: Inspeção em Boas Práticas Clínicas.
 - Documento das Américas e Guia ICH E6(R2): Boas Práticas Clínicas.



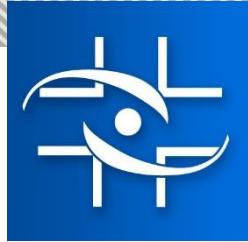
Escopo de atuação da COPEC

PESQUISAS CLÍNICAS COM FINALIDADE DE REGISTRO (RDC 09/2015)

PESQUISAS CIENTÍFICAS OU TECNOLÓGICAS

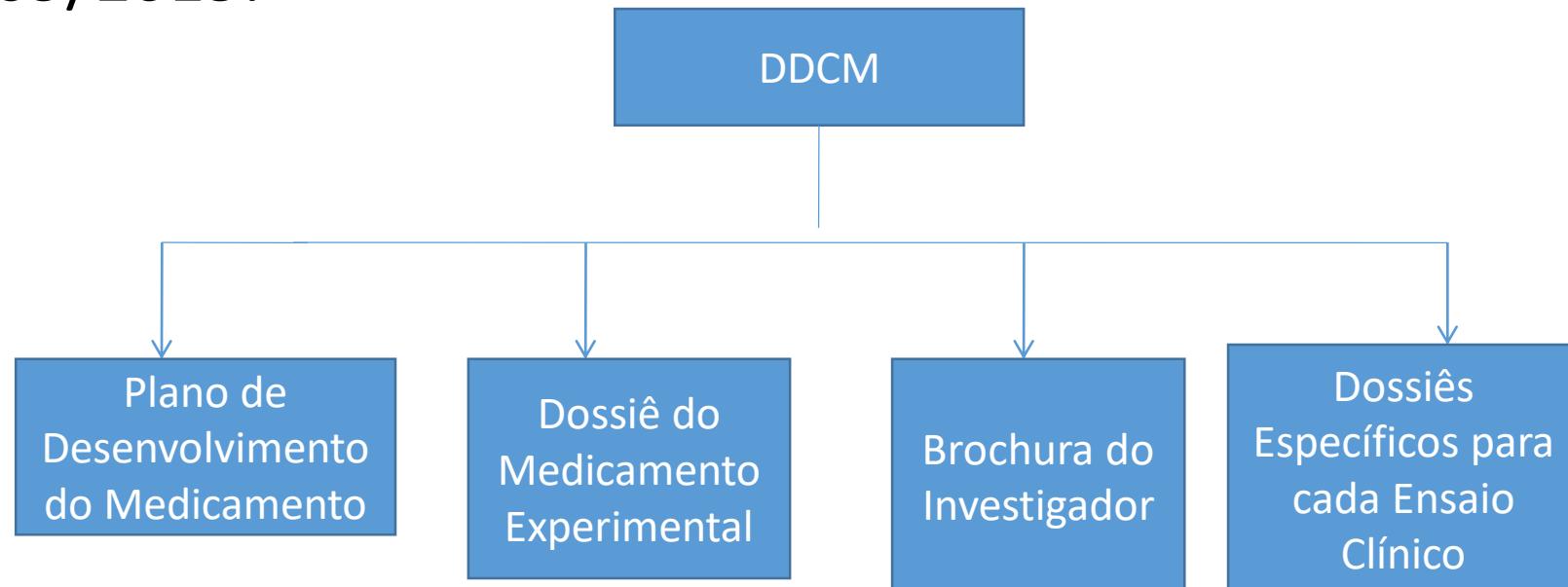
- Aprovação apenas da instância ética
- Importação/exportação - RDC 175/2017

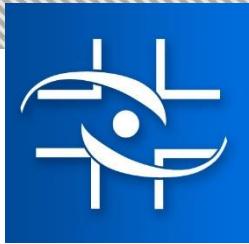
RDC 175/2017 - Pesquisa científica ou tecnológica envolvendo seres humanos: pesquisa que, individual ou coletivamente, tem interação com o ser humano, de forma direta, sem fins de registro do produto sob pesquisa;



Requisitos para realização de EC

- RDC 09/2015:





DDCM – Pesquisa Clínica

Plano de desenvolvimento

- Objetivos gerais
- Duração do desenvolvimento
- Mecanismo de ação
- Indicações a serem estudadas
- Ensaios clínicos planejados e realizados

Dossiê do Medicamento Experimental

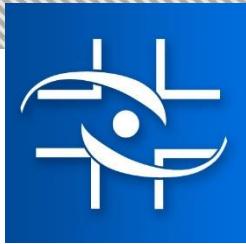
- Descrição do IFA e do medicamento experimental:
 - Características físico-químicas
 - Método geral de obtenção
 - Metodologia analítica validada
 - Resultados dos estudos de estabilidade

Brochura do Investigador

- Efeitos farmacológicos e toxicológicos em animais e seres humanos
- Informações de segurança
- Possíveis riscos e eventos adversos, baseados em experiências anteriores

