



Pesquisa Clínica em Cannabis Medicinal

Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

PERGUNTAS E RESPOSTAS DO WEBINAR PESQUISA CLÍNICA EM CANNABIS MEDICINAL

Apresentamos a seguir as respostas para as perguntas do Webinar sobre pesquisa clínica de *Cannabis sativa* e seus derivados apresentado em 16/05/2022. Os textos das perguntas foram agrupados por assuntos similares e não tiveram seu conteúdo alterado.

Foram respondidos os questionamentos relacionados ao escopo proposto para o 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.

– Assuntos gerais sobre pesquisa com Cannabis

1. As diretrizes a serem apresentadas neste seminário contemplam todos fitocanabinoides?

Este evento contempla todos os insumos ativos obtidos de *Cannabis sativa*.

2. A RDC 327/2019 prevê, no art. 77, uma revisão da norma em até 3 anos. Existe uma previsão para discussão da revisão dessa norma?

Sim, a discussão está sendo iniciada e seguirá todo o rito regulatório da Anvisa, passando por Consulta Pública.

3. Há na avaliação da ANVISA, ausência de Lei(s) atualizadas para viabilizar algumas estratégias construídas pela Agência para a pesquisa clínica com Cannabis de uso medicinal?

Não, pois não há proibição na pesquisa clínica com Cannabis, mas sim requisitos para importação e utilização de substâncias de controle especial.

4. Considerando a possibilidade no Brasil de se utilizar Cannabis para fins medicinais ou científicos desde a Lei 11.343/2006, gostaríamos de saber como foi o processo de preparo dentro da ANVISA nos últimos 15 anos para atender as demandas relacionadas ao tema, principalmente com relação à pesquisa clínica realizada no Brasil.

Sugerimos a visualização do Webinar anterior sobre Produtos de Cannabis (disponível por meio do link: <https://www.youtube.com/watch?v=BJdFtAjENk4>) e que o interessado verifique outras apresentações realizadas e o histórico de republicação de normas pela Anvisa.

A particularidade em relação aos estudos clínicos é basicamente sobre a autorização de importação e utilização de um produto sujeito a controle especial.

5. A discussão da pesquisa clínica no Brasil é antiga, a redução de investimentos para a garantia da melhoria da performance no país em relação ao mundo, é um agravante estratégico para sairmos desse local de vulnerabilidade do conhecimento e da produção de ciência. No caso da Cannabis para uso medicinal e pesquisa, quais foram nos últimos 15 anos, os debates sobre a pesquisa com Cannabis conduzidos pela ANVISA? E quais os resultados objetivos advindos desse processo?

Não é papel da Anvisa realizar ou financiar pesquisa clínica. Nem mesmo seria ideal a participação da Anvisa nas pesquisas clínicas realizadas, pois é preciso que a Agência se mantenha isenta para fazer a avaliação dos resultados obtidos nestas pesquisas. A Anvisa vem participando nas ações que lhe são cabíveis, conforme previsto na Lei nº 9.782/1999, e dentro do escopo de atuação descrito em seu regimento interno. A Anvisa vem participando dos debates para os quais é solicitada, publicando diversas normativas, realizando eventos e publicando textos orientativos sobre Cannabis, dentro do que lhe é cabível em suas atribuições.

6. No mesmo sentido, entraves para a pesquisa no Brasil, a dificuldade de aproximação da maioria das Universidades, com as indústrias e agora também com as Associações, é uma realidade. Na visão da ANVISA qual seria o melhor caminho a trilhar para minimizar essa complexa relação?

Não é papel da Anvisa patrocinar/fomentar as pesquisas clínicas acadêmicas/científicas, mas vemos como um bom caminho a intermediação do Ministério da Saúde (MS) por meio da Rede de Pesquisa Clínica do MS – que tem como iniciativa incentivar a reestruturação de centros e universidades para realizar projetos de interesse do governo.

7. No Brasil, vários Estados são ilhas de conhecimento, de esforço na produção de pesquisa e ciência, o que assusta é a barreira para o debate acadêmico com a sociedade e com o setor regulado e em alguns casos com as Associações de pacientes. Essas Universidades

já foram mapeadas pela ANVISA? Há oportunidade de um diálogo resolutivo para destravar essa parte para a Pesquisa com Cannabis no Brasil?

Idem respostas anteriores.

8. A ANVISA já mapeou as universidades que estão realizando pesquisa com Cannabis para uso medicinal? Haveria esta possibilidade de monitoramento?

É obrigatória a obtenção junto a Anvisa de Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP) para pesquisar produtos e substâncias sujeitas a controle especial, assim, a Anvisa tem a informação das instituições autorizadas para pesquisa.

9. Existe a possibilidade de a ANVISA contribuir na redução da distância entre as Universidades e o setor regulado para a pesquisa com Cannabis para uso medicinal? Talvez o estabelecimento de um GT entre as partes para minimizar essa distância e esclarecer a dúvidas regulatórias dos envolvidos no tema?

