

Guia para solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19

Guia nº 49/2021 – versão 1



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

2021

Guia para solicitação de autorização temporária de uso emergencial de medicamentos para COVID-19

VIGENTE A PARTIR DE 13/05/2021

Início do período de contribuições: 19/05/2021
Fim do período de contribuições: até o fim da emergência de saúde pública relacionada ao COVID-19

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.

Copyright©2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. DA SOLICITAÇÃO	5
5. PÚBLICO-ALVO	6
6. DOCUMENTOS A SEREM SUBMETIDOS	6
6.1. Informações sobre a qualidade do medicamento	9
6.2. Informações sobre a segurança e a eficácia do medicamento	11
7. COMPROMISSO DA EMPRESA NO MONITORAMENTO	13
8. PRAZOS	14
9. AUTORIZAÇÃO DE USO EMERGENCIAL	15
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

1. ESCOPO

Este guia traz os requerimentos técnicos mínimos a serem apresentados pelas empresas para solicitação de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamento para COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2), nos termos da Resolução RDC nº 475, de 10 de março de 2021.

Solicitações de AUE para vacinas para COVID-19 devem seguir as orientações do Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 ([Guia nº 42/2020](#)).

2. INTRODUÇÃO

A pandemia decorrente do SARS-CoV-2 apresenta desafios extraordinários para a saúde e para todas as autoridades sanitárias do mundo. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como órgão regulador do Estado brasileiro, mantém o compromisso de atuar em prol dos interesses da saúde pública e está comprometida com o estabelecimento de diretrizes sanitárias para apoiar os esforços no enfrentamento da pandemia causada pelo SARS-CoV-2.

O presente guia fornece às empresas desenvolvedoras de medicamentos para o tratamento e prevenção da COVID-19 orientações sobre os requisitos mínimos para a solicitação da autorização temporária de uso de emergencial (AUE) para medicamentos contra a COVID-19.

Além das informações administrativas e regulamentares requeridas, as solicitações de AUE devem conter dados dos estudos que avaliaram a segurança e a eficácia do medicamento, informações de qualidade, de boas práticas de fabricação e a estratégia de controle e monitoramento de riscos e de avaliação contínua da relação benefício-risco. Não obstante, a Anvisa poderá solicitar, a qualquer tempo, dados e informações adicionais que julgar necessários para comprovação de que o benefício do uso emergencial do medicamento se mantém favorável em relação aos riscos, considerando as características intrínsecas de cada medicamento e a realidade nacional.

Espera-se que os dados e informações apresentadas na solicitação de AUE sejam suficientes para a condução da avaliação benefício-risco e que a requerente siga os guias técnicos nacionais, assim como os guias internacionais vigentes e reconhecidos pela Anvisa, incluindo os guias da Organização Mundial da Saúde (OMS), da agência reguladora dos Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration - FDA), da Europa (European Medicines Agency - EMA) e do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*).

A avaliação técnica para autorização temporária de uso emergencial será feita caso a caso, e decidida pela Diretoria Colegiada. Para a decisão, a Anvisa deve ponderar a relação benefício-risco do medicamento, considerando os dados apresentados, a população-alvo pretendida, as características do medicamento e as evidências científicas disponíveis, devendo os benefícios do medicamento superar seus riscos de forma clara e convincente.

As recomendações constantes no presente guia versam sobre os dados e informações necessárias para apoiar a decisão da Anvisa para fins de emissão de uma autorização de uso emergencial e temporária para medicamentos experimentais para tratamento ou prevenção da

COVID-19, durante a vigência da emergência em saúde pública. Assim, conforme previsto no art. 32 da RDC 475/2021, a própria resolução e este Guia permanecerão vigentes apenas enquanto perdurar a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020.