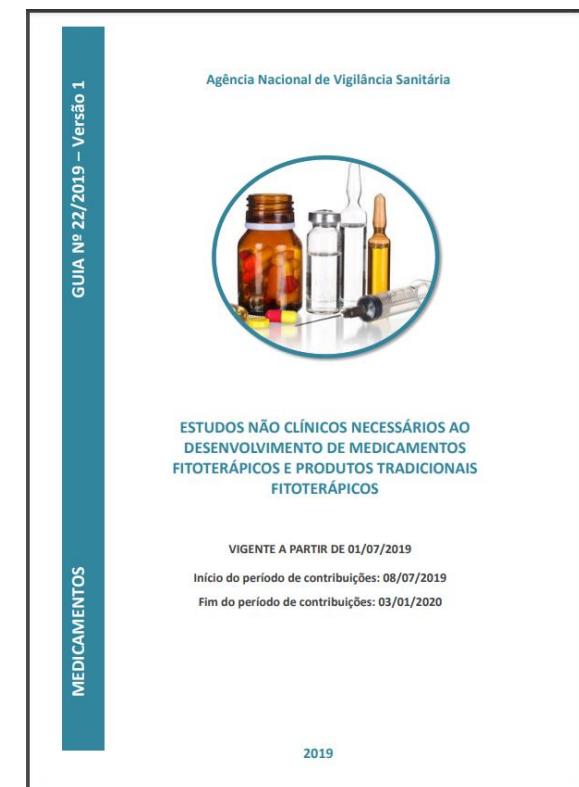
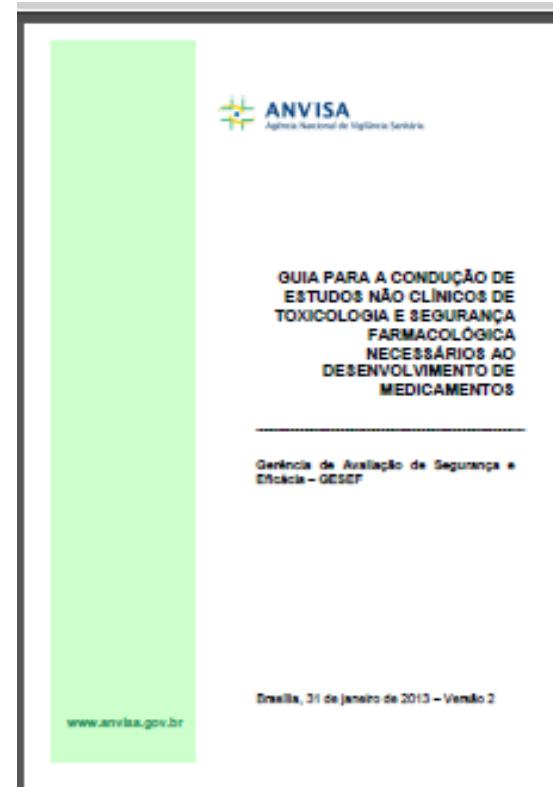
DEEC

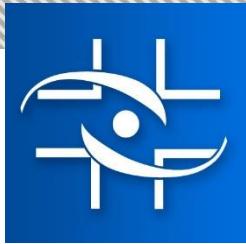
- FAEC
- Protocolo(s) do ensaio clínico
- Comprovante de registro em base de dados (pode ser apresentado na notificação de início do EC – RDC 449/2020)



Pesquisa não clínica

- Não é necessária a prévia autorização da Anvisa para a condução desse tipo de estudo;
- Os estudos devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas de Laboratório (BPL ou GLP);
- A Anvisa possui dois guias para a condução de estudos pré-clínicos disponível em nosso site:





Prazos

- RDC 09/2015 - Art. 36. Após o recebimento do DDCM, a Anvisa o avaliará em até **90 (noventa) dias** corridos.
 - §1º Caso não haja manifestação da Anvisa em até 90 (noventa) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes.
 - §2º Nos casos de não manifestação, a Anvisa emitirá um **Documento para Importação** de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser apresentado no local do desembarço, para a importação ou exportação de produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do ensaio clínico.
 - §3º Excetuam-se do disposto no caput e no §1º, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: **desenvolvimento nacional**, desenvolvimento clínico de **produtos biológicos** - incluindo vacinas – e desenvolvimento clínico em **fase I ou fase II**. Para estes casos, a área técnica avaliará o DDCM em até **180 (cento e oitenta) dias** corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa e o estudo clínico somente poderá ser iniciado após aprovação da Anvisa.
(Alterada provisoriamente pela RDC 573/2021 - 120 dias)



Tipos de Documentos emitidos pela ANVISA

COMUNICADO ESPECIAL EM DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)

Nº 19/2015
Expediente do CE: 1011542/15-1
Brasília, 24/03/2015

Empresa solicitante do DDCM: EMPRESA T S.A.

Prezado(a) Senhor(a),

O Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) foi analisado e aprovado por esta coordenação, podendo ser iniciado o desenvolvimento do medicamento experimental no Brasil, após as aprovações éticas pertinentes, de acordo com a norma que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. O dossiê aprovado é composto pelos seguintes ensaios clínicos, com os respectivos produtos a serem importados, se necessário, para a adequada condução da pesquisa:

Nº Processo	Título do Ensaio Clínico	Protocolo Clínico
25351.011578/2003-93	HGFHGFHGF	fh
	Produtos a serem importados	
	Nome do produto	Condições de armazenamento
FDSF	FDSFDS	DFSDF
VET	NÃO SE APLICA	24/06/2016
GFDG	NÃO SE APLICA	24/06/2015

Nº Processo	Título do Ensaio Clínico	Protocolo Clínico
25351.017151/2015-87	GFGFDG B FDHFDB	gdg
	Produtos a serem importados	
	Nome do produto	Condições de armazenamento
GFGFD	GFGFD	26/05/2016
GFGFD	HGFHGF	26/08/2069

Nº Processo	Título do Ensaio Clínico	Protocolo Clínico
25351.010760/2003-27	FDFD DFSF	ffsd
	Produtos a serem importados	
	Nome do produto	Condições de armazenamento
FSAF	FDFSD	26/02/2016
DFD	DFDF	31/02/2015

DOSSIE DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)

Processo : 25351.017151/2015-11
Expediente da Anuência : 1011542/15-1
Assunto da Anuência : 10751 - ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) de ORCPs - Sintético

Descrição do Produto

• **Comunicado Especial:** Documento de **caráter autorizador**, emitido pela Anvisa, após análise e aprovação do DDCM, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico.