Não é papel da Anvisa o estabelecimento de GT com essa finalidade, mas apoiamos a iniciativa de aproximação entre as partes. A Anvisa está à disposição para participar das discussões, esclarecer as dúvidas regulatórias, por meio dos canais de atendimento, reuniões, eventos, publicações de Perguntas e Respostas, artigos, notícias para o site, e demais canais de comunicação. É importante ressaltar que a Anvisa precisa se manter isenta em relação à realização dos estudos de modo a estar apta a sua avaliação prévia e dos resultados obtidos.

10. Qual é posicionamento da ANVISA para as indústrias farmacêuticas e Associações de pacientes, no que se refere à pesquisa clínica?

Para realizar uma pesquisa clínica, o patrocinador precisa assumir as responsabilidades descritas no Guia de BPC ICH E6(R2) como a gestão e garantia da qualidade, gerenciamento do ensaio clínico, processamento dos dados, 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, auditoria e relatórios anuais e finais. Caso uma Associação de pacientes tenha condições jurídicas e financeiras de assumir o papel de patrocinador, não existe nenhum entrave para conduzir as pesquisas, aplica-se a mesma regra para indústrias.

De modo geral, para realizar uma pesquisa clínica com finalidade de registro, o patrocinador precisa de CNPJ, mas não é necessária uma Autorização Especial (AE) de funcionamento. Os centros de pesquisa precisam ter o CNES – Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde.

A legislação não prevê a realização de estudo clínico por uma Associação, mas por um investigador-patrocinador.

De acordo com a RDC nº 09/2015, o investigador-patrocinador é uma 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 de outras entidades sem fins lucrativos.

Para utilizar substâncias sujeitas à controle especial na pesquisa, é necessária Autorização Especial ou Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP). A AEP seria o 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. Para outros tipos de estabelecimento, é necessária a obtenção de Autorização Especial.

– **Importação de insumos e produtos de Cannabis**

1. Pode estudar a Cannabis, mas não pode cultivar a Cannabis, então a matéria-prima deve ser importada para realização da pesquisa?

Sim, a matéria-prima deve ser importada.

2. Uma vez detendo o registro de Produto de Cannabis, para realização de Estudo Clínico será necessária importação de lote específico para isso?

Não é necessário fazer a importação para o estudo clínico. Pode ser utilizado o produto já autorizado nacionalmente. No caso de produto importado, é necessário o cumprimento de todos os requisitos da RDC nº 659/2022, incluindo obtenção de cotas de importação e de Autorização de Importação.

3. Estou iniciando uma pesquisa de canabidiol em autismo. Conseguí uma doação de 2000 frascos de uma empresa americana, cadastrada na Anvisa. Irei tratar 200 pacientes. A importação poderá ser feita por lote ou necessitará de aprovação individual, por paciente? A importação do canabidiol para a pesquisa, deve ser feita por lotes ou por paciente?

A importação do canabidiol para pesquisa pode ser feita por lote.

4. A importação de padrões analíticos e insumos para fabricação e análises de lotes piloto pode ser considerada como pesquisa?

Sim, em conformidade com o disposto no art. 14 da RDC nº 659/2022.

5. Consigo fazer a importação de lote(s) de produto acabado, para pesquisa clínica, em que a empresa ainda não tem Autorização Sanitária (RDC nº 327/19)?

Antes da obtenção da Autorização Sanitária para produto de Cannabis, a matéria-prima poderá ser importada para fins de desenvolvimento, pesquisa e fabricação de lotes piloto por meio de petição e obtenção de Autorização de Importação para fins de ensino, pesquisa ou desenvolvimento (AIP), conforme estabelecido na RDC nº 659/2022. Após a publicação da Autorização Sanitária, a empresa deverá solicitar Cota de Importação Inicial, conforme RDC nº 659/2022 e, posteriormente, a Autorização de Importação correspondente, para dar início ao trâmite efetivo de importação, além da necessidade da solicitação de autorização prévia de embarque para a Licença de Importação (LI).

6. Ainda, referente à importação para pesquisa clínica, sem a Autorização Sanitária (RDC nº 327/19), se a industrialização continuar no exterior, podemos fazer a importação de lotes de produto acabado, mesmo não tendo a Autorização Sanitária?

A importação de lotes do produto acabado, os quais serão objetos de Autorização Sanitária para comercialização, só pode ocorrer após a regularização do produto de Cannabis e está sujeita à obtenção prévia de cota de importação e, posteriormente, da Autorização de Importação. A AIP (Autorização de Importação para Pesquisa) poderá ocorrer apenas em etapa anterior de desenvolvimento do produto ou pesquisa.

7. Para distribuidora importação, no meu caso, produtos acabados, além de ter a AFE, eu preciso ter a AE também?

Quaisquer atividades com produtos controlados devem ser precedidas da concessão de Autorização Especial (AE).

8. Se a pesquisa clínica for conduzida por uma empresa que já possui produto registrado no país, mas que o importa, o lote para a pesquisa precisa ser diferenciado, ou seja, precisa de uma AE?

Sim.

9. Em uma avaliação crítica, como a Anvisa pode ser considerada em relação ao grau de exigências na importação do produto? Se compararmos, por ex., com Argentina ou Índia?

O grau de exigência na importação é compatível com o preconizado pela Organização das Nações Unidas nos tratados internacionais dos quais o Brasil é signatário (de acordo com as Convenções de 1961 e 1971).