A autorização de uso emergencial e temporária de um medicamento experimental contra a COVID-19 é restrita a um público-alvo pré-definido e, portanto, não substitui o registro sanitário no Brasil. Apenas o registro sanitário é o instrumento adequado que permitirá a ampliação do uso do medicamento no Brasil, conforme as diretrizes para a garantia da qualidade, da eficácia e da segurança para esses produtos. Entretanto, a modalidade de uso emergencial e temporário poderá trazer benefícios a determinados grupos, sob uso controlado, como medida adicional para o enfrentamento da pandemia do novo Coronavírus.

Este Guia será implementado imediatamente após a sua publicação, mas permanecerá sujeito a comentários de acordo com as boas práticas regulatórias da Anvisa.

3. BASE LEGAL

Para que um medicamento seja industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo no Brasil é necessário que ele seja registrado junto ao Ministério da Saúde, conforme previsto pela Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.

Até 1999, os registros de medicamentos eram realizados pela Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, quando a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, conferiu à Anvisa a atribuição da concessão do registro de medicamentos, além de incumbir à agência a atribuição de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, entre estes os medicamentos de uso humano.

A solicitação de registro de um medicamento é o procedimento por meio do qual uma empresa legalmente constituída no Brasil, e interessada em disponibilizar o medicamento no país apresenta os dados que subsidiam avaliar a segurança, a eficácia e a qualidade do medicamento.

Entretanto, com a disseminação do SARS-CoV-2 no mundo e a declaração de situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional pela Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020, fizeram-se necessárias alternativas mais céleres para a disponibilização de medicamentos para o enfrentamento da emergência em saúde pública, ainda garantindo requisitos mínimos necessários de segurança, eficácia e qualidade e mantendo uma relação de benefício-risco favorável.

Neste contexto, a Anvisa, primando pela sua missão institucional de proteger e promover a saúde da população, editou a RDC 475/2021, que estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

4. DA SOLICITAÇÃO

Conforme previsto no art. 2º da RDC 475/2021, apenas empresas que possuem condições legais de serem titulares de registro no Brasil e que tenham autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) emitida pela Anvisa para realizar as atividades de fabricar ou importar medicamentos podem solicitar a AUE para medicamentos.

O medicamento objeto de uma AUE é de uso em caráter experimental, destinado preferencialmente ao uso em programas de saúde pública do Ministério da Saúde, e deve possuir estudo clínico de fase 3 concluído ou resultados de análises interinas de um ou mais estudos clínicos fase 3 que estejam em andamento.

Além disso, a empresa requerente da AUE deve comprometer-se a concluir o desenvolvimento clínico do medicamento objeto da AUE, apresentar e discutir os resultados com a Anvisa e solicitar o registro sanitário no Brasil, desde que atendidos os requerimentos regulatórios, conforme legislação sanitária vigente.

O pedido de AUE deve ser submetido à Anvisa por meio do código de assunto 11856 - Solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas/medicamentos Covid-19, ao qual devem ser anexados os documentos descritos na seção 6 deste guia, além de relatório conclusivo que demonstre ser favorável a relação benefício-risco para o uso emergencial do medicamento que está sendo proposto.

Antes da submissão formal do pedido de autorização temporária, a requerente deverá agendar uma reunião de pré-submissão com a Anvisa, por meio da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) para apresentar:

- I. o desenvolvimento do medicamento e as suas perspectivas para comprovação de qualidade, eficácia e segurança;
- II. o cenário mundial do medicamento quanto à avaliação de boas práticas de fabricação, qualidade, eficácia e segurança por outras autoridades reguladoras;
- III. informações sobre as plantas produtivas para cada etapa de fabricação do insumo farmacêutico ativo e do produto acabado; e
- IV. demais informações pertinentes quanto às características do produto e da empresa.

Ressalta-se que a requerente da AUE deve ter acesso a todas as informações, relatórios, dados e resultados necessários para comprovar o cumprimento das boas práticas de fabricação, a qualidade, a eficácia e a segurança, que permitam a avaliação da relação benefício-risco do medicamento objeto da solicitação da AUE.