Tipos de Documentos emitidos pela ANVISA

DOCUMENTO PARA IMPORTAÇÃO DE PRODUTO(S) SOB INVESTIGAÇÃO DO DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)

Nº 14/2015

Expediente do CE: 1011510/15-2

Brasília, 24/03/2015

Empresa solicitante do DDCM: EMPRESA T S.A.

Prezado(a) Senhor(a),

O presente Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) foi recebido pela área técnica competente da Anvisa. Considerando a expiração do prazo estabelecido na norma, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, o desenvolvimento do medicamento experimental poderá ser iniciado, após as aprovações éticas pertinentes. O dossiê é composto pelos seguintes ensaios clínicos, com os respectivos produtos a serem importados, se necessário, para a adequada condução da pesquisa:

Nº Processo	Título do Ensaio Clínico	Protocolo Clínico
25351.002612/2004-10	YTRYTRYTR	tyty
Produtos a serem importados		
Nome do produto	Condições de armazenamento	Prazo de Validade
ASPIRINA	PROTEGER DA LUZ	02/05/2015

DOSSIÉ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)

Processo : 25351.017121/2015-65

Expediente da Anuência : 1011510/15-2

Assunto da Anuência : 10741 - ENSAIOS CLÍNICOS – Adequação de anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) – Produtos Biológicos

DESCRÍÇÃO DO PRODUTO

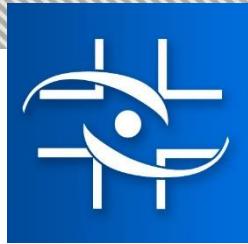
Códigos de desenvolvimento do produto : HGHGF

Nome Comercial no Brasil: iuiuyiu

Tipo de Medicamento : Fitoterápico

Observações : uiuyiuy

- Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento(DDCM):**
Documento emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico, nos casos de não manifestação sobre o DDCM.



Tipos de Documentos emitidos pela ANVISA

Gerência Geral de Medicamentos - GGMED
Gerência de Avaliação da Segurança e Eficácia – GESEF

COMUNICADO ESPECIAL ESPECÍFICO

Nº X/2016

Expediente do CE: XXXXXX/16-X

Brasília, 12/01/2016

Empresa: XXX

Prezado(a) Senhor(a),

O Projeto de Pesquisa foi devidamente notificado a esta Coordenação de acordo com a RDC 9/2015.

Medicamentos e Produtos a serem importados para a condução do ensaio clínico			
Produtos com suas respectivas apresentações	Condições de Armazenamento	Prazo de Validade	Controlado
XXX	Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C)	36 meses	<input checked="" type="checkbox"/> SIM (X) <input type="checkbox"/> NÃO
XXXX	Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C)	60 meses	<input type="checkbox"/> SIM (X) <input checked="" type="checkbox"/> NÃO

ESTUDO

Protocolo Clínico: ABCD

Processo: 25351111111/2016-11

Expediente da Anuência: 1111111161

Título do Estudo: XXXXXXXX XXXXX XXXX XXXX

Assunto da Anuência: ENSAIOS CLÍNICOS - ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em Pesquisa Clínica - Fase IV/Observacional não vinculável ao DDCM

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Fase do Estudo: IV

Medicamento / Produto: CLORIDRATO DE XXX

Classe Terapêutica: ANTIBACTERIANO

CID 10: Z111 - Exame especial de rastreamento de tuberculose pulmonar

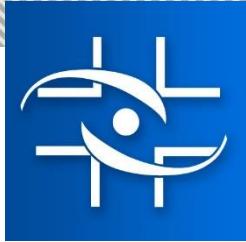
• Comunicado Especial Específico (CEE):

Documento emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico sujeito ao regime de Notificação (Fase IV e observacionais).



Quem pode realizar uma PC no Brasil

- **Patrocinador** - pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico. O patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC.
- **Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC)** - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;
- **Investigador-Patrocinador** - pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, desenvolvidos com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos;



Responsabilidades

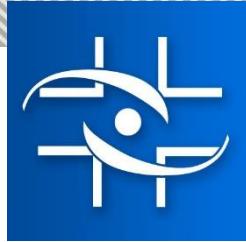
RDC 09/2015 - Capítulo II

- **Seção I**
 - Das Responsabilidades do Patrocinador
- **Seção II**
 - Das Responsabilidades do Investigador
- **Seção III**
 - Das Responsabilidades do Investigador-Patrocinador

GUIA ICH E6(R2)

Item 4 – INVESTIGADOR

Item 5 - PATROCINADOR



Responsabilidades do Patrocinador

- ✓ Gestão e garantia da qualidade;
- ✓ Gerenciamento do ensaio clínico, processamento de dados e manutenção de registro;
- ✓ Seleção de investigadores;
- ✓ Indenização aos participantes;
- ✓ Financiamento;
- ✓ Notificação às autoridades regulatórias e comitês de ética;
- ✓ Fabricação, embalagem e rotulagem do medicamento experimental;
- ✓ Suprimento e manuseio do medicamento experimental;
- ✓ Monitoria e auditoria.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Assuntos	Notícias	Consulta de medicamentos regularizados
Setor Regulado	Agrotóxicos	Alertas
Acesso à Informação	Alimentos	Novos medicamentos e indicações
Composição	Cosméticos	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED
Centrais de Conteúdo	Educação e pesquisa	Bulas e rótulos
Canais de Atendimento	Farmacopeia	Conceitos e definições
Sistemas	Fiscalização e monitoramento	Genéricos
English	Laboratórios Analíticos	Similares
gov.br	Medicamentos	Fitoterápicos
	Portos, aeroportos e fronteiras	Fracionamento de medicamentos
	Produtos para saúde	Descontinuação de medicamentos
	Regulamentação	Controlados
	Saneantes	Pesquisa Clínica
	Sangue, tecidos, células, órgãos e terapias avançadas	Legislação vigente
	Serviços de saúde	Publicações
	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária	
	Tabaco	

Publicidade dos Ensaios Clínicos autorizados pela Anvisa

O que você procura?

