

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FARMACOS - FARMANGUINHOS

JUAN EDUARDO SARDUY FAZECAS

**DESENHO DE UM MODELO PARA A ORGANIZAÇÃO E
SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA NÃO-CLÍNICA PARA NOVOS
FÁRMACOS**

Rio de Janeiro
2018

Juan Eduardo Sarduy Fazecas

**DESENHO DE UM MODELO PARA A ORGANIZAÇÃO E SISTEMATIZAÇÃO DA
PESQUISA NÃO-CLÍNICA PARA NOVOS FÁRMACOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos.

Orientadores: Dra. Sandra Aurora Chavez Perez Rodrigues e Dr. Renato Flório Cameira

Rio de Janeiro
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

F287d Fazecas, Juan Eduardo Sarduy

Desenho de um modelo para a organização e sistematização da pesquisa não-clínica para novos fármacos. / Juan Eduardo Sarduy Fazecas. – Rio de Janeiro, 2018.

xiii, 46 f. : il. ; 30 cm.

Orientadores: Sandra Aurora Chavez Perez Rodrigues e Renato Flório Cameira.

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos, 2018.

Bibliografia: f. 44-46.

1. International Conference on Harmonisation (ICH). 2. Common Technical Document (CTD). 3. eCTD. 4. Modelo Computacional. 5. Etapas Não Clínicas. I. Título.

CDD 581.634

Juan Eduardo Sarduy Fazecas

**DESENHO DE UM MODELO PARA A ORGANIZAÇÃO E SISTEMATIZAÇÃO DA
PESQUISA NÃO-CLÍNICA PARA NOVOS FÁRMACOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos.

Aprovada em 14 de dezembro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Sandra Aurora Chavez Perez Rodrigues
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Dra Rosane de Albuquerque dos Santos Abreu
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

MSc, Orlando Nascimento Terra Jr.
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

MSc. Regina Coeli Nacif da Costa
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2018

Aos meus queridos pais, emigrantes, que trabalharam muito e me criaram querendo que eu me graduasse.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Dra. Sandra Aurora Chávez Perez Rodrigues pela paciência, simpatia e capacidade de conduzir este trabalho

Ao Assessor Técnico da VPPIS, Fiocruz, Dr. Jorge Carlos Santos da Costa pelas suas orientações de entrevistas.

Agradeço a Coordenadora Dra. Marcia Coronha e a Gerente de Projetos Luciana Pitta da VDPEI de Farmanguinhos por terem me aceito no grupo e terem me iniciado na Cadeia de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos

Ao Dr. Eduardo Pagani, Gestor de Desenvolvimento de Fármacos da LNBio pela troca de idéias iniciais sobre o desenvolvimento de um sistema

A Dra. Crystal Allard – *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), Food and Drug Administration (FDA) pelos esclarecimentos dos sistemas computacionais em uso por esta Agência.

Aos Professores do Curso Merhi Daychoum pela ajuda no *software* para a construção do modelo e a Professora Dra. Elizabeth Valverde pela orientação nas validações dos resultados.

A Assessora Lícia de Oliveira por ter me dado a oportunidade de trabalhar em 2006 no ambiente maravilhoso do Complexo Tecnológico de Medicamentos.

A minha esposa Elizabeth C.M Fazecas pelas incansáveis revisões linguísticas e emprego da terminologia correta.

Ao meu filho Marcos Stefan Mendonça Fazecas pela ajuda na revisão e minha filha Tatiana Mendonça Fazecas Costa pela força na apresentação.

RESUMO

O desenvolvimento de fármacos e medicamentos representa um investimento de grande complexidade e risco, que envolve diversos fatores nas diferentes etapas da cadeia, tais como: na identificação do alvo terapêutico, na segurança do fármaco, nos aspectos toxicológicos, no aumento de escala, na viabilidade econômica, nos ensaios clínicos, no registro e no mercado. Todos esses parâmetros envolvem um aspecto regulatório rigoroso fundamentalmente parametrizado pelo ICH – *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Fundado em 1990, reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas dos países membros, tendo a Anvisa ingressado como membro em 2017. Dados revelam que, entre outras dezenas de problemas, o Brasil não atinge a inovação em fármacos, ou seja, não conseguimos colocar no mercado o produto terminado, mesmo projetando-se a quinta posição mundial do mercado farmacêutico em 2020. Logo, é um setor da economia de extrema relevância. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver o desenho de um modelo para a organização e sistematização da pesquisa não-clínica para novos fármacos. O principal resultado encontrado foi descrever um modelo guia para preencher o *Common Technical Document* (CTD), que poderá ser utilizado como base para a construção futura de um sistema computacional, evidenciando o fluxo da etapa não clínica adicionado com os principais documentos estruturados para cada etapa e *links* específicos para as últimas versões de resoluções. Ademais, foi estruturado um modelo com guias e resumos tabelados de forma hierarquizada e no padrão aceitável pelo FDA, EMEA e ANVISA.

Palavras Chave: *International Conference on Harmonisation* (ICH); Sistemas para o CTD (*Common Technical Document*); eCTD; Modelo Computacional para Etapas Não Clínicas.

ABSTRACT

The development of drugs represents an investment of great complexity and risk, involving several factors in the different stages of the chain, such as: identification of the therapeutic target, drug safety, toxicological aspects, scaling up, viability clinical trials, the Registration and market distribution. All these parameters involve a rigorous regulatory aspect fundamentally parameterized by the ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Founded in 1990, it brings together regulatory authorities and associations of pharmaceutical industries of member countries and Anvisa became a member in 2017. In the present study we find that, among dozens of other problems, Brazil does not reach drug innovation that is, we cannot introduce the final product in the market, although Brasil may be the fifth worldwide of the pharmaceutical market in 2020. Therefore, it is a sector of the economy of extreme relevance. The present work aimed to develop the design of a model for the organization and systematization of non-clinical research for new drugs. The main result was to describe a guide template to fill in the Common Technical Document (CTD), which could be used as a basis for the future construction of a computational system, evidencing the flow of the non-clinical step added with the main documents structured for each step and specific links to the latest versions of resolutions. In addition, a model with guides and summaries were structured in a hierarchical way and in the standard acceptable by the FDA, EMEA and ANVISA.

Keywords : *International Conference on Harmonisation (ICH); Common Technical Document Systems (CTD Systems); eCTD; Computacional Model for Non-Clinical steps.*

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Cadeia de pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos	15
FIGURA 2 - Países membros no mundo da Organização PhUSE.	18
FIGURA 3 - CTD – Desenho da estrutura do Common Technical Document.	19
FIGURA 4 - Programa da Anvisa, marco de 2018	21
FIGURA 5 – Ilustração Extraída do Modelo – Última Versão Publicada de uma Etapa	29
FIGURA 6 - Cópia de um Documento Guia	30
FIGURA 7 - Cópia do Modelo ilustrando todas as opções de relatórios	31
FIGURA 8 - Exemplo de Resumo Tabelado de um Relatório Específico da Etapa	32
FIGURA 9 - Exemplo de Relatório Tabelado Preenchido	32
FIGURA 10 - Capa de um Documento Guia	33
FIGURA 11 - Migração de dados direta para o formato do eCTD	35
APENDICE	
FIGURA 12 - Etapas não clínicas – módulo 4 do CTD	43

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Contribuição Mundial de Patentes Concedidas em Percentagem entre 1996-2013.	25
--	----

LISTA DE QUADROS

TABELA 1 - Patentes Farmacêuticas Concedidas a Europa, EUA, China e Brasil entre 1996-2013	24
--	----

LISTA DE SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Brasil

C&T&I - Ciência & Tecnologia & Inovação

CDER - *Center for Drug Evaluation and Research* / Centro de Avaliação e Pesquisa de Drogas- FDA

CTD - *Common Technical Document*

DTC - Documento Técnico Comum

eCTD - *Electronic Common Technical Document* / Documento Técnico Comum Eletrônico

EMA - Agência Europeia de Medicamentos (EMA)

EMA - *The European Agency for the Evaluation of Medical Products*

FDA - *Food and Drug Administration* – USA

ICH - *International Council on Harmonisation* for Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use / Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos

LNBio - Laboratório Nacional de Biociências – CNPEM

MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities* / Dicionário Médico para Atividades regulamentares desenvolvido pelo ICH *Safety Guidelines* - Orientações de Segurança

MHLW / PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency - Agência Reguladora do Japão

NeeS - *Non-ectd Electronic Submissions* (Submissões para o eCTD não padronizadas)

WEB - *World Wide Web* / Rede de Alcance Mundial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	O Registro de Medicamentos e o Meio Ambiente Global	14
1.2	O Escopo no Ciclo Inovador	14
1.3	A Colaboração Deste Trabalho	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	As Principais Instituições Referentes ao Estudo	16
2.1.1	<i>O International Conference on Harmonisation (ICH)</i>	16
2.1.2	<i>O PHUse</i>	17
2.2	<i>O Common Technical Document (CTD)</i>	18
2.2.1	A Estrutura do CTD	19
2.2.2	A Transição para a Submissão Eletrônica	20
2.2.3	O Momento oportuno em relação a ANVISA	21
2.3	O Início do Projeto em FAR	21
2.3.1	O Estudo da SAP em Farmanguinhos	22
2.3.2	O Relacionamento com o FDA	22
2.4	O Quadro Econômico Atual	23
3	JUSTIFICATIVA	26
4	OBJETIVOS	27
4.1	Geral	27
4.2	Específicos	27
5	METODOLOGIA	28
5.1	O Estudo das etapas e o software escolhido	28
5.2	Construindo o Primeiro Nível	28
5.3	Construindo o Segundo Nível – Os Relatórios na Web	30
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
6.1	A importância do modelo	33
6.2	Em relação ao futuro	34
7	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - O Registro de Medicamentos e o Meio Ambiente Global

O Brasil ocupa uma posição de destaque no mercado farmacêutico mundial com grandes perspectivas de ascensão. Porém, as expectativas sobre inovação nesta área são desafiadoras.

Dos inúmeros obstáculos da Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), que são citados, este estudo abordou as etapas no Ciclo Inovador de Novos Fármacos na Fase Pré-clínica, cujos relatórios são exigidos posteriormente.