5. PÚBLICO-ALVO

Na solicitação de AUE deve ser expressamente indicado o público-alvo para o qual o medicamento se destina, considerando as evidências de segurança e eficácia apresentada para subsidiar a solicitação.

6. DOCUMENTOS A SEREM SUBMETIDOS

Esta seção descreve os dados mínimos a serem apresentados para subsidiar a solicitação de AUE para medicamento contra a COVID-19. A documentação deve ser apresentada preferencialmente em formato CTD, conforme o Guia nº 24/2019, e deve conter:

- I. Índice;
- II. Descrição do medicamento e seu uso pretendido (e.g. indicação terapêutica; onde, quando e como o produto é esperado de ser utilizado; e a população-alvo do medicamento);

- III. Justificativa para a solicitação de AUE do medicamento, considerando o contexto epidemiológico, terapêutico e de saúde pública do país (e.g. necessidade do produto, incluindo identificação de alternativas terapêuticas aprovadas e sua disponibilidade e adequabilidade para o uso pretendido e a necessidade não atendida que o uso emergencial iria suprir). Deve ser justificada ainda a opção pela solicitação de AUE e não pela solicitação do registro;
- IV. Descrição do status regulatório do produto junto à Anvisa (e.g. se o medicamento é ou não registrado); se o medicamento ou o uso pretendido possui protocolo de pesquisa clínica na Anvisa (e.g. se há DDCM em andamento ou submetido);
- V. Histórico de interações prévias com a Anvisa;
- VI. Descrição do status de aprovação internacional do medicamento, com a apresentação do relatório/parecer técnico de avaliação do registro ou para autorização de uso emergencial emitido pela autoridade sanitária ou organismo internacional, se disponível;
- VII. Avaliação de risco fundamentada nos dados apresentados, demonstrando que a relação benefício-risco do uso emergencial do medicamento é favorável;
- VIII. Informações sobre qualidade, para o insumo farmacêutico ativo (IFA) e o produto acabado, conforme seção 6.1;
- IX. Informações sobre a segurança e a eficácia do medicamento proposto, conforme seção 6.2;
- X. Lista dos locais onde o medicamento é ou será fabricado, e as seguintes documentações relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) do(s) local(is) de fabricação:
 - a) Arquivo Mestre de Planta (AMP) ou Site Master File (SMP) da empresa a ser certificada conforme GUIA nº 7, versão 2, de 19 de julho de 2017. Serão aceitos sem necessidade de tradução juramentada, AMP emitidos nos idiomas inglês, espanhol ou português.
 - b) Relatório de inspeção emitido por autoridade participante do PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PIC/s) ou Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela Anvisa para os devidos fins, incluindo a linha de fabricação do medicamento;
 - c) Validação de processo do(s) medicamento(s) ou protocolo caso a abordagem seja concorrente, ou medidas adotadas para o controle da uniformidade dos lotes industriais e a análise de risco feita pela empresa fabricante para inserção deste(s) produto(s) na(s) linha(s) de produção, incluindo os impactos frente à validação dos procedimentos de limpeza previamente estabelecidos.
 - d) Certificado de Boas Práticas de Fabricação, válido, emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o estabelecimento produtor. Serão aceitos sem necessidade de tradução juramentada certificados emitidos nos idiomas inglês, espanhol ou português