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

O que você procura?

Home > Assuntos > Medicamentos > Pesquisa Clínica

Pesquisa Clínica

As pesquisas clínicas são estudos realizados com humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo esse processo essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Estes ensaios são divididos em fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos da cada etapa.



Ensaios clínicos autorizados

Notificação de Eventos Adversos

Perguntas e respostas

Informes

Formulários

Publicações



Ministério da Saúde

Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação Espaço Cidadão Profissional de Saúde Setor Regulado

Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa

Critérios para Consulta	
CID 10/Doença:	<input type="text"/> PROCURAR
Título do Protocolo:	<input type="text"/> ?
Código do Protocolo:	<input type="text"/> ?
Nome do Medicamento:	<input type="text"/> ?
Autorizado pela Anvisa de:	<input type="text"/> à <input type="text"/>
Nº do Processo:	<input type="text"/>
Número do CE:	<input type="text"/>
Situação:	<input type="button" value="CONSULTAR"/> <input type="button" value="LIMPAR"/>

- Disponível em:
[http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Co
municados/Consulta_CE_Autorizados.asp](http://www7.anvisa.gov.br/Datavisa/Consulta_Co
municados/Consulta_CE_Autorizados.asp)



Formulário para denúncias,
reclamações e solicitações.

Estudos Clínicos

- ü 2 ensaios clínicos autorizados:
 - ü Canabidiol 200 mg/ml - solução oral
 - ü CE 92/2018
 - ü CID 10: G40 - Epilepsia
 - ü Protocolo: CBD-PRATI-USP-001 (fase III)
 - ü CARDIOLRX™ Canabidiol 100mg/ml - solução oral
 - ü CE 53/2021
 - ü CID 10: B342 - Infecção por coronavírus
 - ü Protocolo: CARDIOL 100-03 (fase II/III)

The screenshot shows the 'Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa' (Search for Authorized Clinical Trials) page. At the top, there are search fields for 'CID 10/Doença', 'Título do Protocolo', 'Código do Protocolo', 'Nome do Medicamento' (set to 'CANABIDIOL'), 'Autorizado pela Anvisa de' (set to 'à'), 'Nº do Processo', 'Número do CE', and 'Situação'. Below these fields are 'CONSULTAR' and 'LIMPAR' buttons. To the right of the search form is a link to 'Anvisatende' (Anvisa's citizen service) with the description 'Formulário para denúncias, reclamações e solicitações'. At the bottom of the page, it says 'SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782' and 'Copyright © ANVISA. Todos os direitos reservados'.

The screenshot shows the 'Resultado da Consulta de Ensaios Clínicos Autorizados pela Anvisa' (Result of the Search for Authorized Clinical Trials) page. It displays a table titled 'Comunicados Especiais Autorizados' (Authorized Special Communications). The table has columns for 'Nº do CE', 'Título', 'Nome do Produto a ser testado', and 'Status'. There are two rows of results:

- Row 1: Nº do CE 53/2021, Título 'ESTUDO PARA AVAIIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CARDIOLRX™ EM PACIENTES COM COVID-19 E DOENÇA CARDIOVASCULAR OU COM FATORES DE RISCO. UM ESTUDO DUPLO CEGO, CONTROLADO COM PLACEBO. PROTOCOLO V1.17 EMD 2-A DE 12MAIO2021', Nome do Produto 'CANABIDIOL - 2-[((IR, 6R)-3-METIL-6-(1-METILETENIL)-2-CICLOHEXEN-1-IL)-5-PENTIL-1,3-BENZENODIOL', Status 'Anuído'.
- Row 2: Nº do CE 92/2018, Título 'ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, CONTROLADO COM PLACEBO PARA AVAIIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CANABIDIOL COMO TERAPIA ADIUVENTE EM PACIENTES COM CRISES EPILEPTÍCAS REFRATÁRIAS. VERSÃO 9.0 DE 21 DE JUNHO DE 2018.', Nome do Produto 'CANABIDIOL', Status 'Anuído'.

At the bottom of the page, it says 'SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782' and 'Copyright © ANVISA. Todos os direitos reservados'.



Adequação RDC 327/2019

PRODUTO DE CANNABIS



MEDICAMENTO



Estudos Clínicos com Cannabis

Adequação RDC 327/2019

- Apresentação de informações não-clínicas e clínicas:
 - Avaliar dados disponíveis e grau de semelhança entre os produtos

➤ **Estudos não clínicos:**

- Dados relacionados à eficácia e toxicidade;
- Guias para Condução de Estudos Não-clínicos (Anvisa);
- Boas Práticas de Laboratório (BPL ou GLP).

Atenção especial deve ser dada aos efeitos que são difíceis ou até mesmo impossíveis de serem detectados clinicamente durante o uso de longo prazo. Esses efeitos incluem toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogenicidade.