10. Ainda, temos muitas especificidades nas exigências de importação, que podem aumentar a barreira para realização de EC no país?

As exigências na importação são compatíveis com o preconizado pela Organização das Nações Unidas, no âmbito dos Tratados Internacionais dos quais o Brasil é signatário (de acordo com as Convenções de 1961 e 1971).

11. Para importação de Cannabis (produto acabado) dos EUA para o Brasil, sendo que os produtos Cannabis nos EUA são classificados como alimento, e no Brasil medicamento, quais os documentos exigidos pelo Brasil, quando se registrar o produto de Cannabis (importado dos EUA) em medicamentos?

A Anvisa tem conhecimento de que os EUA não têm emitido Autorização de Exportação nem Certificado de Não Objeção. Por isso, estão sendo aceitas importações sem estes documentos no caso de solicitações de AS para produtos de Cannabis.

Para o registro como medicamento, as exigências independem do país onde o produto é fabricado e seguem o disposto na RDC nº 26/2014 (no caso de medicamentos fitoterápicos) ou na RDC nº 24/2011 (no caso de fitofármacos, medicamentos específicos).

12. Com relação aos produtos provenientes dos EUA, qual documento está sendo aceito pela Anvisa para permitir a importação?

A Anvisa tem conhecimento que os EUA não têm emitido Autorização de Exportação nem Certificado de Não Objeção. Por isso, estão sendo aceitas importações sem este documento.

13. Qual a documentação necessária para produtos provenientes de países membros do MERCOSUL (não membros do PIC/S)? É necessária a vistoria no local ou o processo de CBPF (70436 - Sólicita) é válido pela cooperação do MERCOSUL?

É necessário que a empresa fabricante tenha CBPF emitido pela Anvisa. A empresa responsável pelo produto deve submeter o pedido de inspeção à Anvisa.

14. Qual a orientação da ANVISA quanto ao cálculo de conversão a ser considerado para solicitação de cota de importação dos produtos de Cannabis da lista A3 e B1?

A conversão dos extratos de Cannabis segue a conversão estabelecida para Cannabis nas Convenções Internacionais, disponível no link: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Yellow_L0_0ist/60th_edition/YL_60th_edition_EN-1.pdf. “Table 2 Equivalents, in terms of the pure anhydrous drug, of extracts and tinctures. In general, for cannabis extract preparations, 1 kilogram of extract of cannabis is equivalent to about 7 kilograms of cannabis”. Desta forma, a empresa deve realizar os cálculos considerando que 1 kg de extrato de Cannabis equivale a cerca de 7 kg de Cannabis.

15. A Portaria 188/2020, que decretava a ESPIN da pandemia, foi revogada pela Portaria 913/2022. Mesmo com isso, a RDC nº 402 permanece vigente? Ou seja, é possível a entrada de produtos por estes aeroportos?

O prazo de vigência foi prorrogado, até o dia 21 de maio de 2023, pela RDC nº 683, de 12 de maio de 2022.

16. A importação de insumos derivados de Cannabis, padrões analíticos e produtos acabados deve ser precedida de cadastro no sistema NDS e AI, no entanto o prazo para que estas autorizações sejam concedidas é longo, superando 45 dias. Há previsão de adequação do sistema e redução deste prazo?

Os prazos sofreram alongamento devido à necessidade de atendimento às demandas urgentes acarretadas pela pandemia.

17. A demora na regularização do cadastro no NDS para a concessão da AI e emissão da LI pode ser tratada pelo e-mail med.controlados@anvisa.gov.br, uma vez que o SAT leva 15 dias ou mais para dar retorno?

Não, casos específicos de cadastro podem ser encaminhados pelo e-mail nds@anvisa.gov.br. Já informações sobre AI e LI devem ser solicitadas via Central de Atendimento da Anvisa.

18. Para abrir uma distribuidora importadora, é preciso ter estoque para produto comum e produto controlado? No caso, o que entra produto comum se tratando de Cannabis?

Quaisquer produtos de Cannabis são classificados como controlados. Os estoques devem atender ao disposto na Portaria nº 344/1998.

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

1. Quais os procedimentos para uma Pessoa Jurídica que não se enquadra como ICT realizar pesquisas com Cannabis?

A Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa (AEP) permite que instituições de ensino superior ou técnico, que atuem no âmbito estritamente acadêmico, possam adquirir e utilizar plantas, padrões analíticos, substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, para desenvolver atividade de ensino e pesquisa. Esta autorização é similar à Autorização Especial (AE) concedida aos estabelecimentos comerciais como indústrias e distribuidoras para

que possam trabalhar com controlados. Para as demais pessoas jurídicas, incluindo as dedicadas ao desenvolvimento de pesquisas, deve-se possuir Autorização Especial.

2. Essa Autorização Especial também se aplica para centros de pesquisa que conduzirão estudos patrocinados pela indústria?

Centros de Pesquisa devem possuir Autorização Especial.

3. O centro de pesquisa tem que ter então a AEP?

Somente se aplica a AEP para instituições de ensino superior ou técnico, inclusive suas fundações de apoio, que atuem no âmbito estritamente acadêmico.