- XI. Informações sobre a previsão da quantidade de produto acabado disponível para importação ou disponibilização ao mercado brasileiro;
- XII. Texto de bula e rotulagem. Em caso de impossibilidade de atendimento das normas vigentes para bula e rotulagem, a empresa requerente deverá disponibilizar na rotulagem um mecanismo digital, a exemplo de QR code, que direcione diretamente para a bula traduzida no idioma português a ser disponibilizada no portal da empresa. A bula em português a ser disponibilizada no site da empresa deverá seguir a RDC 47/2009. Na impossibilidade de disponibilização da rotulagem em idioma português, orienta-se que seja preferencialmente em inglês;
- XIII. Plano de gerenciamento de riscos, que descreva as ações de rotina de Farmacovigilância, bem como contemple as ações adicionais propostas, para a minimização de riscos de cada medicamento, de forma que permita a identificação de problemas decorrentes do uso do medicamento e descrição de medidas a serem adotadas; e
- XIV. Discussão dos riscos e benefícios conhecidos e potenciais do medicamento, incluindo as medidas para mitigar os riscos e potencializar os benefícios; as limitações, incertezas e lacunas dos dados; descrição das contraindicações, se houver; e até onde se saiba, informação sobre as ameaças postas pelo Sars-Cov-2 (atuais e potenciais) e respostas antecipadas a considerações operacionais que possam ser relevantes para uma avaliação da relação benefício-risco.

A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar dados e informações adicionais que julgar necessários para comprovação de que o benefício do uso emergencial do medicamento é favorável em relação aos riscos.

Conforme previsto no art. 11 da RDC 475/2021, caso o medicamento objeto da solicitação de AUE seja registrado ou autorizado para uso emergencial em uma das autoridades sanitárias estrangeiras previstas no art. 8º da referida resolução, além dos critérios estabelecidos neste guia, a empresa deve apresentar o relatório ou parecer técnico de aprovação (item VI). O relatório técnico deve ser capaz de comprovar que o medicamento objeto da solicitação de AUE atende aos padrões de qualidade, de eficácia e de segurança estabelecidos pela OMS, pelo ICH e pelo PIC/S. Ressalta-se que a conclusão da Anvisa sobre a solicitação de AUE é independente da conclusão da análise de outra autoridade reguladora internacional.

A empresa deverá informar quais são os documentos faltantes considerando a legislação específica para registro de medicamentos no Brasil e discutir o impacto da ausência de tais documentos na avaliação de risco a ser apresentada no item VII.

Para o caso de medicamentos que não tenham todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil, os protocolos de todos os estudos clínicos que suportem a solicitação de AUE devem ser apresentados.

A Anvisa não considera que a disponibilidade de um medicamento para COVID-19 por meio da AUE por si só seja fundamento e justificativa para interromper o acompanhamento em um ensaio clínico em andamento.

Assim, ainda que venha a ser concedida a AUE, a empresa patrocinadora do ensaio clínico em execução no Brasil ou no exterior deve continuar a execução dos estudos e a coleta dos dados de forma controlada, devendo atuar para a apresentação de um pedido de registro sanitário junto à Anvisa. O pedido de AUE deve incluir estratégias que serão implementadas pela requerente de forma a garantir que os ensaios clínicos em andamento sejam capazes de avaliar a segurança e a eficácia do medicamento em longo prazo.

Para comprovação das Boas Práticas de Fabricação prevista no item X, os estabelecimentos envolvidos na fabricação do medicamento devem atender aos requisitos de certificação da Resolução RDC nº 346, de 12 de março de 2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a certificação de boas práticas de fabricação para fins de registro e alterações pós-registro de insumo farmacêutico ativo, medicamento e produtos para saúde em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus.

6.1. Informações sobre a qualidade do medicamento

Esta seção descreve as informações mínimas necessárias sobre a qualidade do medicamento e do IFA a serem apresentadas para subsidiar a solicitação de AUE. Considerando as especificidades do processo produtivo de produtos biológicos, as orientações sobre as informações de qualidade do IFA e do produto acabado para os medicamentos biológicos foram didaticamente separadas.