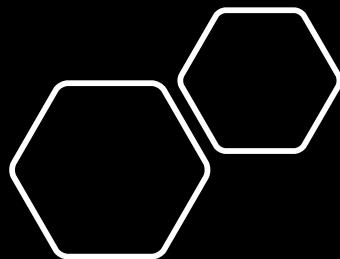
Estudos Clínicos com Cannabis

Adequação RDC 327/2019

➤ Estudos clínicos:

- RDC 09/2015;
- Boas Práticas Clínicas (BPC ou GCP) - ICH E6(R2);
- Não existe requisitos e critérios específicos para um medicamento com derivados da Cannabis;
- O Guia de fitoterápicos da OMS prevê que podem ser reunidas informações sobre o insumo específico que se pretende registrar para discutir possível avanço de fases.
- Dependendo das informações prévias disponíveis sobre o insumo ativo vegetal pode não ser necessário o estudo de Fase I com pessoas saudáveis.

Sistema	Parâmetros de segurança
Neurológico:	ausência de sintomas neurológicos
Pele:	evidências clínicas da ausência de reações alérgicas
Músculo-esquelético:	ausência de artrites ou mialgias, valores normais de CPK (creatina fosfoquinase)
Gastrointestinal:	evidência clínica de tolerância
Fígado:	valores normais de TGP (alaninaaminotransferase) e TGO (aspartato aminotransferase), ALP (fosfatase alcalina) e bilirrubina total
Rim:	valores normais de BUN (urobilinogênio) ou creatinina
Sistema endócrino e metabolismo:	valores normais de albumina ou proteína total, ácido úrico, glicose, colesterol, amilase ou lipase, sódio/potássio e cálcio
Sistema cardiovascular:	ECG e pressão sanguínea normais
Sistema hematopoético:	valores normais no hemograma total
Adicionalmente:	investigação mais intensa de algum sistema que possa ser afetado em particular pelo produto em particular



Informações necessárias para conduzir ensaios de Fase II



Estudos Clínicos com Cannabis

Adequação RDC 327/2019

➤ Estudos clínicos:

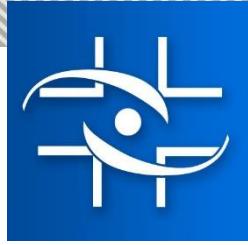
- Previsão legal para priorização por indicação: **DOENÇA RARA**
 - **RDC 205/2017** - doença rara é definida como aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica.



Estudos Clínicos com Cannabis

Adequação RDC 327/2019

- **Requisitos para submissão de DDCM com medicamentos sujeitos ao controle especial:**
 - Instituição com CNPJ;
 - Não precisa de Autorização de Funcionamento de Empresa (**AFE**) para conduzir a pesquisa clínica;
 - Mas é necessário **AE** ou **AEP** para pesquisas com medicamentos sujeitos ao controle especial;
 - Produção de medicamentos de acordo com os princípios de Boas Práticas de Fabricação (**BPF**);
 - Centros de Pesquisa precisam ter o **CNES** (Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde);
 - Assumir as responsabilidades de patrocinador, investigador ou investigador-patrocinador descritas na RDC 09/2015 e Guia ICH E6(R2).



Estudos Clínicos com Cannabis

Adequação RDC 327/2019

❖ ANVISA

- ✓ Avaliar estudos clínicos com finalidade de registro;
- ✓ Fornecer orientações para realização dos estudos clínicos;
- ✓ Monitorar a condução dos estudos clínicos por meio de inspeções e avaliação dos eventos adversos e relatórios;
- ✓ Arcabouço regulatório para realização dos estudos clínicos.

❖ MINISTÉRIO DA SAÚDE

- ✓ Incentivo ao desenvolvimento (Políticas Públicas).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS, PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE (CMC) PARA FITOTERÁPICOS	6
2.1	Necessidade de evidências de CMC para subsidiar a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos	6
2.2	Informação necessária para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos	7
3	ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS COM FITOTERÁPICOS	9
3.1	Introdução: informação necessária para um fármaco convencional	9
3.2	Informação necessária para a condução de um ensaio clínico com fitoterápico	9
4	ESTUDOS CLÍNICOS CONDUZIDOS COM FITOTERÁPICOS	11
4.1	Introdução: informação necessária para uma intervenção padrão	11
4.2	Informação necessária para conduzir ensaios de Fase II	12
4.3	Informação necessária para conduzir ensaios de Fase III	13
5	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS NOS ENSAIOS CLÍNICOS COM FITOTERÁPICOS	14
APÊNDICE A		
	<i>Lista de colaboradores deste documento</i>	15
APÊNDICE B		
	<i>Glossário de termos-chave</i>	17
NOTA DA REVISÃO		18

Guia OMS

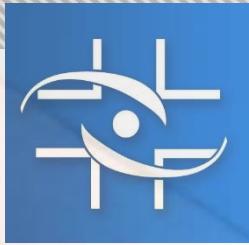
Necessidade de avaliar os reais benefícios e os possíveis riscos apresentados através da realização de ensaios clínicos conduzidos em conformidade com os princípios da ciência clínica atualmente praticada.

Os fitoterápicos para uso humano são objetos de ensaios clínicos e devem ser produzidos de acordo com os princípios das BPF.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Guia OMS

Ao contrário dos medicamentos quimicamente definidos, de forma geral, as plantas medicinais e os fitoterápicos têm sido utilizados pela humanidade muito antes de avaliações experimentais clínicas. Para aproveitar esta informação em protocolos para a avaliação desses produtos, é importante que a composição química, a forma de fabricação e o controle da qualidade do produto a ser utilizado imitem a formulação utilizada tradicionalmente.