4. Toda IES que desenvolve pesquisa com Cannabis medicinal deve obrigatoriamente solicitar a AEP?

Sim, a AEP deve ser emitida para que as instituições de ensino superior ou técnico, que atuem no âmbito estritamente acadêmico, possam adquirir e utilizar plantas, padrões analíticos, substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. É uma autorização similar à AE concedida aos estabelecimentos comerciais, como indústrias e distribuidoras, para que possam trabalhar com produtos controlados.

5. No caso de eu desenvolver uma pesquisa (a mesma) em duas universidades públicas diferentes, eu devo solicitar uma AEP para o estudo em si ou para cada instituição?

No caso em que a mesma pesquisa ocorrer em mais de um centro/instituição, a mesma AEP pode contemplar os centros. Ressalta-se que, neste caso, deve ficar claro quem será o responsável pela guarda em cada instituição, bem com os demais pesquisadores envolvidos.

6. Para uma pesquisa conduzida por um doutorando a instituição pública fica responsável pelo produto?

Sim, só é possível a emissão da AEP para pessoas jurídicas, neste caso, a instituição de ensino superior, em conformidade com o estabelecido no Capítulo III da RDC nº 659/2022.

7. Em caso de desligamento do profissional responsável pela guarda, é necessária atualização dos documentos? Ou só em caso de necessidade de renovação da AEP?

Quaisquer alterações dos dados dispostos na AEP devem ser aditadas na Anvisa, inclusive alteração do responsável pela guarda da substância.

8. Se o pesquisador estiver vinculado a uma instituição de pesquisa privada a norma é a mesma?

Sim. A AEP deve ser solicitada pela pessoa jurídica a qual está vinculado o pesquisador.

9. Para obtenção da AEP, o responsável pela guarda das substâncias controladas precisa necessariamente estar inscrito no conselho de classe?

É recomendável.

10. Pesquisas com animais também precisam da AEP?

Sim.

11. Uma ORPC para conduzir pesquisa clínica com controlados (Cannabis) precisa de AE ou AEP ou nenhuma?

A ORCP, como qualquer estabelecimento que trabalhe com controlados, requer AE (código de assunto 70309).

12. Para quem trabalhar única e especificamente com educação na área de Cannabis, assessoria e consultoria, precisa desta Autorização Especial Simplificada?

Caso haja qualquer uso de produto controlado pela instituição de ensino, deve ser obtida AEP.

No mais, empresas de consultoria ou assessoria não estão enquadradas como requerentes de AEP

13. Essa regra da AEP vale para instituições sem fins lucrativos?

Sim, desde que sejam instituições de ensino superior ou técnico, inclusive suas fundações de apoio, que atuem no âmbito estritamente acadêmico.

14. As Associações podem solicitar fazer pesquisa clínica?

A AEP aplica-se somente a instituições de ensino superior ou técnico, que atuem no âmbito estritamente acadêmico. Nesse sentido, a única forma disponível para os demais estabelecimentos é a sua regularização sanitária, de forma que possibilite a obtenção da Autorização Especial aplicável para a realização das atividades pretendidas.

15. A AEP engloba o cultivo de Cannabis por universidades/instituições de ensino e pesquisa?

Não, pois não há previsão legal para cultivo de plantas proscritas em território brasileiro. Tem-se ainda que a atribuição para tratar do cultivo de plantas proscritas, ou que possam dar origem a substâncias sujeitas a controle especial, não é da Anvisa.

– **Doação de produtos de Cannabis para fins de pesquisa**

1. Ainda sobre a IES, é possível utilizar Cannabis derivada de paciente com Habeas Corpus Preventivo? Como a solicitação deve ser feita neste caso?

Somente é possível a doação caso esta atividade esteja prevista na decisão judicial correspondente.

2. As Associações, as quais têm autorização judicial para cultivo, extração e produção de produtos de Cannabis, podem fornecer seus produtos para instituições de pesquisa realizar ensaios clínicos?

Somente se a atividade de doação estiver prevista na decisão judicial correspondente.

3. Podemos solicitar uma AEP com o uso de produtos à base de Cannabis obtidas de associações de pacientes?

Idem respostas anteriores.

– **Condução e apresentação dos estudos com Cannabis**

1. Haverá aplicação integral da RDC n. 09 de 20 de fevereiro de 2015 (e alterações) às pesquisas clínicas envolvendo o registro de medicamentos à base de Cannabis? Seria essa RDC ou a ANVISA pretende editar alguma norma específica para o assunto?

A norma nacional vigente para realização de estudos clínicos com medicamentos com finalidade de registro é a RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015. Não há necessidade de elaborar uma nova resolução específica para pesquisa clínica de medicamentos à base de Cannabis e seus derivados. A RDC nº 09/2015 é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro, inclusive o registro de medicamentos à base de Cannabis. Todos os procedimentos e requisitos estabelecidos nessa Resolução são aplicáveis aos ensaios clínicos com medicamentos à base de Cannabis e seus derivados.

2. Considerando que produtos da RDC 327/2019 já estão disponíveis para uso em humanos, há a necessidade de condução de estudos pré-clínico? Por quê?

Sim, considerando o previsto na legislação sanitária nacional para medicamentos. É necessário que se comprove a segurança e eficácia para o produto, conforme previsto na Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976.