6.1.1. Para produtos biológicos:

- a) descrição qualitativa e quantitativa da formulação, com informações sobre a função dos excipientes utilizados;
- b) descrição dos materiais empregados na embalagem primária, secundária funcional, envoltório e acessórios, exceto diluentes;
- c) histórico, qualificação e controle de qualidade de bancos de células e identificação de todos os materiais derivados de animais usados para cultura de células;
- d) plano de mitigação referente a potenciais agentes adventícios;
- e) caracterização da substância ativa;
- f) descrição detalhada de todo o processo de fabricação utilizado para a fabricação de lotes destinados ao uso emergencial, desde a etapa inicial de fabricação da substância ativa até a etapa final de fabricação do produto terminado, acompanhado de fluxograma, identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade e testes dos controles em processo;
- g) histórico de desenvolvimento do processo produtivo e da estratégia de controle de qualidade e alterações introduzidas nos lotes de desenvolvimento, clínicos e comerciais, assim como dados de avaliação de comparabilidade de lotes produzidos com os diferentes processos de fabricação. Também devem ser fornecidos dados de liberação e de caracterização suplementares para avaliação do impacto das alterações nos atributos de qualidade e estudos de investigação, avaliação e definição de limites das impurezas na substância ativa e no produto terminado;
- h) lista tabular de todos os estudos clínicos e números de lotes de produto terminado usados em cada estudo, incluindo genealogia da substância ativa desde o banco mestre de células, processos de fabricação e local de fabricação, bem como os Certificados de Análise (CoAs) para todos os lotes usados em estudos clínicos;
- i) qualificação/validação para todos os testes de liberação de controle de qualidade e estabilidade da substância ativa e produto acabado, incluindo os testes de pureza, identidade e potência, demonstrando que são adequados para a finalidade pretendida;

- j) plano de estabilidade incluindo testes indicativos de estabilidade e segurança da substância ativa e do produto acabado, dados de estabilidade disponíveis de todos os lotes de desenvolvimento, clínicos e comerciais;
- k) especificações de qualidade acompanhadas de suas justificativas, com base no histórico de lotes produzidos, incluindo todos os lotes clínicos;
- l) dados de suporte da consistência da qualidade da substância ativa e produto acabado entre locais de fabricação, em caso de mais de um local de fabricação da substância ativa ou do produto acabado.

6.1.2. Para medicamentos de outras categorias regulatórias

- a) informações sobre o IFA:
 - i. informações gerais de nomenclatura;
 - ii. Estrutura, quando aplicável;
 - iii. fabricação e controle de qualidade;
 - iv. lista dos fabricantes; e
 - v. status de Boas Práticas de Fabricação em outras autoridades sanitárias, se disponível.
- b) informações sobre o produto acabado:
 - i. descrição qualitativa e quantitativa da formulação, com informações sobre a função dos excipientes utilizados;
 - ii. descrição dos materiais empregados na embalagem primária, secundária funcional, envoltório e acessórios, exceto diluentes;
 - iii. descrição detalhada de todo o processo de fabricação e embalagem utilizado para a fabricação de lotes destinados ao uso emergencial, acompanhado de fluxograma, identificando parâmetros críticos de processo, atributos críticos de qualidade, testes dos controles em processo e equipamentos utilizados, bem como informações sobre validação do processo produtivo;
 - iv. resumo sobre o desenvolvimento da formulação incluindo o histórico de alterações de rota de síntese, quando aplicável, e fabricante do IFA, formulação, forma farmacêutica, processo produtivo, tamanho de lote e local de fabricação realizadas ao longo do desenvolvimento clínico e os resultados dos estudos de comparabilidade realizados com o medicamento que se pretende registrar (lotes comerciais) e os lotes utilizados nos estudos clínicos;
 - v. validação analítica para todos os testes de liberação de controle de qualidade e estabilidade realizados pelo fabricante do medicamento;
 - vi. especificações e métodos para controle de qualidade e estabilidade, acompanhados de suas justificativas, com base no histórico de lotes produzidos, incluindo todos os lotes clínicos;
 - vii. plano de estabilidade incluindo testes indicativos de estabilidade e segurança do produto acabado, dados de estabilidade disponíveis de todos os lotes de desenvolvimento, clínicos e comerciais, assim como cuidados de conservação e prazo de validade proposto.

6.2. Informações sobre a segurança e a eficácia do medicamento

A despeito de a solicitação de AUE ser, por vezes, baseada em dados clínicos preliminares, as informações não clínicas e clínicas apresentadas devem conter as evidências necessárias que permitam uma avaliação da relação benefício-risco do medicamento.