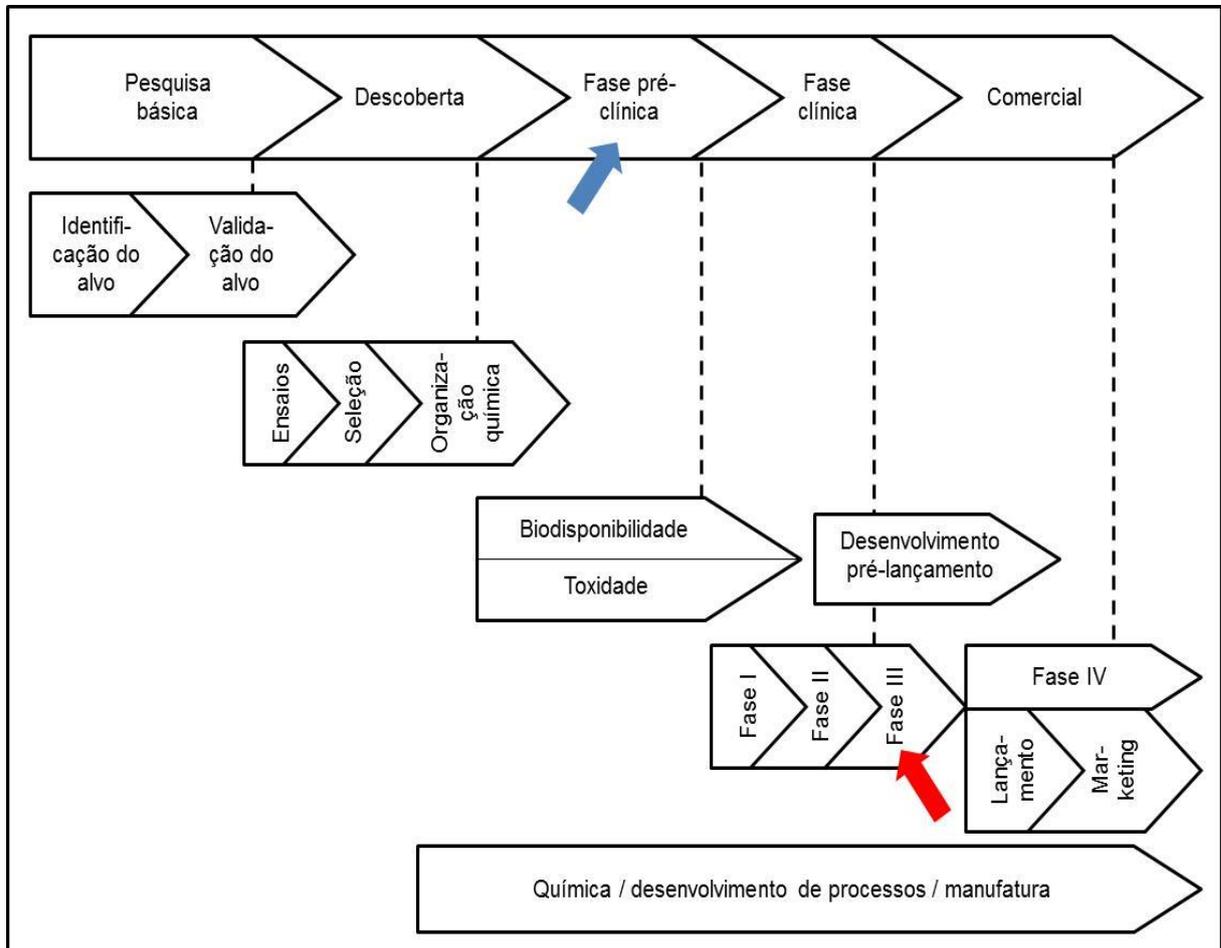
Existe uma grande dificuldade para que essas etapas sejam válidas ao se tentar o Registro do Medicamento de Uso Humano nas Agências Reguladoras mundiais e membros da Instituição mundial denominada *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

1.2 - O Escopo no Ciclo Inovador

O desenvolvimento de um novo fármaco é extenso e para evidenciar melhor o escopo neste trabalho vamos assinalar nossos objetivos no fluxo do artigo “Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D “. (VIEIRA, 2006, p. 70). Os citados autores discriminam as cinco grandes divisões da P & D no desenvolvimento de um novo fármaco e o denominam “Ciclo do Medicamento Inovador”. Sintetizando o fluxo, temos a procura da novas moléculas, ou uma molécula, com atividade terapêutica na Pesquisa Básica até a sua Descoberta. A seguir temos a Fase Não-Clinica que e formado pelo complexo período de testes in vitro para a avaliação das propriedades biológicas e ensaios in vivo para o estudo do metabolismo, a farmacocinética e a farmacodinâmica em animais. Seguindo o fluxo encontramos a Fase Clinica, aonde são submetidos em quatro fases os novos compostos a ensaios clínicos para avaliar a segurança e a sua eficácia em seres humanos. Posteriormente tenta-se o Registro do Medicamento e a sua Comercialização.

Evidencia-se na FIGURA 1 dois pontos. Em azul a Fase Pré Clínica, (hoje Não Clínica). Suas etapas foram o foco do presente estudo e em vermelho o lugar na cadeia onde se tenta o Registro do Medicamento de Uso Humano nas Agências Reguladoras com o preenchimento do *Common Technical Document*, (CTD).

Figura 1 - Cadeia de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos



Fonte: The Pharma R&D Values Chain. In: Global Alliance for TB Drug Development. The Boston Consulting Group, 2000.

1.3 – A Colaboração deste Trabalho

Para colaborar na solução dos problemas expostos, este estudo se propõe ao desenvolvimento de dois segmentos que chamaremos de níveis:

No primeiro nível:

Através de um modelo que poderá servir de base para um futuro sistema computacional, mostra-se em um fluxo no ciclo Não Clínico quais são os principais documentos estruturais destas etapas exigidos pelas Agências Reguladoras. Ressalta-se que eles são a base do que é exigido. Em cada etapa o modelo contém *links* específicos com as últimas versões das resoluções do ICH, FDA (Food and Drug Administration, USA) ou do EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medical Products*) relativo ao assunto específico deste segmento. Isto poupa um

tempo precioso. Bem criticado e atualizado através de novas versões, poderá se tornar em um guia ímpar para se conhecer o exato escopo da etapa.

No segundo nível:

Neste nível o presente modelo apresenta guias e resumos tabelados padrões para cada relatório das etapas não clínicas, relacionadas no primeiro nível, que orienta o responsável no preenchimento do módulo 4 (Relatórios não Clínicos) do citado CTD. Estes relatórios devem ser padronizados, em formato aceitável pelo FDA, EMEA e brevemente na ANVISA.

A sequência dos relatórios, exigida no módulo 4, será organizada de forma hierarquizada, conforme exigido no documento do FDA - UCM163175.

Convém observar que as orientações escritas para o CTD não pretendem indicar quais estudos são necessários. As orientações meramente indicam um formato apropriado para os dados que foram adquiridos

2 - REFERENCIAL TEÓRICO

Ao longo deste estudo encontram-se diversas Instituições, documentos específicos e um meio ambiente que fazem parte deste estudo. O conhecimento dos mesmos é essencial no contexto do tema.

2.1 – As Principais Instituições Referentes ao Estudo

2.1.1.O *International Conference on Harmonisation (ICH)*

O *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* citado, fundado em 1990, tem como missão alcançar uma maior harmonização mundial para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados da maneira mais eficiente em termos de recursos. Reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas dos países membros.

Segundo publicação do Portal da Anvisa, datada em 09/11/2016, a Anvisa foi aceita como novo membro desta Instituição. A decisão foi tomada em assembleia realizada em Osaka, no Japão, após recomendação positiva do comitê gestor, que

reconheceu que a Agência cumpre satisfatoriamente os requisitos estabelecidos para se tornar membro.

Até hoje, o ICH desenvolveu mais de 60 guias relacionadas à aspectos de qualidade, segurança, eficiência e assuntos multidisciplinares, entre eles o vocabulário do dicionário de terminologia médica *MedDRA* cuja função é melhorar a comunicação entre a indústria e os reguladores, facilitando a comunicação eletrônica. Estas Orientações de Segurança (*Safety Guidelines*) visando o aumento da segurança, eficácia dos fármacos e, sobretudo, um padrão internacional de organização e sistematização, tornaram principalmente os testes não-clínicos, que envolvem técnicas laboratoriais e de experimentação em animais, uma difícil jornada de ser vencida sem o auxílio da informática.

Dezenas e dezenas de normas ou *guidelines* foram publicados para orientar as empresas e institutos de pesquisa a realizarem as referidas submissões. Porém, achar o guia correto requer tempo e atenção. Esse complexo conjunto de normas é, e será laborioso dificultando o trabalho dos pesquisadores envolvidos no desenvolvimento de fármacos. Isso pode levar ao desperdício de tempo e recursos financeiros, atrasando ou inviabilizando muitos projetos.

2.1.2 O PHUse

Fundada em 2004, com uma adesão de mais de 8.000 membros, o PhUSE é uma instituição internacional sem fins lucrativos, que fornece à indústria criação e compartilhamento idéias, ferramentas e padrões em torno de dados clínicos e estatísticos e tecnologias de relatórios. É formada por empresas farmacêuticas de biotecnologia e produzem soluções de *software* para a indústria que são apresentadas em Congressos Internacionais dos países membros, entre outros objetivos. Trabalhando em estreita colaboração, o PhUSE tornou-se o voz da indústria para agências reguladoras, como o FDA, EMA e PMDA. Nossa Instituição não pertence ao PhUSE, até o presente momento.

Observem na FIGURA 2 a abrangência da organização no mundo.