Conforme disposto no art. 16 dessa Lei, o registro de um produto como medicamento está condicionado à comprovação científica e de análise da sua segurança e eficácia para o uso a que se propõe. Além disso, o produto deve possuir identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. Não poderá ser registrado como medicamento o produto que não tenha em sua composição substância reconhecidamente benéfica do ponto de vista clínico ou terapêutico. Por fim, tratando-se de produto novo, devem ser oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia adequados.

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.

Destaca-se ainda que o uso terapêutico em humanos nas formas farmacêuticas que vem sendo autorizadas pela RDC nº 327/2019 ainda é recente, por isso os dados disponíveis em humanos ainda não são suficientes para comprovação, em todas as situações, de segurança. Ainda deve-se considerar as peculiaridades de cada faixa etária que pode utilizar esses produtos (por exemplo, pacientes pediátricos), em que em alguns casos é necessário realizar estudos não clínicos em animais juvenis.

Muitos estudos que avaliam segurança da Cannabis têm explorado somente os efeitos recreativos e/ou de elevadas doses de THC e sem supervisão médica. Essas evidências não são prontamente aplicáveis ao uso medicinal da Cannabis. Estudos de uso recreativo dessa planta estão associados a vários fatores, como composições incertas, com teor muito alto de THC e impurezas não identificadas, dosagens desconhecidas e não controladas. Em contraste, os produtos medicinais à base de Cannabis têm qualidade controlada, com composição definida, e são administrados sob a orientação de um profissional de saúde. Nos ensaios com animais, frequentemente são utilizadas doses muito altas do produto em estudo, em aplicações intravenosa, subcutânea ou parenteral, diferentes das vias oral e nasal geralmente administradas aos pacientes. Adicionalmente, estudos sobre os efeitos adversos do uso recreativo de Cannabis envolvem principalmente o fumo como via de administração, geralmente não recomendado para pacientes em tratamento medicinal com essa planta.

3. Será necessário apresentar estudos não clínicos de cada formulação, considerando que a mesma formulação já terá sido exposta ao uso humano pela RDC 327/2019? Caso seja necessário, quais estudos devem ser apresentados e em qual momento do processo de desenvolvimento do medicamento?

É importante reunir as informações já disponíveis sobre o insumo ativo específico que se pretende registrar e discutir em uma reunião prévia ao protocolo do estudo clínico. 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.

O momento de apresentação dos estudos não clínicos está previsto nos guias para realização de estudos não clínicos geral e de fitoterápicos.

Caso já tenham dados não clínicos suficientes não é necessário apresentar novos dados não clínicos.

Caso os dados não clínicos não sejam suficientes, deve-se seguir os Guias:

- ESTUDOS NÃO CLÍNICOS NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS, de 2019;
- GUIA PARA A CONDUÇÃO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE TOXICOLOGIA E SEGURANÇA FARMACOLÓGICA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS, de 2013.

Para saber quais estudos devem ser apresentados, deve-se avaliar os dados que estão disponíveis e o grau de semelhança entre os produtos.

4. Desenvolver estudos clínicos fases 1, 2 e 3 para registro de medicamento dentro dos 5 anos é muito desafiador, pois além do tempo para condução destes estudos, ainda há o prazo de autorização da ANVISA em relação ao DDCM. Assim, a ANVISA está avaliando a prorrogação deste prazo de 5 anos?

Não há dados disponíveis que suportem esse pleito. Ainda, de acordo com a RDC nº 327/2019, art. 8º: *a Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis terá prazo improrrogável de 5 (cinco) anos, contados após a data da publicação da autorização no Diário Oficial da União - DOU.* Até o momento, pouquíssimos pedidos de autorização de pesquisa foram protocolados na Anvisa, conforme detalhado no webinar, assim, considerando que é informado preocupação com os prazos de autorização dos estudos, esses protocolos deveriam ser feitos na maior brevidade possível.

5. Existe possibilidade de prorrogação do prazo de 5 anos para a autorização sanitária concedida pela Anvisa a um produto de Cannabis no caso de serem apresentados dados preliminares de estudo clínico fase 1/2?

Não. O prazo é improrrogável, conforme art. 8º da RDC nº 327/2019: *A Autorização Sanitária dos produtos de Cannabis terá prazo improrrogável de 5 (cinco) anos, contados após a data da publicação da autorização no Diário Oficial da União - DOU.*

6. Então dentro dos 5 anos da autorização a empresa precisa apresentar, obrigatoriamente, os resultados de todas as fases clínicas, I, II e III, certo?

Sim, seguindo as orientações regulatórias da categoria em que será registrado o medicamento, fitoterápico, de acordo com a RDC nº 26/2014, ou fitofármaco, conforme a RDC nº 24/2011, havendo casos em que são aceitos dados de literatura técnico-científica, quando eles forem apresentados com informações extrapoláveis ao produto que se pretende registrar. Os dados disponíveis na literatura podem ser apresentados pelo interessado e serão avaliados pela Anvisa, que pode aceitá-los ou não, a depender de sua qualidade e da similaridade entre o produto estudado e o produto a ser registrado. Para medicamentos obtidos de fitofármacos, os estudos confirmatórios devem ser realizados com o próprio medicamento a ser autorizado conforme a legislação supracitada.