Ressalta-se que o programa de desenvolvimento de medicamentos para tratamento ou prevenção da COVID-19 deve avaliar o efeito do medicamento experimental quanto a aspectos clinicamente significativos da doença. A relevância e a adequabilidade de cada avaliação podem depender do mecanismo de ação do medicamento proposto, da população estudada, do ambiente clínico, da fase de desenvolvimento do medicamento e da gravidade da doença de base.

Neste contexto, os desfechos a serem avaliados em cada fase do desenvolvimento podem variar conforme as características de cada medicamento. Entretanto, desfechos virológicos não são considerados apropriados como desfechos primários em um estudo de fase 3 pois não há uma relação preditiva estabelecida entre a evolução da carga viral e a extensão do benefício clínico.

Assim, para subsidiar a solicitação de AUE, é necessária a apresentação de resultados de estudos fase 3 nos quais tenham sido avaliados desfechos clínicos como desfechos primários. Os desfechos virológicos podem ser avaliados como desfechos secundários para suportar as conclusões obtidas na avaliação do desfecho clínico selecionado como primário.

A documentação para avaliação de segurança e eficácia deve conter:

- a) mecanismo de ação esperado do medicamento, considerando a doença Covid-19;
- b) relatório de estudos não clínicos de segurança que incluam minimamente:
 - i. dados de farmacologia de segurança e toxicologia não clínica. Os dados apresentados devem informar os modelos, doses, via de administração, período de observação avaliados nos estudos não clínicos e os resultados obtidos;
 - ii. situação dos estudos não clínicos quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Laboratório (BPLs);
 - iii. dados de imunogenicidade, quando aplicável;
 - iv. análise crítica de como os dados não clínicos suportam o perfil de segurança e o uso pretendido do medicamento.
- c) Relatório de estudos de farmacologia clínica que incluam minimamente:
 - i. caracterização farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmica do medicamento em humanos;
 - ii. caracterização do potencial de interações medicamentosas com foco nas interações clinicamente relevantes;
 - iii. análise crítica de como os dados de farmacologia clínica caracterizam o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento.
- d) Relatórios clínico, que inclua os resultados da análise interina ou da análise final de estudo(s) clínico(s) de fase 3, contendo minimamente:
 - i. situação do estudo quanto ao cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPCs).

- ii. descrição do desenho do estudo e esquema de tratamento¹ contendo:
 - número de centros participantes;
 - cegamento, randomização e controle;
 - períodos do estudo (fase aberta, pré-tratamento, manutenção etc.);
 - duração do estudo;
 - critérios de inclusão e exclusão de participantes;
 - critérios para interrupção/descontinuação do tratamento;
 - grupos de tratamento;
 - regime posológico incluindo a condição de administração do medicamento em relação a alimentação (alimentado ou jejum);
 - forma farmacêutica, concentração e unidades posológicas administradas no estudo.
- iii. visão geral da metodologia estatística¹ que descreva:
 - hipóteses estatísticas do estudo;
 - racional que justifique o cálculo do tamanho amostral, incluindo o efeito do tratamento a ser detectado em relação ao desfecho primário e desfecho secundário relevante, erro tipo I, erro tipo II e taxas esperadas de *dropout*;
 - ajustes de multiplicidade, manejo de dados faltantes e descontinuações, conjunto de dados considerados nas análises (exemplo: por intenção de tratar [ITT], por protocolo [PP], por intenção de tratar modificada [mITT]) e análises de subgrupo especificadas;
 - no caso da finalização do estudo precocemente em razão da análise interina, as regras utilizadas para determinação do sucesso ou futilidade.
- iv. descrição detalhada das características demográficas e basais por braço do estudo e outras características importantes para a avaliação de eficácia e segurança, como presença e proporção de participantes com comorbidades e tratamentos concomitantes;
- v. fluxograma de participantes do estudo, incluindo todas as fases do estudo e informações sobre o número e percentual de pacientes recrutados, falhas de recrutamento, randomizados, tratados, perdas de acompanhamento com as respectivas causas (p.ex. retirada de consentimento, perda de contato com o paciente), descontinuados com as respectivas causas de descontinuação (p.ex. descontinuação prematura da medicação por eventos adversos intoleráveis), excluídos da análise e que completaram o estudo ou determinadas fases do estudo;
- vi. descrição detalhada dos desfechos e de como foi feita a avaliação de cada desfecho no estudo, incluindo definição de caso de Covid-19 e escalas utilizadas para avaliação de gravidade, sintomas considerados para definir a necessidade de coleta de amostras para confirmação virológica, procedimentos para monitoramento de sintomas dos participantes, definição de períodos de dias, com máximos e mínimos, a partir do