Em muitas regiões do mundo, a forte crença de que os fitoterápicos são benéficos e seguros pode induzir a vieses, que podem ser minimizados pela atenção cuidadosa direcionada ao desenho do estudo, incluindo grupos de controle apropriados.



Guia OMS

- ✓ Para fitoterápicos, a “análise do(s) ingrediente(s) farmacologicamente ativo(s)” pode ser melhor alcançada a partir da análise de um ou mais ingrediente(s) supostamente responsável(is) pela atividade, pela análise de um composto que se apresenta com um teor considerável em relação à composição total ou, ainda, pelo perfil cromatográfico dos ingredientes totais. As últimas duas análises são alternativas quando os constituintes responsáveis pela atividade biológica não estão definidos.
- ✓ As especificações para valores aceitáveis dos dados analíticos devem refletir os melhores padrões disponíveis.
- ✓ Pelo fato de os fitoterápicos serem originados de plantas, os níveis de contaminação por herbicidas e pesticidas, assim como as contaminações tóxicas, devem ser cuidadosamente considerados, da mesma forma que a presença de adulterantes.

2.2.1 Informação sobre fitoterápicos propostos para ensaios FASES I e II:

Os ensaios FASE I e II com fitoterápicos são realizados com um número reduzido de participantes e sob supervisão médica rigorosa. Enquanto detalhes sobre as especificações e o controle da qualidade do produto usado no ensaio são necessários, os padrões de BPF para processo de desenvolvimento, produção e controle de qualidade (CMC) podem freqüentemente não ser requeridos neste estágio.

INSUMO DE ORIGEM VEGETAL, DROGA VEGETAL:

- descrição da planta: gênero, espécie (variedade quando apropriado), região(ões) e país(es) de origem; época da colheita; partes coletadas
- processamento da planta: secagem, fragmentação mecânica, solvente de extração (água, solventes orgânicos, outros)
- procedimentos analíticos
- especificação
- condições de armazenamento/ prazo de validade.

FITOTERÁPICO:

- teor do princípio ativo
- lista dos excipientes
- apresentação farmacêutica (tablete, cápsula etc.) e seu método de fabricação.
- análise do(s) ingrediente(s) ativo(s) através de parâmetros químicos ou biológicos
- análise de um constituinte químico abundante (marcador analítico, marcador químico)
- análise do perfil cromatográfico (marcadores analíticos)
- verificação de ausência de contaminação por pesticidas, herbicidas, metais pesados, adulterantes sintéticos do fitofármaco; verificação de ausência de contaminação microbiana e por toxinas etc.
- estudos de dissolução
- condições de armazenamento e estabilidade durante o período do ensaio.
- contra-prova com certificado de análise disponível antes do material do ensaio clínico ser liberado.

2.2.2 Informação sobre fitoterápicos propostos para Estudos de FASE III

Os ensaios de Fase III são executados com maior número de pacientes e freqüentemente são realizados antes do registro e do uso geral do fitoterápico. Conseqüentemente, os padrões de BPF são necessários antes dos ensaios de Fase III. Na prática, isto geralmente significa que é preciso realizar os mesmos procedimentos necessários para os ensaios de Fases I e II, mas de forma mais extensa e com rigor redobrado.

INSUMO DE ORIGEM VEGETAL, DROGA VEGETAL:

- mesmas especificações que aquelas exigidas para as Fases I e II.

E ainda:

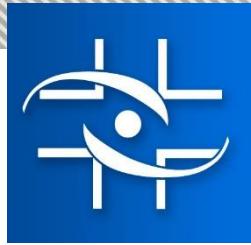
- declaração de que a planta é cultivada de acordo com as Boas Práticas de Agricultura, ou colhida de acordo com as Boas Práticas de Colheita de Plantas Nativas
- lote de referência

FITOTERÁPICO:

- mesmas especificações que aquelas exigidas para as Fases I e II.

E ainda:

- estudo de impacto ambiental.



Informações necessárias para EC com fitoterápicos

É recomendável a realização de uma extensa pesquisa bibliográfica sobre todas as evidências de eficácia divulgadas por literatura disponível.

Somente se houver lacunas óbvias na informação obtida ou se houver insuficiência de dados será necessário realizar novos experimentos sobre eficácia.



Considerações éticas nos EC com fitoterápicos

Todos os princípios éticos fundamentais para a participação humana em pesquisas aplicam-se igualmente aos fitoterápicos e às pesquisas envolvendo esses compostos. O consentimento livre e esclarecido dos participantes deve ser obtido, a seleção dos sujeitos deve ser equitativa, os riscos e os benefícios devem ser ponderados e claramente favoráveis aos potenciais participantes, e o projeto experimental deve ser elaborado dentro do rigor científico e ético.



Preocupações particulares com fitoterápicos

- ✓ adulteração do produto (está documentada?)
- ✓ interações entre os fitoterápicos e outros medicamentos e produtos (raramente compreendidos)
- ✓ informações sobre a toxicidade ocasionada a órgãos e ao aparelho reprodutor (podem ser em pequena quantidade e pouco consistentes)
- ✓ resultados iniciais sobre a definição da dose (podem estar incompletos).

A incerteza nessas áreas deve ser claramente divulgada a todos os interessados, particularmente durante o processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido.