7. Caso eu conclua o desenvolvimento clínico APÓS a revogação da Autorização Sanitária (5 anos), eu posso retornar meu produto para o mercado ou o processo é distinto?
O processo é distinto, independentemente de quando o estudo for finalizado. Importante não confundir processo de Autorização Sanitária de produto de Cannabis com processo de registro sanitário de medicamento à base de Cannabis. Os processos serão diferentes em qualquer situação.

8. Poderemos apresentar somente estudos de fase III para registro, considerando que os resultados esperados num estudo de fases I e II poderão ser obtidos durante a comercialização do produto pela RDC 327/2019?

Como regra geral, não. É preciso reunir as informações disponíveis sobre o insumo específico que se pretende registrar e discutir com as áreas técnicas da Anvisa em uma reunião prévia à submissão de registro.

9. Considerando que a RDC 327/2019 regularizou e disponibilizou a população produtos derivados de Cannabis sem avaliação de segurança atendo-se somente a quesitos de qualidade: pode-se utilizar dados de literatura associados a dados de mercado/ farmacovigilância de produtos da RDC 327/2019 como substituição a estudos clínicos de fase I?

Como regra geral, não. É preciso reunir as informações disponíveis e discutir em uma reunião prévia ao protocolo do estudo.

A possibilidade de aceitação de informações depende da qualidade dos dados de literatura, que devem ser estudos clínicos e não relatos de casos, e da semelhança dos produtos utilizados no desenvolvimento clínico e na literatura ou no mercado/farmacovigilância. Esses dados precisam ser apresentados e discutidos com as áreas técnicas da Anvisa envolvidas com o tema.

10. Os produtos de Cannabis registrados que não forem aprovados após 5 anos como medicamentos terão qual tratamento regulatório?

Conforme a RDC nº 327/2019, art. 74: *os produtos de Cannabis que não se adequarem à categoria de medicamentos no prazo estipulado nesta Resolução terão a Autorização Sanitária cancelada.*

11. No cenário da RDC 327/2019, como a ANVISA enxerga a possível continuidade de obtenção de novas AS realizando pequenas modificações do produto de Cannabis autorizado, desta forma adiando a realização de estudos clínicos para gerar dados de eficácia que permitisse o registro como medicamento?

Não existe essa possibilidade, pequenas modificações não resultam em um novo produto a ser autorizado.

12. O dossiê de registro a ser submetido para a regularização do medicamento fitoterápico à base de Cannabis via RDC 26/2014 leva em consideração o que já foi avaliado para o mesmo produto submetido pela RDC 327/2019? Ou é um processo de submissão completamente apartado?

É um processo completamente separado. Dados apresentados para obtenção da Autorização Sanitária que estejam adequados à RDC nº 26/2014 podem ser reapresentados.

13. Produtos de mesma categoria (fitoterápico/fitofármaco) e mesma concentração de marcadores analíticos podem se aproveitar de dados clínicos de outro fabricante com mesma formulação? (Seja para fins de registro ou para suportar o uso off-label)

Esta questão foi detalhada na apresentação.

De acordo com a RDC nº 26/2014, para fitoterápicos, podem ser apresentados dados de IFAV equivalente, conforme estabelecido na norma. Não existe atualmente previsão normativa para essa aceitação para fitofármacos na RDC nº 24/2011, que trata do registro de medicamentos específicos, sendo necessário que os estudos a serem apresentados sejam realizados com o produto que se pretende registrar.

14. Gostaria que abordassem pontos como a necessidade ou não de estudos pré-clínicos e fase I para fins de registro como medicamento; como é feita a avaliação da reprodutibilidade de um eventual medicamento fitoterápico, principalmente quanto à composição minoritária, de modo que diferentes lotes sejam considerados iguais ao produto investigado durante o desenvolvimento clínico, ou se a avaliação é feita apenas pelos marcadores analíticos definidos em legislação/farmacopeia (pensando em situações de variação de composição entre diferentes cultivos ou cepas).

Como não existe a possibilidade de realização de estudos de bioequivalência terapêutica para produtos de composição complexa, como extratos e fitofármacos não muito concentrados, é

necessário realizar estudos não-clínicos e clínicos de fase I para fins de registro normalmente, como proposto para o desenvolvimento de qualquer medicamento.

A avaliação da reproduzibilidade de um fitoterápico abrange vários fatores que precisam ser controlados e discutidos no pedido de registro como medicamento, inclui desde as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (BPAC), de processamento, Boas Práticas de Fabricação (BPF) do insumo e do medicamento, mesmo método extrativo, e características do controle do insumo e do medicamento, como perfil cromatográfico, marcadores qualitativamente e quantitativamente, possíveis contaminantes etc., de forma a garantir a reproduzibilidade.

15. Uma mesma genotipagem, plantada em condições distintas, pode gerar insumos com diferentes concentrações de diferentes marcadores. Como a ANVISA vê essa peculiaridade no registro de fitoterápicos?