¹ Apresentar caso o protocolo do estudo não descreva essas informações.

- primeiro dia de sintomas para coleta de amostras para confirmação sorológica, se houve adjudicação dos desfechos;
- vii. descrição detalhada dos resultados dos desfechos primários e secundários incluindo a significância estatística e intervalo de confiança;
 - viii. dados de eficácia em subgrupos e populações especiais acumulados durante o desenvolvimento clínico do medicamento;
 - ix. declaração de que todas as avaliações dos desfechos foram conduzidas conforme definido no plano de análise estatística. Em caso de desvio do plano, apresentar justificativa;
 - x. tempo médio de acompanhamento dos participantes após a administração do esquema completo de uso do medicamento para a população de análise de segurança e de eficácia;
- e) Avaliação de segurança contendo:
- i. dados de segurança acumulados dos estudos de fase 1 e 2, com foco nos eventos adversos graves, eventos adversos que resultaram em descontinuação permanente do medicamento e eventos adversos de interesse especial. Apresentar as narrativas detalhadas para os eventos adversos graves e de interesse especial e o plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto;
 - ii. dados de segurança dos estudos de fase 3 e estabelecimento de um perfil de segurança preliminar para eventos adversos graves e de interesse especial. Devem ser fornecidas as narrativas detalhadas dos eventos adversos graves e de interesse especial. O estudo clínico deve ter duração suficiente para avaliar de forma confiável a segurança e para capturar dados de segurança relevantes para a população em estudo. Além disso, um acompanhamento mais longo para segurança pode ser necessário;
 - iii. dados de segurança em subgrupos e populações especiais acumulados durante o desenvolvimento clínico do medicamento;
 - iv. avaliação crítica quanto aos riscos do uso na gravidez e amamentação, superdose, efeitos na habilidade de dirigir ou comprometimento da habilidade mental;
 - v. avaliação de imunogenicidade para produtos biológicos.

7. COMPROMISSO DA EMPRESA NO MONITORAMENTO

Conforme previsto no art. 18 da RDC 475/2021, as empresas detentoras da AUE possuem as mesmas obrigações quanto ao cumprimento das determinações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020.

Neste contexto, a requerente deverá:

- I. verificar prazos de validade e estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade do medicamento;
- II. prestar orientações aos serviços de saúde e pacientes sobre o modo de uso e cuidados de conservação do medicamento, bem como sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos a ele relacionados;

- III. criar mecanismos para o monitoramento pós-distribuição e pós-uso do medicamento pelos profissionais, cidadãos e serviços de saúde e para que as queixas técnicas e eventos adversos sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação oficiais; e
- IV. responsabilizar-se pelo recolhimento do medicamento quando determinado pela Anvisa.

A empresa solicitante da AUE deve garantir que os profissionais de saúde responsáveis pela prescrição, dispensação e administração do medicamento objeto da AUE sejam informados sobre os seguintes aspectos:

- I. que a Anvisa autorizou o uso emergencial do medicamento (incluindo o nome do medicamento e uma explicação sobre o uso pretendido); e
- II. dos benefícios e riscos conhecidos e potenciais do uso emergencial do medicamento, e até que ponto esses benefícios e riscos são desconhecidos.