Figura 2 - Países Membros no Mundo da Organização PhUSE

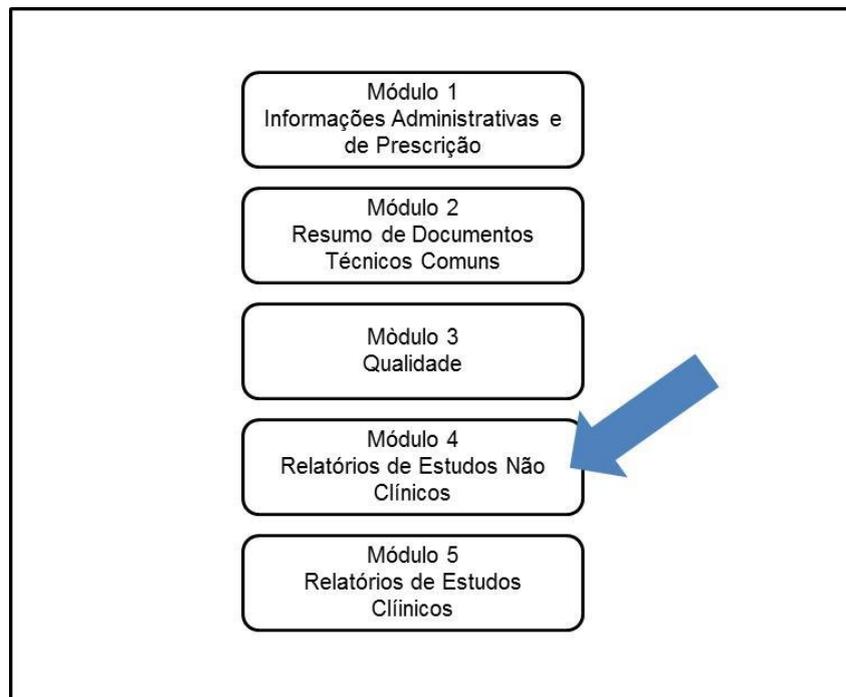


Fonte: Extraído do site oficial da instituição. Disponível online: <https://www.phuse.eu/> (2018)

2.2.- O Common Technical Document (CTD)

O formato que norteia o Registro do Medicamento de Uso Humano nas Agências Reguladoras membros do ICH, conhecido como *Common Technical Document (CTD)*, é dividido em cinco módulos, permitindo uma imagem geral do desenvolvimento do produto a ser apresentado enquanto disponibiliza todos os detalhes de suporte, com referência cruzada apropriada entre os módulos. No Brasil o CTD foi traduzido como Documento Técnico Comum (DTC)

Figura 3 - CTD - Desenho da estrutura do *Common Technical Document*



Fonte: Elaboração própria.

Na FIGURA 3 evidenciam-se as divisões do *Common Technical Document* (CTD). Atuaremos no Módulo 4 - Relatórios de Estudos Não Clínicos.

2.2.1 - A Estrutura do CTD

Devemos ampliar a nossa visão do CTD, pois um dos seus módulos é o nosso objetivo neste nível. O documento possui cinco módulos e aborda como a organização dos relatórios deve ser apresentada, após a conclusão dos trabalhos, nos países membros.

Convém observar que as orientações escritas para o CTD não pretendem indicar quais estudos são necessários. As orientações meramente indicam um formato apropriado para os dados que foram adquiridos. Os módulos são:

Módulo 1. Informações Administrativas e Informações de Prescrição: Este módulo deve conter documentos específicos para cada região;

Módulo 2. Resumos de documentos técnicos comuns: Deve iniciar com uma introdução geral ao produto farmacêutico, incluindo classe farmacológica, modo de ação e uso clínico proposto;

Módulo 3. Qualidade: Informações sobre Qualidade devem ser apresentadas no formato estruturado descrito no manual de orientação, M4Q;

Módulo 4. Relatórios de Estudos Não Clínicos: Os Relatórios de Estudos Não Clínicos devem ser apresentados na ordem descrita na orientação M4S.Vide 5.3.4;

Módulo 5. Relatórios de Estudos Clínicos: Os relatórios de estudos humanos e informações relacionadas devem ser apresentadas na ordem descrita na orientação M4E;

De acordo com o escopo deste estudo, vamos somente abordar o módulo 4, denominado Relatórios de Estudos Não Clínicos que se encontram no INDICE. As etapas são divididas em três grandes áreas:

Farmacodinâmica Farmacocinética Toxicologia

2.2.2. A Transição para a submissão eletrônica

Neste ponto convém ressaltar que mudando muito pouco a sua estrutura, o CTD descrito neste estudo hoje é conhecido como eCTD, evoluindo para ser submetido em um formato digital. Ao longo do estudo observou-se na literatura que o EMEA e o FDA recebiam e recusaram numerosos relatórios por insuficiência de dados. Para reduzir o número de recusas, orientar a criação dos relatórios e facilitar o trabalho de revisão regulatória, os membros citados através de uma lenta evolução, passaram a não mais aceitar dossiês em papel e somente receber os pedidos em formato eletrônico. Convém ressaltar que as Agências membros e fundadoras do ICH, a saber a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou esta transição em 2002 e somente a implementou em 2010. O *Food and Drug Administration* (FDA), USA, a obrigatoriedade teve início em 2017. A migração dos CTDs em papel tem sido o tema de várias revisões recentes e um número de artigos detalhados sobre aspectos do tópico pelos membros do ICH tem sido publicado. Vide Referências Bibliográficas.

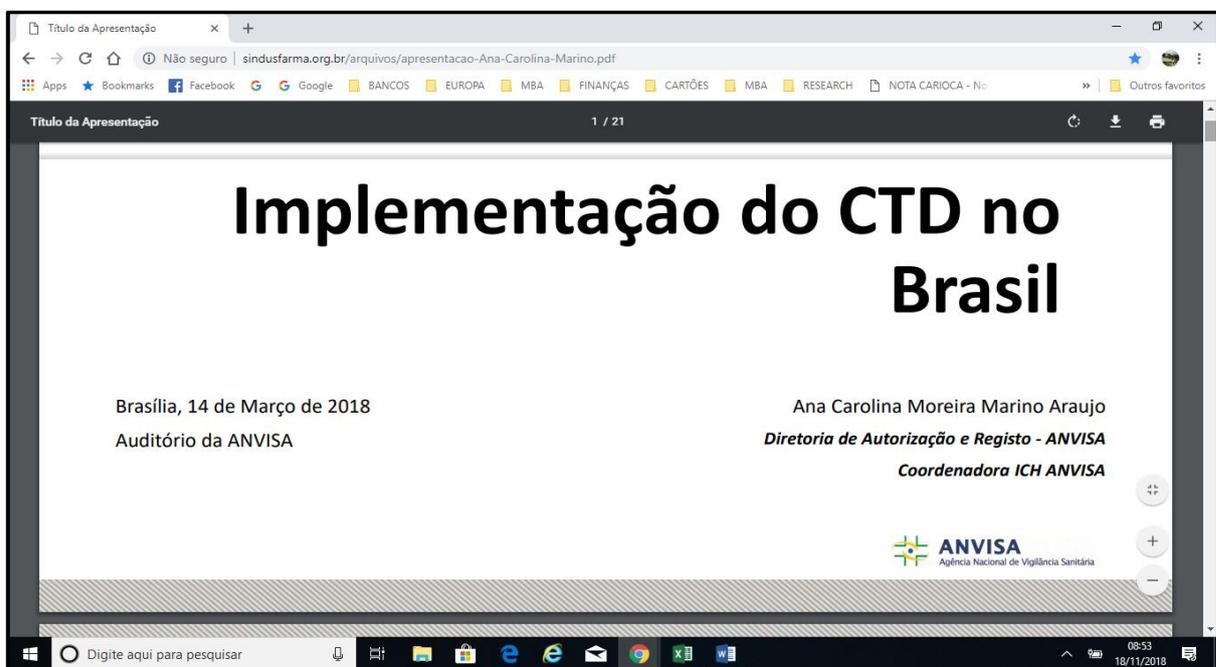
2.2.3 O Momento Oportuno – CTD em relação a ANVISA

Como mencionado, na reunião de Osaka, em novembro de 2016, a ANVISA foi aceita como Membro Regulador do ICH. Em março de 2018 iniciou um Plano de Implementação para que os CTD submetidos também tenham a sua submissão em versão eletrônica. Os nomes de estrutura, pasta e arquivo correspondem aos do CTD.

O formato de envio, no entanto, contém componentes técnicos adicionais que permitem que o ciclo de vida de arquivos individuais no aplicativo e o próprio ciclo de vida do produto sejam gerenciados. Convém salientar que até este ano, 2018, as apresentações eletrônicas de dossiês de medicamentos para uso humano na UE eram aceitáveis em dois formatos: NeeS (*Non-ectd electronic Submissions*) e eCTD (*electronic Common Technical Document*). Atualmente o NeeS não são mais aceitos. Como já foi dito, esta transição nos países europeus teve início em 2002 e somente terminou este ano, 2018. Acredita-se que no início do período de implementação da ANVISA, que poderá durar anos (programado para 2021), a agência nacional aceitara NeeS.

A referida Agência publicou um documento intitulado “Implementação do CTD no Brasil” Brasília, 14 de março de 2018 Auditório da ANVISA Ana Carolina Moreira Marino Araújo Diretoria de Autorização e Registro - ANVISA Coordenadora ICH ANVISA; Na FIGURA 4 mostra-se o projeto do referido Plano citado.

Figura 4 - Programa da ANVISA, março de 2018



Fonte: Implementação do CTD no Brasil. Disponível online: <http://sindusfarma.org.br/arquivos/apresentacao-Ana-Carolina-Marino.pdf>

2.3 – O Início do Projeto em FAR

Vários espectros podem ser citados depois do nascimento da ideia de criar-se um sistema guia para auxiliar no Ciclo de Desenvolvimento com Relatórios Padrões que fossem aprovados pelas Agências Reguladoras. Serão citados os principais fatos que formaram os alicerces deste estudo em FAR:

2.3.1 – O Estudo da SAP em FAR

Após a conclusão acima citada, que um sistema poderia auxiliar e disciplinar o Ciclo Inovador do Desenvolvimento de Fármacos, iniciou-se o processo do presente estudo com a realização de um projeto idealizado na VDEPI em Farmanguinhos. Após entendimentos e aproveitando-se o momento da implantação do Sistema SAP, recém adquirido na referida fábrica, conseguiu-se com a Diretoria desta empresa alemã que uma equipe de analistas participasse do estudo. Após negociações, foi planejada e realizada pela referida empresa uma reunião, utilizando-se o processo de *Design Thinking* com membros da VDEPI, em maio de 2016, tendo como objetivo conhecer a sistematização da pesquisa não-clínica para novos fármacos. O processo resultou em um estudo denominado Mapeamento das Funcionalidades de Farmanguinhos (junho, 2016). Não foi um levantamento minucioso, porém a SAP demonstrou, e foi observado, que seria possível criar-se um sistema computacional.