Consulta de produtos e documentos

Consultas

Documentos

- Bulbo Eletrônico
- Plano de Avaliação de Medicamentos
- Situação de Documentos

Empresas e Fiscalização de Produtos

- Certificados de Boas Práticas
- Produtos Irregulares
- Funcionamento de Empresa

Informações Regulatórias

- Consulta de Normas Técnicas de Produtos para Saúde
- Fila de Análise
- Lista de Análise

Produtos

- Consulta Gênerica
- Alimentos
- Cosméticos
- Medicamentos (circulado)
- Produto de Cannabis (circulado)
- Produtos para Saúde
- Sanitários
- Tabaco

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>

Consultas / Produtos de cannabis

Critérios para Consulta

Número da Autorização Sanitária	Nome do Produto
Número do CNPJ do Detentor da Autorização Sanitária	https://consultas.anvisa.gov.br/#/doc
Princípio Ativo	Forma Farmacêutica
Nº do Processo	Selezione
Restrição de prescrição	Período de Publicação da Autorização Sanitária
Selezione	Data inicial <input type="button" value="..."/> Data final <input type="button" value="..."/>
Situação da Autorização Sanitária <input type="radio"/> Cancelado/Caducado <input checked="" type="radio"/> Válido	

Consulta de produtos e documentos

Resultado da Consulta de Produtos					
Nome do Produto	Número da Autorização Sanitária	Nº do Processo	Detentor da Autorização Sanitária - CNPJ	Situação da Autorização Sanitária	Vencimento
CANABIDIOL ACTIVE PHARMACEUTICA 20 MG/ML	145590001	25351.117796/2021-12	ACTIVE PHARMACEUTICA LTDA ME - 09.026.759/0001-18	Válido	04/2027
CANABIDIOL AURA PHARMA	169490001	25351.844185/2021-41	FG BRASIL LTDA - ME - 22.564.552/0001-65	Válido	02/2027
CANABIDIOL BELCHER	178310001	25351.818093/2021-13	BELCHER FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA ME - 14.146.456/0001-79	Válido	02/2027
CANABIDIOL FARMANGUINHOS	110630158	25351.225511/2021-16	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - 33.781.055/0001-35	Válido	05/2026
CANABIDIOL GREENCARE 23,75 MG/ML	145000002	25351.624877/2021-74	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E COSMETICOS LTDA - 36.940.761/0001-70	Válido	02/2027
CANABIDIOL NUNATURE 17,18 MG/ML	159910001	25351.272098/2020-06	NUNATURE DISTRIBUICAO DO BRASIL LTDA - 09.266.890/0001-52	Válido	04/2026
CANABIDIOL NUNATURE 34,36 MG/ML	159910002	25351.272142/2020-70	NUNATURE DISTRIBUICAO DO BRASIL LTDA - 09.266.890/0001-52	Válido	04/2026
CANABIDIOL PRATI-DONADUZZI	125680313	25351.165774/2020-88	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA - 73.856.593/0001-66	Válido	04/2025
CANABIDIOL VERDEMED 23,75 MG/ML	165990002	25351.542350/2021-22	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77	Válido	12/2026
CANABIDIOL VERDEMED 50 MG/ML	165990001	25351.568775/2021-61	VERDEMED FARMACEUTICA LTDA - 27.218.747/0001-77	Válido	10/2026
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA CANN 10 PHARMA 200 MG/ML	157800001	25351.602902/2021-69	CANN 10 PHARMA LTDA - 41.424.160/0001-45	Válido	12/2026
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA GREENCARE 160,32 MG/ML	145000003	25351.569222/2021-26	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E COSMETICOS LTDA - 36.940.761/0001-70	Válido	05/2022
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA GREENCARE 79,14 mg/mL	145000001	25351.162402/2021-81	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E COSMETICOS LTDA - 36.940.761/0001-70	Válido	01/2027
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA MANTECORP FARMASA 160,32 MG/ML	178170926	25351.882179/2021-91	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07	Válido	05/2022
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA PROMEDIOL	143130001	25351.012201/2021-33	PROMEDIOL DO BRASIL LTDA - 36.984.046/0001-30	Válido	11/2026
EXTRATO DE CANNABIS SATIVA ZION MEDPHARMA 200 MG/ML	142730001	25351.725230/2020-88	ZION MEDPHARMA IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO, COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA - 36.234.436/0001-92	Válido	11/2026
Extrato de Cannabis sativa Ease Labs 79,14 mg/mL	105290018	25351.229128/2021-37	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTICO LTDA - 17.299.140/0001-05	Válido	01/2027
Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14 mg/mL	178170927	25351.040767/2022-36	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07	Válido	05/2022

Consultas

ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

[Consultas](#) / [Produtos de cannabis](#) / [Produtos de cannabis](#)

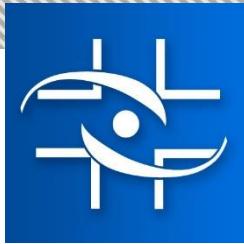
Detalhe do Produto: CANABIDIOL ACTIVE PHARMACEUTICA 20 MG/ML

Nome do Produto	CANABIDIOL ACTIVE PHARMACEUTICA 20 MG/ML	Número da Autorização Sanitária	145590001	Vencimento da Autorização Sanitária	04/2027						
Nº do Processo	25351.117796/2021-12	Categoria Regulatória	Produto de cannabis	Data da Autorização Sanitária	25/04/2022						
CNPJ	09.026.759/0001-18	Nome da Empresa Detentora da Autorização Sanitária	ACTIVE PHARMACEUTICA LTDA ME								
Princípio Ativo	canabidiol										
Rotulagem	• 05. Layout de embalagem e rotulagem_Canabidiol Active Pharmaceutica.pdf										
Folheto Informativo	• 06. Layout de folheto informativo_Canabidiol Active Pharmaceutica.pdf										
Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	• 11. TCLE_Canabidiol Active Pharmaceutica.pdf										
Expediente, data e hora de inclusão											
3267337/21-6 - 19/08/2021 - 15:43											
3267337/21-6 - 19/08/2021 - 15:43											
3267337/21-6 - 19/08/2021 - 15:43											