A empresa solicitante da AUE deve garantir que os pacientes sejam informados sobre os seguintes aspectos:

- III. que a Anvisa autorizou o uso emergencial do medicamento;
- IV. dos benefícios e riscos conhecidos e potenciais associados ao uso emergencial do medicamento e até que ponto esses benefícios e riscos são desconhecidos;
- V. que eles têm a opção de aceitar ou recusar o medicamento aprovado para uso emergencial; e
- VI. de quaisquer alternativas disponíveis para o medicamento e dos riscos e benefícios dessas alternativas.

As comunicações de eventos adversos graves relacionados ao medicamento objeto da AUE devem ser realizadas pela empresa solicitante à Anvisa em até 24 horas, no sistema VigiMed.

A notificação de eventos adversos pelos profissionais de saúde e cidadãos deve ser realizada pelo VigiMed, o que deve estar informado na bula do produto em português, com a frase "Em casos de eventos adversos, notifique a Anvisa pelo VigiMed, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

A notificação de queixas técnicas deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, Notivisa, disponível em versão eletrônica no endereço: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>.

A periodicidade para o envio do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) será de 6 (seis) meses após a concessão da autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental de medicamentos para o tratamento e prevenção da Covid-19, de acordo com as diretrizes estabelecidas no parágrafo único do Art. 18 da Instrução Normativa - IN nº 63/2020.

8. PRAZOS

A Anvisa avaliará a solicitação da autorização para o uso emergencial e temporário de medicamento contra a covid-19, no prazo de até 30 (trinta) dias.

No caso de realização de diligências para complementação e esclarecimentos sobre os dados de qualidade, de eficácia e de segurança dos medicamentos ou vacinas contra a Covid-19, a contagem do prazo para a decisão final da Anvisa será suspensa.

9. AUTORIZAÇÃO DE USO EMERGENCIAL

A AUE será concedida pela Diretoria Colegiada da Anvisa e as condições de aprovação de cada autorização de uso emergencial, de caráter temporário, serão divulgadas no portal eletrônico da Anvisa.

Os lotes de vacinas e soros hiperimunes autorizados para uso emergencial, em caráter experimental, só poderão ser liberados para uso após emissão do certificado de liberação do lote satisfatório, emitido pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) mediante realização das avaliações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008.

A qualquer tempo, a autorização temporária para uso emergencial poderá ser modificada, suspensa ou revogada pela Anvisa, por razões técnicas e científicas que alterem a relação benefício-risco ou com base nas informações provenientes do controle e do monitoramento do medicamento objeto da AUE.

A AUE do medicamento será válida enquanto perdurar a situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020. Na hipótese de que não se configure mais a ESPIN, a AUE será automaticamente suspensa a partir da publicação do ato que suspenda o reconhecimento da ESPIN, até que seja apresentado o pedido de registro do medicamento junto à Anvisa.

Findo o prazo concedido para uso emergencial, o produto fica obrigado ao registro, sob pena de apreensão determinada pela Anvisa.

A AUE cessará automaticamente caso venha a ser publicado o registro sanitário e aprovação de preço para o medicamento objeto da autorização.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 73, DE 21 DE OUTUBRO DE 2008 - Dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e também para exportação.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 346, de 12 de março de 2020, que define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a certificação de boas práticas de fabricação para fins de registro e alterações pós-registro de insumo farmacêutico ativo, medicamento e produtos para saúde em virtude da emergência de saúde pública internacional do novo Coronavírus.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Instrução Normativa - IN nº 63/2020, que Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 400, de 21 de julho de 2020 - Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionalidades a requisitos específicos de rotulagem e bulas de medicamentos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC nº 475, de 10 de março de 2021 - Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities Guidance for Industry and Other Stakeholders. 2017.

Food and Drug Administration. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry. 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br