2.3.2 – O Relacionamento com o FDA

Teve-se conhecimento que existem instituições mundiais, como o PHUse, citado anteriormente, que tem como um dos seus objetivos a finalidade de auxiliar, através de sistemas computacionais, os pesquisadores ou empresas para efetuar o citado Registro do Medicamento de Uso Humano nas Agências Reguladoras. O conhecimento de um Congresso em Barcelona em outubro de 2016, pela equipe de FAR, denominado *Fast Track to Approval*, patrocinado pela PHUse, com dezenas de apresentações voltadas para este fim foi um achado ímpar. Não podendo participar resolvemos estudar as conferências do Congresso em Barcelona. Após seleção das palestras, iniciamos, através da VDEPI em Farmanguinhos, Fiocruz, um relacionamento com um órgão específico do *Food Drug Administration, USA*,

denominado CDER - *Center for Drug Evaluation and Research*, encarregado dos sistemas de entrada de dados para o Registro de Medicamentos da referida Agência. Esta interação culminou em uma reunião de teleconferência com a Diretora Dra. Crystal Allard do OCS (*Office of Computational Science*) do FDA. Tivemos conhecimento de inúmeros softwares que auxiliam os pesquisadores e as empresas americanas como o *Quick Start, Janus Data Warehouse, Pinnacle 21 Validator*, entre outros. Chega-se à conclusão que o objetivo é amplamente utilizado nos países membros do ICH. O relacionamento realizado com o FDA, mostrou como resultado que existem inúmeros sistemas para ajudar o pesquisador ou a empresa no objetivo de colocar novos medicamentos no mercado. Convém salientar que os sistemas citados, na maioria, são exclusivos de uso do FDA

2.4 – O Quadro Econômico Atual

Não foi possível deixar de citar o meio ambiente econômico como um item de Referência. Foram escolhidos três artigos da bibliografia consultada que abrangem a Cadeia de Desenvolvimento que mostram os problemas que atingem a Fase escolhida.

O primeiro foi publicado por Calixto & Siqueira (2008), logo há dez anos atrás, porém, ainda atual. Foi escrito no artigo Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. Os autores descrevem as dificuldades do desenvolvimento de P&D no setor farmacêutico brasileiro. Os principais problemas que se transformam em gargalos citados neste estudo são:

- i. Elevados custos financeiros (juros) e pouca oferta de capital de risco
- ii. Longo tempo de maturação dos projetos de P&D
- iii. Falta de divisões formais de P&D no setor industrial
- iv. Redução do número de empresas nacionais por incorporação às multinacionais / transnacionais
- v. Pouca experiência na área de inovação tecnológica
- vi. Ausência de pesquisadores nas empresas
- vii. Ausência (até recentemente) de um programa nacional com a participação do governo e suas agências

O segundo artigo, Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os Países Farmaemergentes, Akkari, & Munhoz & Tamioka & Santos & Santos, 2016, deixa evidente que não se está realizando o desenvolvimento de fármacos até o final da cadeia. Esclarecemos que a idéia central dos autores não é a aprovação da Anvisa ou do FDA de um novo fármaco e sim a importância da proteção patentária no segmento farmacêutico. É válido mencionar esta etapa neste trabalho, pois ela antecede a aprovação dos órgãos reguladores. Os autores se basearam em dados dos bancos patentários internacionais Wipo e Derwent entre 2013-2016. Segundo os autores, no período 1996-2013 foram concebidas 556.122 patentes no mundo, de acordo com a classificação *Pharmaceuticals* da WIPO. Somando-se as patentes concebidas para a Europa e dos EUA, atingiremos 52,05% do total. A diferença para o resto do mundo fica evidente. Nota-se também que a China com 7% ultrapassou o Japão com 6,3%. O Brasil, encontra-se com pouca contribuição no âmbito mundial, com menos de 1% e coloca nosso país, segundo o artigo, na 37ª posição. O estudo mostra, entretanto, que nos próximos dezoito anos este quadro pode mudar se for mantida uma tendência de crescimento acentuado no número de proteções concedidas no Brasil e na China. Certamente poderá haver um aumento da competitividade no segmento farmacêutico. Observem a tabela:

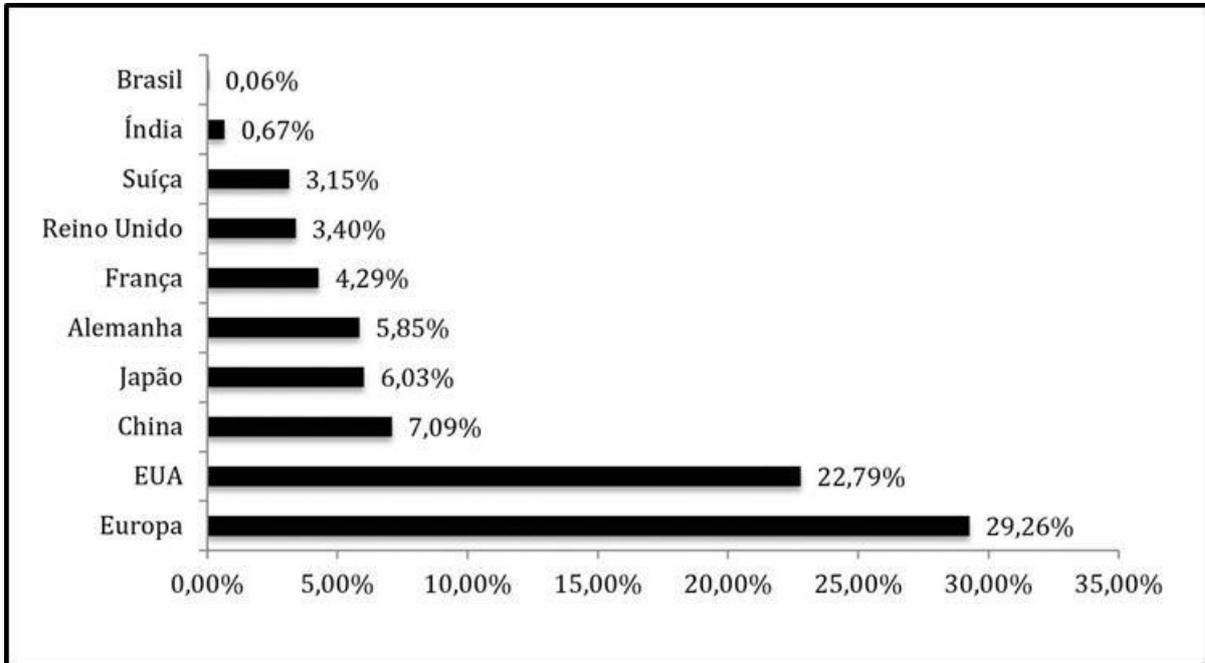
Tabela 1 - Patentes Farmacêuticas Concedidas à Europa, aos EUA, à China e ao Brasil (1996-2013).¹

Ano	Europa	EUA	China	Brasil	Ano	Europa	EUA	China	Brasil
1996	5.781	4.099	41	3	2005	9.177	6.477	2.165	9
1997	6.347	4.771	54	18	2006	11.109	9.214	3.304	32
1998	5.769	5.170	90	4	2007	10.061	6.599	3.432	12
1999	5.913	5.885	179	6	2008	10.500	6.653	3.287	19
2000	5.697	5.631	1.218	7	2009	10.670	6.630	3.869	19
2001	6.660	6.488	1.227	7	2010	11.063	7.675	3.089	26
2002	8.285	7.078	729	19	2011	11.294	8.400	4.751	26
2003	9.871	7.943	1.098	9	2012	12.353	9.826	4.674	28
2004	10.111	7.770	1.911	27	2013	12.060	10.438	4.342	50
					Total	162.721	126.747	39.460	321

Nota 1: Critérios utilizados: Indicator: 5- Patent grants by technology; Type: Total count by applicant's origin; Technology: 16 – Pharmaceuticals.
Fonte: Elaboração própria a partir de WIPO (2015).

Os números da Tabela 1 mostram um quadro surpreendente. Porém, o mesmo resultado fica mais claro em um gráfico, apresentado no Gráfico 1, utilizando-se percentuais.

Gráfico 1 - Contribuição Mundial de Patentes Concedidas em Percentagem.
Período 1996-2013



Fonte: Elaboração própria dos autores a partir de WIPO 2015

No terceiro artigo, a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), Guia 2017 de 29/05/2018, mostra claramente que a Indústria Farmacêutica está inserida e presente no desenvolvimento da economia brasileira. Salientando o tema, em 2011 o Brasil ocupava a décima posição mundial do mercado farmacêutico. Em 2016 passou para a sexta colocação e a projeção em 2021 indica que poderemos ser a quinta. Segundo Passos (2016), em 2020 este segmento terá um faturamento de 47,9 bilhões de dólares.

Resumindo-se os artigos selecionados podemos encontrar algumas considerações, evidenciando os temas dos artigos:

- i. No primeiro artigo os elevados custos financeiros, e o longo tempo de maturação são pontos destacados entre outros. Somando-se a falta de diretrizes governamentais e institucionais para a sistematização do fluxo das etapas de desenvolvimento de fármacos e as poucas instituições nacionais capacitadas para realizar o ciclo completo, principalmente da fase citada, temos como resultado nossa fraca presença no âmbito mundial.

- ii. O segundo artigo demonstra claramente que o Brasil apresenta poucos produtos para patentear, pois não chegamos ao final do Ciclo Inovador. Atuando-se para alcançar o objetivo do desenvolvimento farmacêutico pode-se melhorar este quadro.
- iii. O terceiro comenta que a Indústria Farmacêutica é um segmento de extrema relevância para a nossa economia e observa que o Brasil ocupa uma posição de destaque no mercado mundial com grandes perspectivas de ascensão. Hoje, entretanto, um dos maiores problemas do setor refere-se à inovação, ou seja, não conseguimos colocar no mercado o produto terminado.

3 - JUSTIFICATIVA

Reunindo as justificativas apresentadas no Referencial Teórico, como as econômicas, um meio ambiente mundial voltado para este problema e a necessidade proveniente da ANVISA após a entrada como membro do ICH, a sistematização de fluxo de tarefas no ciclo inovador, sobretudo na fase não-clínica, tem relevância econômica e no momento certo em relação a implementação da nossa Agência reguladora.