Esse é um desafio para quem trabalha com fitoterápicos e insumos vegetais, por isso deve ser feita a padronização desde as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita, processamento, Boas Práticas de Fabricação do insumo e do medicamento, e análises do insumo e produto acabado de modo a demonstrar que as variações não impactaram no perfil cromatográfico e concentração de marcadores selecionados. Se as diferenças de concentrações e perfil estiverem presentes trata-se de um outro produto e os dados ou o IFAV não podem ser utilizados.

16. Produtos derivados de Cannabis com excipientes diferentes, mas mesmo princípio ativo isolado ou mesmo extrato, podem compartilhar os mesmos estudos e dados pré-clínicos e clínicos para registro apesar da diferença de excipientes?

Há previsão normativa para isso em fitoterápicos, que sejam utilizados dados de literatura para IFAV equivalente. Para fitofármacos, o estudo deve ser realizado com o produto que se pretende registrar.

É preciso observar que devem ser utilizados excipientes aprovados para utilização em medicamentos, em *handbooks* e farmacopeias.

17. Considerando que um mesmo extrato de Cannabis (insumo farmacêutico ativo – IFA) é utilizado para obtenção de produtos de diferentes concentrações, os dados pré-clínicos e clínicos de uma das concentrações podem ser extrapolados para suportar o registro de diferentes produtos que utilizam este mesmo IFA?

O estudo não clínico pode ser feito com o extrato, conforme o Guia de fitoterápicos, considerando a concentração de interesse. Pode-se propor a extração dos dados obtidos com a maior dose para a menor nesta etapa.

Quanto aos estudos clínicos, cada concentração deve ser testada ou devidamente justificada quanto à segurança e eficácia de cada dose. Usualmente, as concentrações utilizadas em animais são maiores que as utilizados em ensaios clínicos.

Recomenda-se a leitura do Guia disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/guia-22_estudos-nao-clinicos-fitoterapicos.pdf/view.

18. É possível apresentar a segurança pré-clínica de produtos fitoterápicos de Cannabis a serem registrados por meio de ensaios pré-clínicos publicados na literatura com produtos similares? Qual grau de similaridade deve ser atendido?

É possível. O grau de similaridade foi informado durante a apresentação.

19. Existe possibilidade de se estabelecer requisitos e critérios específicos para o racional de desenvolvimento clínico de um candidato a medicamento fitoterápico com derivados da Cannabis? Como número amostral reduzido, uma única fase, entre outros.

Como já citado anteriormente, todos os procedimentos e requisitos da RDC nº 09/2015 são aplicáveis aos ensaios clínicos com medicamentos à base de Cannabis. Sobre as particularidades dos estudos com Cannabis, como o tamanho da amostra, vai depender da indicação a ser pleiteada. Se for classificado como doença rara, existe justificativa para redução de tamanho da amostra, não relacionado ao produto em si, mas sim pela doença.

Os procedimentos relativos ao registro de novos medicamentos para doenças raras estão regulamentados pela RDC nº 205/2017. Conforme essa norma, doença rara é definida como aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, de acordo com o 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.

O Guia de fitoterápicos da OMS, detalhado na apresentação (e disponível por meio do link: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapicos.pdf>), prevê que podem ser reunidas informações sobre o insumo específico que se pretende registrar e as mesmas sejam discutidas para verificar possível avanço de fases de pesquisa.

20. Existe algum N amostral mínimo para demonstrar segurança e eficácia para produtos de Cannabis?

Não, depende do estudo e da indicação terapêutica proposta.

21. Existe alguma previsão normativa para tornar possível estudos de bioequivalência terapêutica para futuros registros de medicamentos de Cannabis?

Não há essa possibilidade para produtos de composição complexa como extratos e fitofármacos não muito concentrados, considerando a impossibilidade técnica de sua realização. Há um início de discussão para regulamentação futura em fitofármacos altamente purificados, por exemplo, acima de 98%.

22. Existe algum guia orientando sobre equivalência de IFAV?

Foi desenvolvida uma orientação, que inclusive já foi debatida em evento específico, a qual será publicada junto ao novo Guia sobre fitoterápicos, que atualizará a IN nº 04/2014. Esse Guia será submetido à Consulta Pública em breve e poderá receber contribuições de todos os interessados.

23. Estudos observacionais retrospectivos ou prospectivos precisam de algum tipo de licença especial, já que se trata de canabinoides?

Sim, para mais esclarecimentos sobre o tipo de autorização que deve ser obtida são necessários mais detalhes sobre o tipo de estabelecimento que conduzirá o estudo. O detalhamento do caso pode ser encaminhado por meio da Central de Atendimento da Anvisa.

24. Atualmente podem ser autorizados produtos derivados de Cannabis por via oral ou nasal. Para ensaios clínicos realizados no Brasil, é permitida a administração por vias alternativas, como via inalatória ou sublingual?

A restrição se aplica apenas aos produtos de Cannabis aprovados por meio da RDC nº 327/2019, não havendo impedimentos na pesquisa de outras vias de administração para registro do produto como medicamento.

25. Dos produtos com Autorização Sanitária no Brasil é possível indicar em quantos deles os dados clínicos foram produzidos total ou parcialmente no país?