[Expandir Todas](#)

Nº	Apresentação	Autorização Sanitária	Forma Farmacêutica	Validade
1	20 MG/ML SOL CT FR VD AMB X 30 ML + SER DOS Ativa	1455900010019	Solução	18 meses

[Voltar](#)



Situação atual

- ✓ 1 medicamento específico registrado (2017): CBD + THC (25 mg/mL + 27 mg/mL);
 - Tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à Esclerose Múltipla em pacientes adultos não responsivos a outros medicamentos e que demonstraram melhoria clinicamente significativa durante período inicial de tratamento; Venda sob prescrição médica; Notificação de receita “A”.^{*1}
- ✓ 18 produtos de Cannabis autorizados (2020, 2021 e 2022):
 - 10 contendo CBD em 7 diferentes concentrações (17 mg/mL, 20 mg/mL, 23 mg/mL, 34 mg/mL, 50 mg/mL, 150 mg/mL e 200 mg/mL);
 - 6 extratos vegetais padronizados em cerca de 50 mg/mL ou 80 mg/mL de CBD e < 0,2% de THC;
 - Indicação estabelecida pelo prescritor para casos sem alternativa terapêutica;
 - Venda sob prescrição médica; Notificação de receita “B”+ TCLE;
 - 2 extratos com 160,32 mg CBD/mL e > 0,2% THC.
 - destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais;
 - Venda sob prescrição médica; Notificação de receita “A”+ TCLE;
- ✓ PC: 48 protocolos: 18 deferidos, 13 encerrados ou desistidos a pedido
 - + 6 protocolos em análise e 11 aguardando análise.^{*2}



^{*1} <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao medicamentos/fitoterapicos-dinamizados-e-especificos/informes/especificos/pt-01-2017-mevatyl.pdf>

^{*2} <https://consultas.anvisa.gov.br/#/filas/>



Documentos auxiliares



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Anvisa

? PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:
Autorização sanitária de
Produtos de Cannabis

1ª edição
Brasília, 09 de março de 2020



Autorização Sanitária de Produtos de Cannabis.

Realização:
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Apresentamos a seguir as respostas para as perguntas do Webinar sobre Autorização Sanitária de Produtos de Cannabis, apresentado em 09/08/2021. Todos os questionamentos não respondidos durante o webinar estão detalhados abaixo. Foram excluídos apenas questionamentos não relacionados ao assunto do webinar.

Seguimos à disposição nos nossos canais de atendimento: 0800-642-9782, e o sistema Fala.BR -Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação.

1. Por que importadoras nacionais autorizadas a importar e distribuir medicamentos sujeitos ao controle especial não podem importar os produtos como pessoa jurídica, já que muitos deles atendem aos padrões de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e demais exigências da Anvisa?

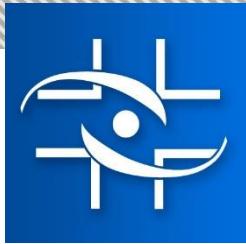
No caso de produtos de Cannabis, as importadoras podem protocolar a solicitação de Autorização Sanitária, desde que atendam ao art. 22. da RDC 327/2019 que cita: *Apenas as empresas fabricantes que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de medicamentos emitido pela Anvisa ou as empresas importadoras que cumprem com as Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamentos, podem solicitar a Autorização Sanitária e fabricar os produtos de Cannabis.*

Perguntas & Respostas:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/fitoterapicos-dinamizados-e-especificos/informes/especificos/perguntas-e-respostas-produtos-de-cannabis-1a-edicao.pdf>

Webinar:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/medicamentos/medicamentos>



Agradecemos a atenção

Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

Telefone: 61 3462 6000

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

FORMAS DE PARTICIPAÇÃO DOS CIDADÃOS NAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consulta pública

Em 2017, a Anvisa realizou 132 consultas públicas sobre temas regulatórios. As contribuições são feitas por meio do sistema eletrônico FormSUS, durante um período pré-determinado.

[http://portal.anvisa.gov.br/
consultas-publicas](http://portal.anvisa.gov.br/consultas-publicas)

Audiências públicas

Com o propósito de ampliar o debate sobre temas regulatórios, as audiências públicas são abertas e a participação dos interessados pode se dar de forma presencial ou virtual. A divulgação é feita por meio do Diário Oficial da União (D.O.U.). Com 15 dias de antecedência, a Anvisa disponibiliza as informações no portal.

[http://portal.anvisa.gov.br/
audiencias-publicas](http://portal.anvisa.gov.br/audiencias-publicas)

Editais de chamamento

Os editais também se destinam à coleta de dados, informações e opiniões sobre temas regulatórios e são publicados no D.O.U. e no portal da Agência.

[http://portal.anvisa.gov.br/
editais-de-chamamento](http://portal.anvisa.gov.br/editais-de-chamamento)

Canais de acesso



Atendimento presencial na sede da Agência, de 2ª a 6ª, das 8 h às 18 h.



Central de atendimento ao público: 0800 642 9782



Correspondência:
Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) – Trecho 5, Área Especial 57, Brasília (DF) – CEP: 71205-050



@AnvisaOficial



Blog: <http://ouvidoriadaanvisa.gov.blogspot.com.br>



Youtube: [https://www.youtube.com/
user/anvisaoficial](https://www.youtube.com/user/anvisaoficial)



Twitter: @anvisa_oficial



Disque Saúde: 136



Formulário eletrônico:
ouvidoria@anvisa.gov.br