Seguindo-se um Guia confiável para o segmento não clínico, apresentando as exigências e os resultados em relatórios em uma estrutura hierarquizada, padrão ICH, poderia-se ter mais sucesso neste segmento do extenso processo.

E isto porque qualquer estudo atual se depara com um Meio Ambiente Regulatório de alta exigência obrigando o pesquisador a seguir uma padronização dos relatórios dos testes pré-clínicos, tornando a sequência das etapas um importante desafio. Mesmo para testes realizados sem a certificação das Boas Práticas Laboratoriais, BPL, é necessário que haja rastreabilidade, com identificação de autor, local e data de realização do teste, descrição completa dos métodos utilizados, citação da(s) norma(s) ou referências nas quais o estudo está baseado e dados brutos completos com todos os parâmetros avaliados acompanhados dos respectivos testes estatísticos e justificativa de sua escolha. As autoridades regulatórias podem aceitar

estudos não BPL em diversos casos, mas nunca poderão aceitar relatórios incompletos nos quais falte algum dos itens acima.

Podem-se adicionar pontos para justificar a criação do citado modelo, base para um futuro sistema.

- i) no incentivo, produtividade e avaliação continuada de desempenho, com otimização do tempo, recursos, e diminuição de retrabalho;
- ii) na execução e na entrega/apresentação de projetos de pesquisa pré-clínica para novos fármacos, para agências nacionais e internacionais, com qualidade e excelência;
- iii) acelerando-se a implantação do CTD iniciada pela ANVISA. O Brasil ingressou para o ICH vinte e seis anos após a sua fundação. O uso de modelos computacionais é sem dúvida uma alternativa para queimar etapas.

4 - OBJETIVOS

4.1 - Geral

Desenhar um modelo computacional para a organização e sistematização da pesquisa não-clínica para novos fármacos em dois níveis de atuação, que servirá de base para um futuro sistema computacional.

4.2 - Específicos

- I. Identificar sistemas que suportem uma base de dados em uma estrutura hierarquizada, contendo um modelo de processo sistemático e multidisciplinar dos estágios essenciais da pesquisa pré-clínica para novos fármacos, e que permita busca, acompanhamento e revisão do progresso de cada projeto.
- II. Migrar os resultados ou relatórios, que devem estar em arquivos do sistema compatíveis com as bases de dados dos membros do ICH, permitindo um *upload* do arquivo.
- III. Pesquisar e enriquecer o modelo com artigos, processos, metodologias, atividades essenciais e exigências da pesquisa pré-clínica – em padrões nacionais e

internacionais, de excelência e de qualidade - para futura consolidação da visão panorâmica deste complexo processo;

- IV. Pesquisar padrões de linguagem legível e adequada, nacional e internacionalmente, de qualidade e de excelência, para futura consolidação de modelos de apresentação de cada informação incluindo testes, ensaios, resultados, dossiês, relatórios, entre outros, em sintonia com as necessidades da ANVISA.

5 - METODOLOGIA

5.1 O Estudo das etapas e o software escolhido

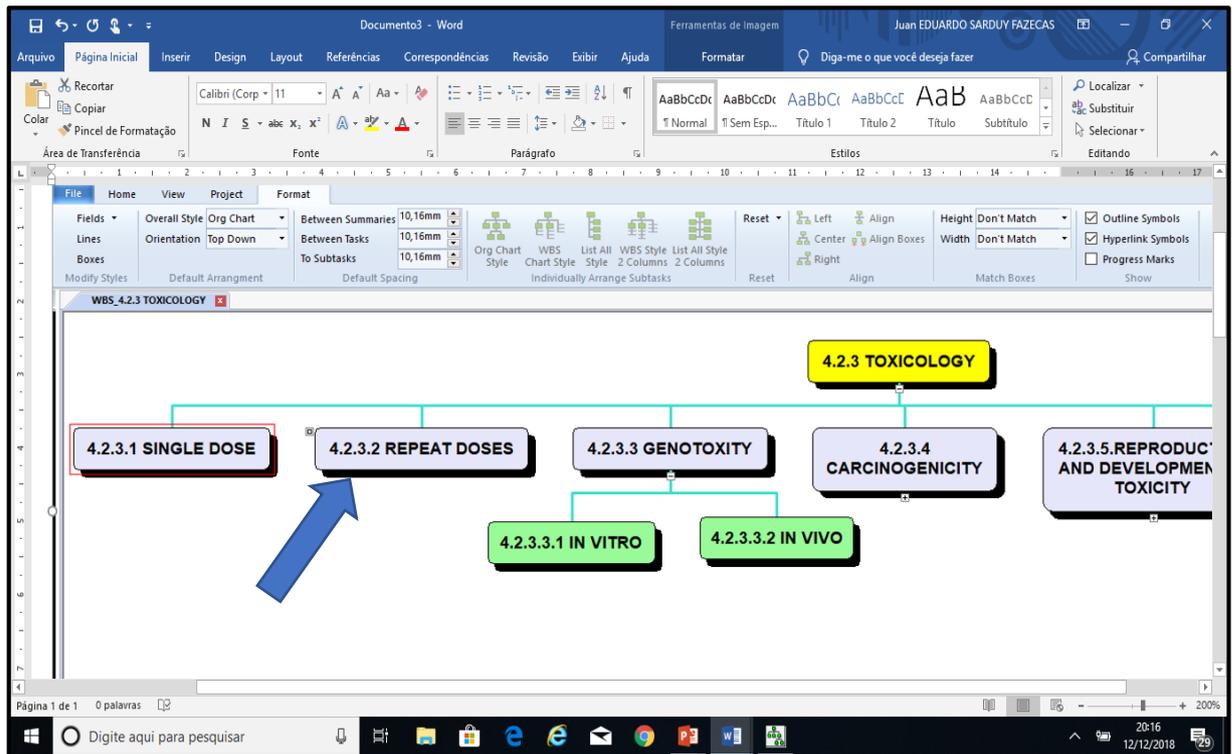
Dando prosseguimento foi identificada a organização, por etapa, da sequência de testes laboratoriais contidos nos manuais de referência das agências reguladoras ICH, FDA - *Food Drug Administration*- EUA e ANVISA, da pesquisa não-clínica para novos fármacos e em paralelo foi realizada uma extensa busca de sistemas que pudessem mostrar em um modelo os objetivos do estudo. Foi escolhido o *WBS Schedule Pro*. Como complemento foram realizadas inúmeras entrevistas com pesquisadores da Fiocruz para entender o meio ambiente envolvendo o desenvolvimento de um fármaco.

5.2 - Construindo o Primeiro Nível - As Informações das Etapas Na Web

Primeiro nível - No Ciclo Inovador o modelo apresenta, etapa por etapa, na Função da Pesquisa Não Clínica o fluxo da sequência dos testes laboratoriais. Após uma minuciosa busca, as exigências padronizadas das etapas em questão, foram encontradas na *WEB* e seus endereços eletrônicos específicos coletados. Foi realizada uma intensa seleção de versões e depois deste filtro o endereço da última foi copiado e inserido no modelo. Em cada etapa o pesquisador encontrará um endereço da *WEB* com a última versão de um guia do ICH, do FDA ou EMEA correspondente ao assunto.

Na FIGURA 5 copiada do nosso modelo ao clicar no ponto da seta, neste exemplo, a etapa de Doses Repetidas, teremos a informação desejada, mostrada na FIGURA 6

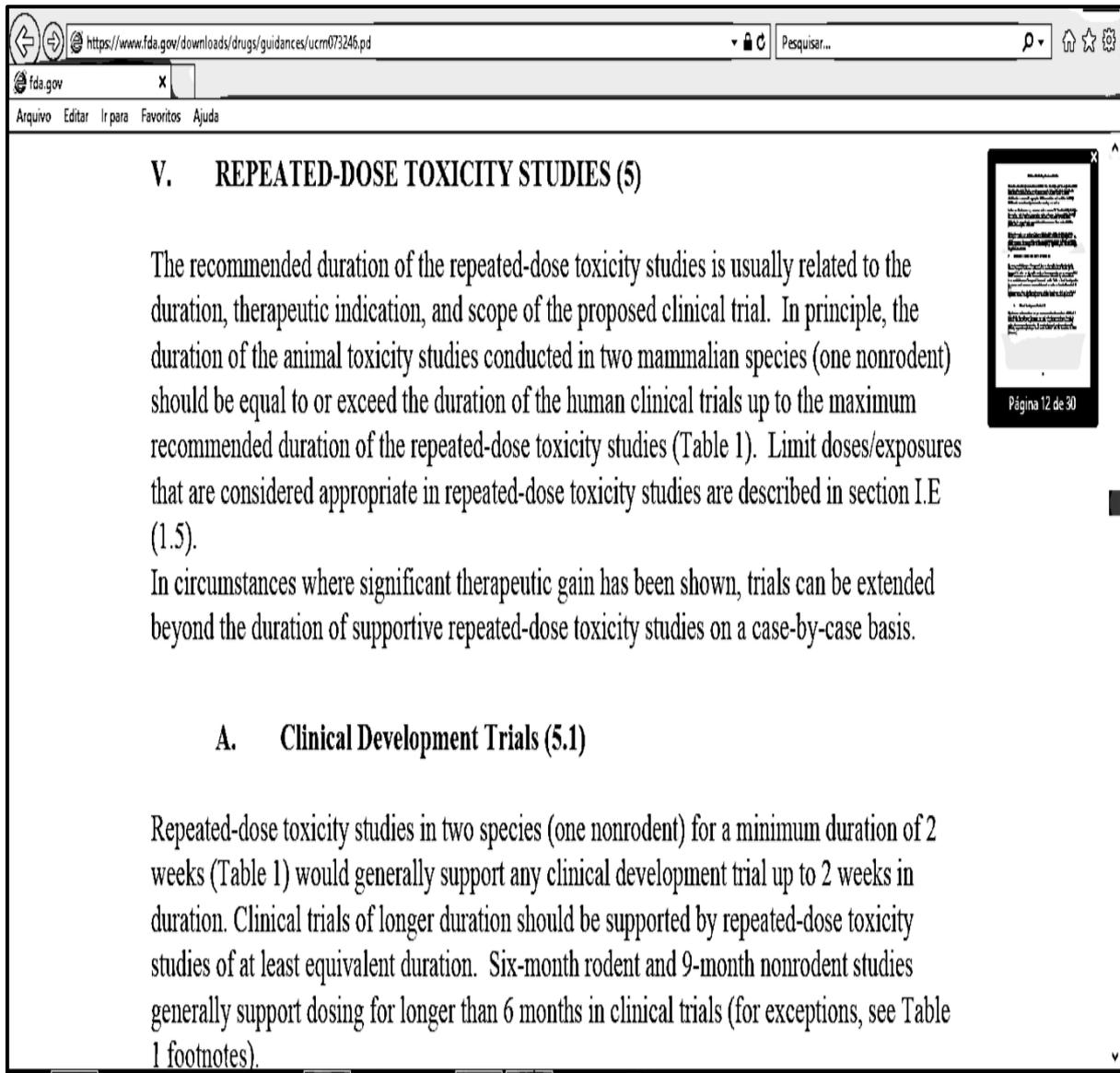
Figura 5 - Ilustração Extraída do Modelo - Última Versão Publicada de uma Etapa