Na avaliação da solicitação de Autorização Sanitária para produtos de Cannabis não são requeridos dados de eficácia. Esses dados devem ser gerados e apresentados em até cinco anos, conforme determina a RDC nº 327/2019.

26. Quando o estudo clínico para fins de registro é realizado fora do Brasil, não há necessidade de submissão à COPEC, correto?

Correto, a COPEC avalia os estudos clínicos realizados no Brasil.

27. Nos estudos com produtos à base de Cannabis e na prática clínica são descritas diferentes doses (com *range* bastante amplo) para uma mesma resposta terapêutica a depender do paciente. Qual o entendimento da agência acerca da validade de estudos com doses não fixada para registro de uma medicação?

Usualmente os estudos clínicos preveem esse “range” no desenho do estudo contemplando a resposta de cada paciente. O medicamento é registrado dessa forma, como ocorreu com o Mevatyl®. São descritas as doses máxima e mínima que foram testadas e depois a dosagem para o período de manutenção.

– **Dados de vida real**

1. As terapias com produtos à base de Cannabis já são utilizadas há bastante tempo com perfil de segurança bem estabelecido tanto na prática clínica quanto na literatura científica. Isso posto, qual a visão da Agência para utilização de dados de vida real (*real world data – RWD*) visto que esta abordagem já está sendo aceita por outras agências regulatórias ao redor do mundo como suporte para dossiê de registro de medicamento?

Assim como no registro, para o desenvolvimento do medicamento também podem ser aceitos dados de literatura e de vida real dependendo da qualidade dos dados e da semelhança dos produtos utilizados. A empresa interessada pode reunir as informações disponíveis sobre o produto e discutir em uma reunião prévia à submissão de registro com as áreas da Anvisa envolvidas com o tema, sendo a avaliação feita caso a caso.

Precisa ficar claro que o tempo de utilização dessas terapias ainda não é suficiente para comprovação de segurança dos produtos.

2. Gostaria de entender como a ANVISA considerará os dados de RWE para fins de comprovação clínica.

Todos os dados relacionados à utilização do produto específico por seres humanos podem ser reunidos para discussão com a Anvisa. Os dados de vida real podem ser fornecidos pelas empresas interessadas no desenvolvimento de um determinado produto a fim de embasar e justificar o seu desenvolvimento. Recomenda-se que a empresa reúna e avalie os dados existentes sobre o produto específico de interesse e discuta com as áreas envolvidas.

3. Existe um banco de dados nacional (epidemiológicos e de segurança) sendo gerado com dados de vida real da população brasileira que vem utilizando estes produtos de Cannabis autorizados?

Não que seja de nosso conhecimento. Não é função da Anvisa esse tipo de levantamento. A Anvisa controla as possíveis reações adversas relacionadas aos produtos, por meio do sistema de farmacovigilância, conforme previsto na RDC nº 406/2020 e na RDC nº 327/2019.

A COPEC avalia e monitora os estudos clínicos com finalidade de registro. Os dados de vida real podem ser fornecidos pelas empresas interessadas no desenvolvimento de um determinado

produto a fim de embasar e justificar o seu desenvolvimento, mas não temos conhecimento nem acesso a um banco de dados dessa natureza.

— **Outros assuntos**

1. Sobre isômeros: existe alguma tendência de haver harmonização internacional e para o controle de isômeros, se seguir o mesmo conceito aplicado pelo CRF Title 21, Chapter II, Part 1308 – Schedules of Controlled Substances “§ 1308.02 Definitions”? Lá se define exatamente quais tipos de isômeros devem ser controlados. Isto melhoraria muito o controle que deve ser aplicado aos isômeros.

Esse assunto está em discussão interna na Anvisa.

2. Produtos nanotecnológicos com Cannabis são considerados medicamentos novos?

De acordo com a legislação vigente, a RDC nº 327/2019, em seu art. 10, § 4º, os produtos de Cannabis não podem ser de liberação modificada, nanotecnológicos e peguilhados. Essa restrição se aplica aos produtos de Cannabis, não ao desenvolvimento de medicamentos, para os quais são apresentadas todas as informações sobre segurança, eficácia e qualidade. Para o correto enquadramento na categoria de medicamento, são necessários mais detalhes sobre o produto em questão.

3. Por quê a RDC nº 327/2019 não contempla produtos de uso externo como cremes, pomadas etc.?

As restrições previstas na RDC nº 327/2019, tais como via de administração, estão relacionadas ao nível de evidências para a situação específica disponível à época de sua elaboração.

4. Qual a visão da ANVISA com relação a produtos sintéticos de THC ou com alto teor de THC?

O produto deve ser avaliado para registro como medicamento, e será deferido se for comprovada sua qualidade, segurança e eficácia.

5. As soluções podem conter mais de 0,2% THC? Como por exemplo 100mg?

Seriam necessárias mais informações para completa compreensão do questionamento. De toda forma, a RDC nº 327/2019 prevê as condições para produtos que possuam concentração de THC acima de 0,2%.

6. Produtos de Cannabis autorizados com concentração maior de 0,2% de THC podem ser prescritos *off label*?

O conceito “*off label*” não se aplica a Produtos de cannabis, considerando que não há aprovação de indicações terapêuticas para estes produtos, conforme disposto na RDC nº 327/2019.