Nota 1: Cópia do Modelo mostrando aonde devemos clicar na etapa para encontrar a última versão publicada da matéria.
 Fonte: Ilustração extraída diretamente do modelo do CTD

Como dito anteriormente, ao clicar o sistema mostrara a última versão do assunto da agência escolhida como referência. O resultado é mostrado na FIGURA 6

Figura 6 – Exemplo de Documento Guia¹



Nota 1: Cópia de um documento guia trazido ao clicar a necessidade na etapa.

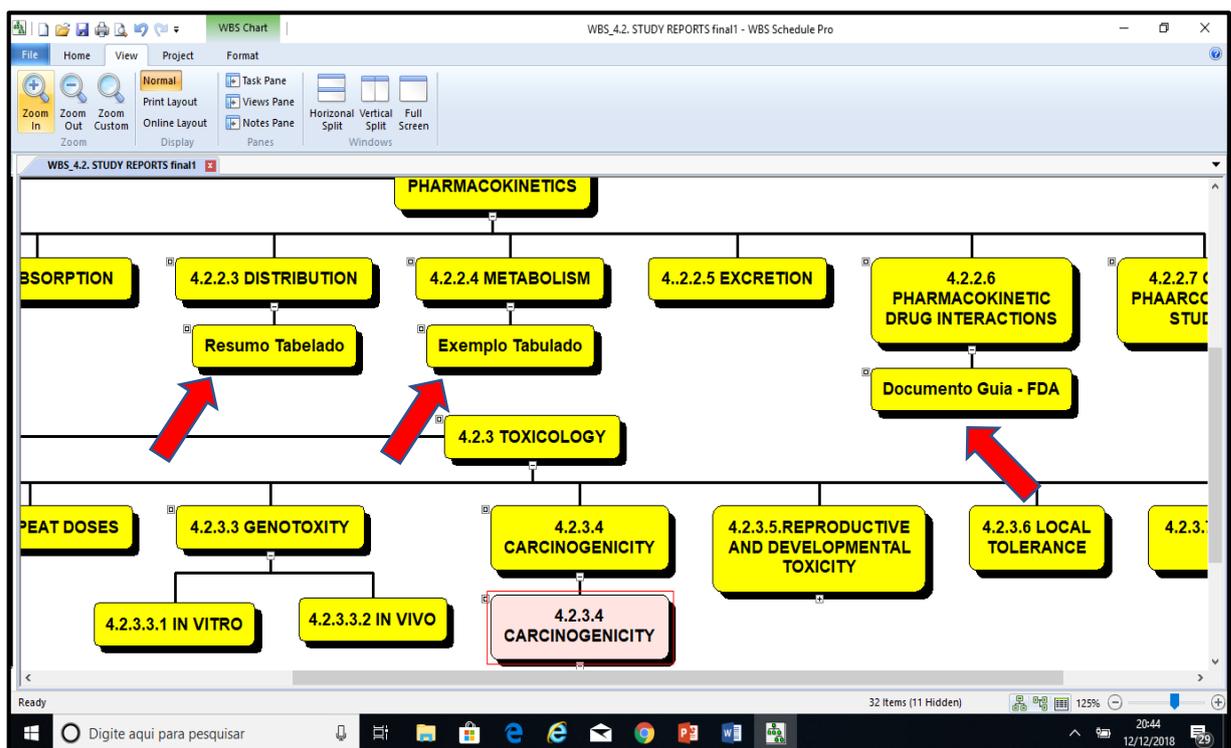
Fonte: Disponível online: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3B/Step4/S3B_Guideline.pdf

5.3 - Construindo o Segundo Nível - Os Relatórios Na Web

Neste estágio são conhecidos quais relatórios são exigidos e que estrutura deve ser seguida. O padrão de apresentação segundo o documento *The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy*, do FDA, registrado como UCM 163175 se encontra no Apêndice. A mesma metodologia de busca das exigências, adotada na seleção dos estudos das etapas no primeiro nível foi seguida nesta construção. Navegando na etapa selecionada, o sistema identifica para a organização/pesquisador o Relatório Padrão. Serão apresentados Modelos (*templates*), Guias e Resumos Tabelados específicos na sequência dos testes

laboratoriais, por etapa, contidos nos manuais de referência das agências reguladoras. O modelo que deverá ser preenchido ao término dos estudos, deverá englobar todas as exigências pedidas pelas autoridades regulatórias nacionais e internacionais específicas daquela etapa. Outros endereços pertinentes ao assunto poderão ser descritos, ou seja, é uma fonte de dados daquela etapa específica. Cabe ressaltar que o modelo ou sistema são dinâmicos. Novas versões são frequentes e exigem uma atualização de endereços. A FIGURA 7 mostra nas etapas do ciclo, que tipo de auxílio o modelo oferece. Posteriormente, são apresentadas três opções, também mostradas em FIGURAS, como exemplos de auxílio no preenchimento de um relatório. São exibidas *prints* de um Resumo Tabelado (FIGURA 8), um Exemplo Tabulado Preenchido (FIGURA 9) e um Documento Guia Específico (FIGURA 10) para a apresentação de relatórios padrões.

Figura 7 – Cópia do Modelo Ilustrando Todas as Opções de Relatórios



Fonte: Ilustração extraída diretamente do modelo.

Figura 8 - Exemplo de Resumo Tabelado de um Relatório Específico

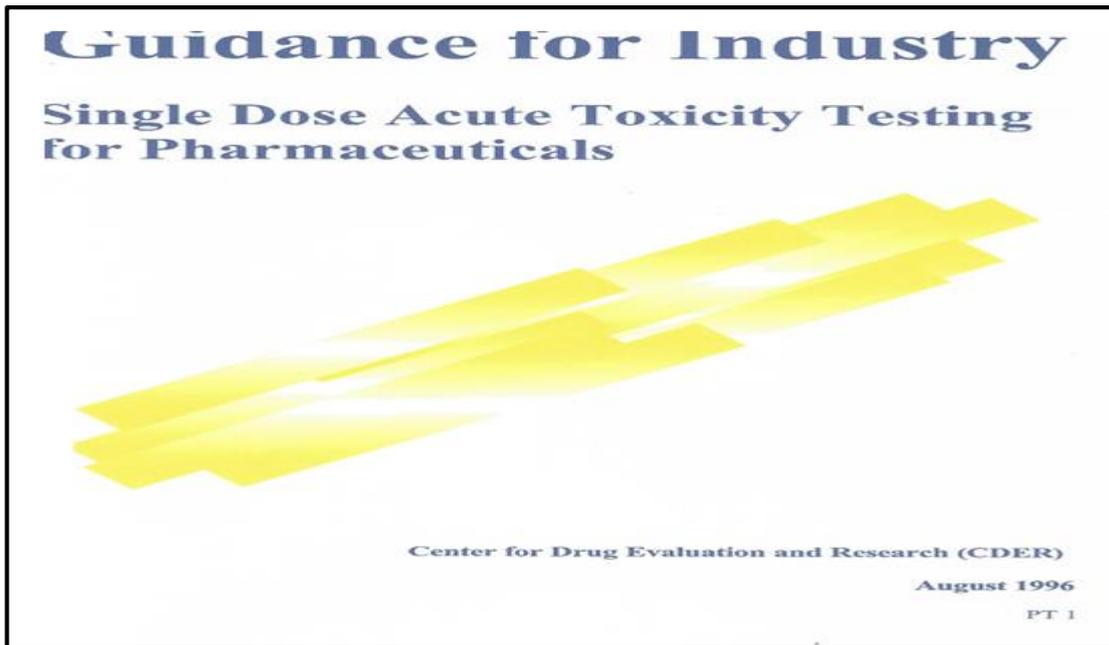
2.6.5.5 Farmacocinética: Distribuição de Órgãos	Artigo de teste: Localização no CTD: vl. Seção Estudo N ^o .
Espécies: Sexo (M/F) / Número de animais: Condição de alimentação: Veículo / Formulação: Método de Administração: Dose (mg / kg): Radionuclídeo: Atividade específica: Analito / Ensaio (unidade): Tempo de amostragem:	
	$\frac{C_t}{\text{conc. } T / P_{-1}}$ $\frac{\text{Último ponto no tempo}}{\text{conc. } T / P_{-1} \quad \text{Tempo} \quad \text{CUA} \quad t_{1/2} ?}$
Informação adicional: _____ _____ _____	
	1) [Tecido] / [Plasma]

Fonte: Relatório específico retirado do modelo.

Figura 9 - Exemplo de Relatório Tabelado Preenchido

EXEMPLO				Artigo de teste: Sódio de Curitol					
2.6.5.9 Farmacocinética: Metabolismo <i>In Vivo</i>									
Sexo (M / F) / Número de animais: Ratos: 4M				Cães: 3F		Humanos: 8 Milhões			
Condição de alimentação: Fed									
Veículo / Formulação:		Ratos: solução/ água		Cães: Cápsulas		Humanos: comprimidos de 75 mg			
Método de Administração:		Ratos: Gavage *		Cães: Oral Capsule*		Humanos: Oral Tablet			
Dose (mg / kg):		Ratos: 5 mg / kg		Cães: 5 mg / Kg		Humanos: 75 mg			
Espécie	Amostra	Tempo de Amostra ou Período	% de Dose na Amostra	% de Composto na Amostra			Localização no CTD		
				Pai	M1	M2	Estudo N ^o	Vol.	Seção
Ratos	Plasma	0,5h	-	87,2	6,1	3,4	95076	26	
	Urina	0 a 24h	2,1	0,6	nd	0,2			
	Bile	0 a 4h	28	15,5	7,2	5,1			
	Fezes	-	-	-	-	-			
Cães	Plasma	0,5h	-	92,8	nd	7,2	95082	26	
	Urina	0 a 24h	6,6	6,4	nd	nd			
	Bile	0 a 4h	32	28,5	2,8	nd			
	Fezes	-	-	-	-	-			
Humanos	Plasma	1 h	-	87,5	vestígio	12,5	CD-102	42	
	Urina	0 a 24h	5,5	2,4	2,9	nd			
	Bile	-	-	-	-	-			
	Fezes	-	-	-	-	-			
Informação adicional:									
* - Administration intradrenal para coleta de bile.									
nd - Nenhum detectado									

Fonte: Relatório específico retirado do modelo.

Figura 10 - Capa de um Documento Guia

Fonte: Disponível online: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf

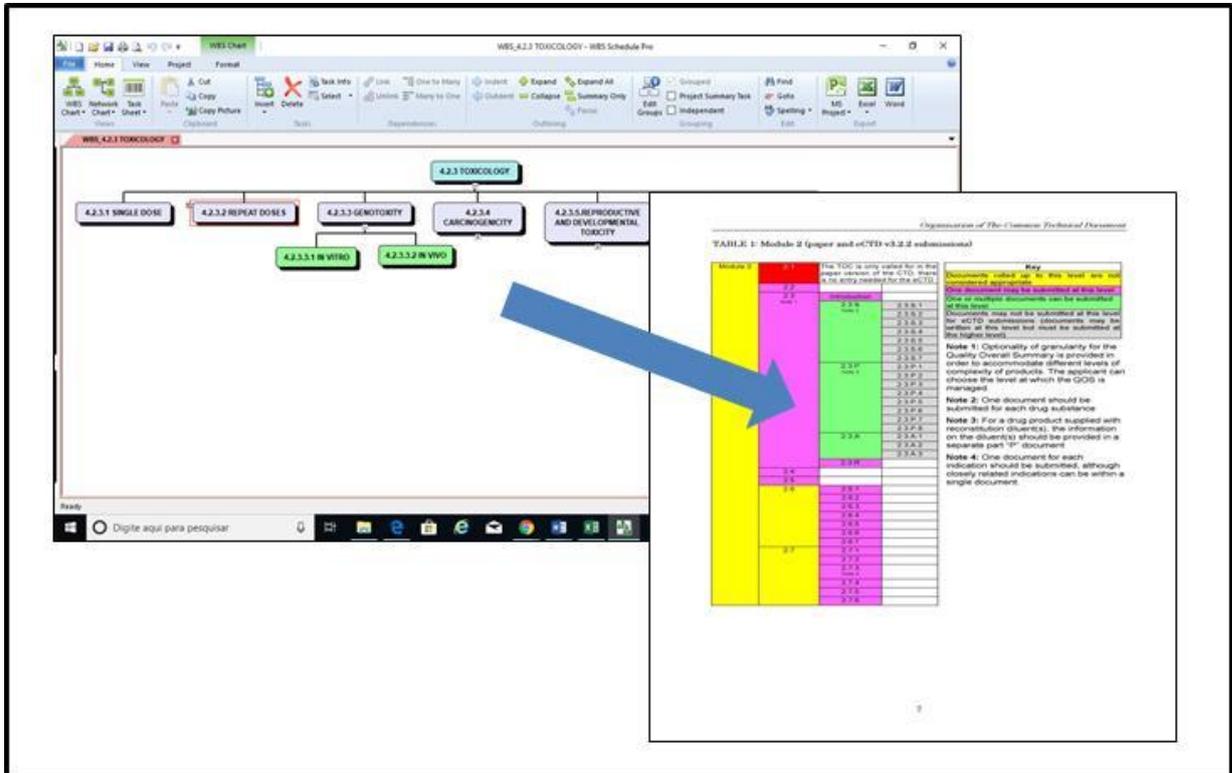
6 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 - A importância do modelo

O Modelo irá aumentar a produtividade e melhorar a avaliação continuada de desempenho dos projetos, com otimização do tempo, recursos, e diminuição de retrabalho. Certamente aumentará o compromisso de excelência, de qualidade e de inovação com um padrão internacional na execução e na entrega/apresentação de projetos de pesquisa não-clínica para novos fármacos, para agências nacionais e internacionais.

O escopo do projeto inclui uma migração de dados digital dos relatórios para uma Agência Reguladora, diminuindo-se a possibilidade de erros. Na FIGURA 11 ilustra-se como os resultados ou relatórios, que foram arquivados previamente em uma forma hierarquizada no sistema em questão, em arquivos compatíveis com as bases de dados dos membros do ICH, irão permitir um upload do arquivo "*backbone*" em XML para o sistema receptor, neste exemplo do FDA, sem erros ou restrições. Convém salientar que a migração de dados e aplicações é complexa e cara para a maioria das instituições.

Figura 11 - Migração de Dados Direta Para o Formato do eCTD



Fonte: Print do desenho do modelo computacional, Arquivos dos resultados dos relatórios para um endereço específico. Disponível online: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4__Granularity Document.pdf

Foi demonstrado também, no item 2.3.3 deste estudo, que este modelo poderá servir, de uma forma complementar, para os planos que a Anvisa iniciou em março deste ano a respeito da implementação dos eCTD. Para um alinhamento será essencial realizar uma visita a esta Instituição para se conhecer o estado da arte.

Finalmente, convém salientar que este modelo poderá ser adaptado para a Pesquisa Básica dos Produtos Sintéticos ou as etapas da Pesquisa Exploratória ou da Tecnologia da Prospecção (Descoberta) nos Fitoterápicos que são extensas e também complexas

6.2 - Em Relação ao Futuro Modelo

Deve ser acompanhado o desenrolar do acordo de cooperação entre a Fiocruz e o FDA para uma maior aproximação, como também deve-se recomendar que uma das Unidades da Fiocruz seja membro da Intituição Internacional *PHUse*;

A Plataforma Watson da IBM, tecnologia de última geração voltada para o Big Data, deve ser introduzida no projeto. Esta plataforma se vale da linguagem humana e da inteligência artificial para analisar quantidades gigantescas de dados e trazer respostas. Como estão evoluindo os testes na etapa x nas instituições mundiais, por exemplo.

No nível I como complemento, pode-se ter guias, manuais, modelos nacionais e internacionais e/ou na rotina e experiência de pesquisadores, informações gerenciais técnicas e científicas complementares ao processo da pesquisa não-clínica de novos fármacos.

Complementando o desenho do modelo, pode-se ser criado o nível III denominado Administrativo. Neste segmento pode-se ter um somatório do tempo dedicado para aquela atividade, seu custo atual e outros indicadores relevantes. Será possível, em um lance, ter a primeira ideia da evolução do projeto e um tempo projetado para o seu término. Além de informar os percentuais terminados com êxito em cada etapa, será projetado um quadro de Status que deverá ser preenchido por diferentes avaliadores selecionados pelo Comitê Gestor da VDEPI, por exemplo. O objetivo específico será criar um banco de dados dinâmico de notas que avaliem, por exemplo, variáveis como o custo atual, projeções financeiras futuras, a relevância da pesquisa, a qualidade, tempo atual e previsto para o desenvolvimento etc.

Outros exemplos de variáveis podem ser encontrados no PMBOK (*Project Management Institute*, 2013) que divide o gerenciamento de projetos em dez áreas de conhecimento que são inter-relacionadas. Com estas notas poder-se-ia criar como resultado uma média ponderada para aumentar a eficácia na gestão do portfólio. Com isto teremos uma contínua reavaliação do progresso. As variáveis que poderão ser armazenadas para futuras pontuações serão selecionadas e oriundas do Escritório de Projetos das Instituições. Com o tempo, a Direção poderá ter um valioso quadro estatístico histórico sobre a evolução das etapas em termos de sucesso ou problemas. Conseqüentemente as decisões estratégicas e operacionais futuras serão mais eficazes. Resumindo, uma gestão eficiente do portfólio.

Finalmente, podemos projetar que todos os módulos no futuro sistema serão passíveis de correções e poderão ser modificados livremente, porém serão guardadas todas as alterações realizadas e o responsável pela mesma.

Neste futuro desenvolvimento cabe salientar que somente pessoas autorizadas pelo Comitê Gestor da VDEPI poderão ter acesso ao Sistema

Computacional. A segurança será uma constante observada em todos os módulos do futuro Sistema.

O próximo passo será detalhar o modelo em uma tese de Doutorado e tentar conseguir um patrocinador para o projeto do **Sistema para a organização e sistematização da pesquisa não-clínica para novos fármacos**

7 - CONCLUSÃO

Diante do presente quadro:

Tentamos demonstrar que existe a necessidade de um planejamento da Fase Não Clínica do Ciclo Inovador, existente na legislação vigente brasileira e membros do ICH orientado por *links* específicos com as últimas versões relativo a cada etapa. Devido à complexidade devemos ter Guias e Resumos Tabulados para orientar o preenchimento dos relatórios padronizados, ou a estudar, um único Relatório Padrão, para atender as exigências de preenchimento do item 4 do CTD. Um formato aceitável pela ANVISA e membros poderá ser um passo para a elaboração de projetos de excelência na pesquisa nacional. Temos a certeza que o modelo ou futuro sistema poderá servir também como uma pequena contribuição para o Grupo de Trabalho da Anvisa que como membro regulador do ICH planeja a implementação do referido DTC até 2021. No meio ambiente da Fiocruz este modelo poderá ser adaptado para a Pesquisa Básica dos Produtos Sintéticos ou as etapas da Pesquisa Exploratória ou da Tecnologia da Prospecção (Descoberta) nos Fitoterápicos que são extensas e também complexas.

Podemos concluir que este estudo foi realizado no momento certo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAUJO, A. C. M. A. Implementação do CTD no Brasil, Brasília, 14 de março de 2018, Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/arquivos/apresentacao-Ana-Carolina-Marino.pdf> , ANVISA

AREAS, A., BEPPU L., SHIMAZAKI, S., Mapeamento de Funcionalidades de Farmanguinhos, SAP, 2016

AKKARI A.C. A. et al. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes, Gest. Prod. vol.23 no.2 São Carlos Apr./June 2016 Epub June 14, 2016

BERMUDEZ, J. A. Indústria farmacêutica, estado e sociedade. São Paulo: Hucitec, 1995.

CALIXTO, J.B. Efficacy, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutics agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33: 179-189, 2000.

CALIXTO, J.B., SIQUEIRA J.M. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios The Drug Development in Brazil: Challenges, Departamento de Farmacologia da UFSC; Florianópolis, SC, Brasil, *Gazeta Médica da Bahia* 2008;78 (Suplemento 1):98-106.

CASTRO, Alessandra M., ESCRITÓRIO DE PROJETOS: Análise das Dificuldades, Benefícios e Oportunidades. Trabalho apresentado ao curso de Especialização MBA em Gestão Estratégica da UFPR - Universidade Federal do Paraná. 2014

CAVALCANTE, L.R. Políticas de Ciência, Tecnologia e Inovação no Brasil: uma análise com base nos indicadores agregados. Rio de Janeiro: Ipea, 2009.

CRAGG, G.M., Newman ; D.J. & Snader, K.M. Natural products in drug discovery and development. *Journal of Natural Products*, p.52-60, 1997.

DI MASI, J.A.; HANSEN, R.W.; GRABOWSKI, H.G. & LASAGNA L. Cost of innovation in pharmaceutical industry. *Journal of Health Economics*, n. 10 February, p. 107-142, 1991.

GUIDANCE FOR INDUSTRY PROVIDING REGULATORY SUBMISSIONS IN ELECTRONIC FORMAT — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specification
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/UCM465411.pdf>

ICH Topic M 4 E - Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-m-4-e-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-efficacy-step-5_en.pdf

Interfarma, Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/>

KOELLER, P, BAUMGRATZ, V., RAUEN A., Dispêndios do Governo Federal em C&T e P&D: Esforços e perspectivas recentes RADAR Tecnologia, Numero48, IPEA, Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, 2016.

M4 ORGANIZATION OF THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE GUIDANCE FOR INDUSTRY U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) October 2017.

ROUSSEL, P.A., SAAD K.N., BOHLIN, N., Pesquisa & Desenvolvimento, Como Integrar P&D ao Plano Estratégico e Operacional das Empresas como fator de Produtividade e Competividade, Artur D Little,1992.

PASSOS, N., O complexo-farmaco-político. Disponível em: <http://www.vigencia.org/artigo/6-o-complexo-farmaco-politico/>

PhUse, Países membros no mundo da Organização. Extraído do site Oficial da Instituição. <https://www.phuse.eu/> Acesso em 27/11/ 2018

STROVEL, J, *et al*, Early Drug Discovery and Development Guidelines for Academic Researchers, Collaborators and Star-up Companies, *NCBI Bookshelf*,2016.

The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy, do FDA, registrado como UCM 163175/ Disponível no site: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm163175.pdf>

VIEIRA, V.M.,OHAYON P, Inovação em Fármacos e Medicamentos: estado da arte no Brasil e políticas de P&D, *Revista Economia & Gestão*, 2008.

YAMAGUISHI, S.H., *Gestão da Inovação na Indústria Farmacêutica no Brasil: Estudo de Múltiplos Casos*, Tese de Doutorado, *Ipen, SP*, 2014.

APENDICE

Os Relatórios Não Clínicos do Módulo 4 do CTD.

Encontramos três grandes etapas que são divididas em três grandes áreas:

Farmacodinâmica

- Farmacodinâmica secundária
- Farmacologia de segurança
- Interações Farmacodinâmicas com Medicamentos

Farmacocinética

- Métodos analíticos e relatórios de validação
- Relatório do estudo de absorção
- Relatório do estudo da distribuição
- Metabolismo
- Relatório sobre o estudo da excreção
- Interações medicamentosas farmacocinéticas
- Outros estudos de farmacocinética

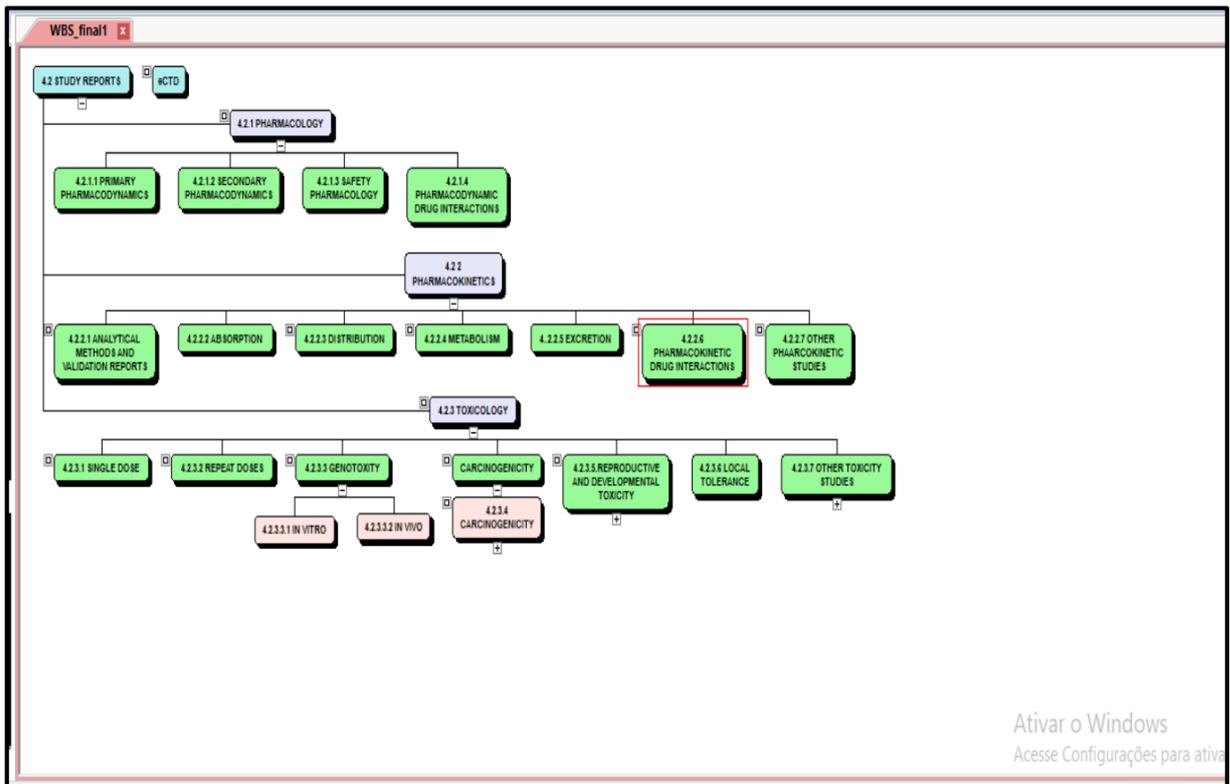
Toxicologia

- Toxicidade de dose única [Espécie e rota]
- Toxicidade em doses repetidas [Espécies, via, duração]
- Genotoxicidade
 - ✓ Relatório do estudo in vitro [número de identificação] e informações relacionadas
 - ✓ Relatório do estudo in vivo [número de identificação] e informações conexas
- Carcinogenicidade

- ✓ Estudos de longa duração [Espécies] Relatório do estudo [número de identificação] e informações relacionadas
- ✓ Estudos de curto ou médio prazo Relatório do estudo [número de identificação] e informações relacionadas
- ✓ Outros estudos Relatório do estudo [número de identificação] e informação relacionada
- Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento
 - ✓ Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial Relatório do estudo [número de identificação] e correlatos informações
 - ✓ Desenvolvimento embrionário Relatório do estudo [número de identificação] e informações conexas
 - ✓ Desenvolvimento pré-natal e pós-natal, incluindo função materna Relatório do estudo [número de identificação] e informação
 - ✓ Estudos em que os descendentes (animais jovens) são dosados e / ou melhor avaliados Relatório do estudo [número de identificação] e informações relacionadas
- Tolerância local. Relatório do estudo [número de identificação] e informações conexas
- Outros estudos de toxicidade
 - ✓ Antigenicidade Relatório do estudo [número de identificação] e informações conexas
 - ✓ Immunotoxicidade. Relatório do estudo [número de identificação] e informações relacionadas
 - ✓ Estudos mecanísticos. Relatório do estudo [número de identificação] e informações relacionadas
 - ✓ Relatório do Estudo de Dependência [número de identificação] e informações relacionadas
 - ✓ Metabolitos Relatório do estudo [número de identificação] e informações relacionadas
 - ✓ Relatório do Estudo de Impurezas [número de identificação] e informações relacionadas
 - ✓ Outro relatório do estudo [número de identificação] e informações relacionadas

Em diagrama:

Figura 12 – Etapas não clínicas – Base para o módulo 4 do CTD



Fonte: Print do desenho do modelo computacional

Campos Obrigatórios do Relatório Padrão

Neste ponto temos o conhecimento de todas as etapas e os relatórios necessários/obrigatórios. Como complemento todos devem seguir um padrão de apresentação segundo o documento *The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy*, do FDA, registrado como UCM 163175. Estas diretrizes destinam-se a auxiliar os autores na preparação de farmacologia não clínica, farmacocinética e resumos escritos sobre toxicologia num formato mais aceitável.

Este padrão tem os seguintes campos:

- Número de identificação do Relatório de Estudo e informações relacionadas
- Estudos de Histórico- relatórios
- Sinopse
- Corpo do Relatório do Estudo (*study report body*)
- Protocolo e alterações
- Assinaturas do responsável ou equipe
- Certificados de auditoria e relatórios
- Documentação de Métodos Estatísticos e Plano de Análise Provisória
- Métodos de padronização de procedimentos de garantia de qualidade Inter laboratorial
- Publicações com base no estudo
- Publicações referenciadas no relatório
- Conformidade e/ou dados de concentração de drogas
- Listagens individuais de dados por assunto
- Tabulação de dados
- Conjunto de dados de tabulados
- Análise de um conjunto de dados
- Relatório de segurança IND