



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
Setor Comercial Norte, Quadra 02, Projeção C - Térreo
CEP: 70712-902 Brasília – DF

**RELATÓRIO DE ATIVIDADES DO GRUPO DE TRABALHO SOBRE A
FOSFOETANOLAMINA**

Brasília, 22 de dezembro de 2015.

Este relatório de atividades contém o plano de ação elaborado pelo Grupo de Trabalho (GT) e convidados, a fim de cumprir com os objetivos estabelecidos por meio da PORTARIA Nº 1.767, DE 29 DE OUTUBRO DE 2015.

Participantes:

Ministério da Saúde (MS)

Marcelo Castro - Ministro de Estado

Eduardo de Azeredo Costa - Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS

Márcia Luz da Motta - Diretora Substituta do DECIT/SCTIE/MS

Clarice Alegre Petramale - Diretora do DGITS/SCTIE/MS

Kellen Santos Rezende - Coordenadora da CGBQB/DECIIS/SCTIE/MS

Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI)

Celso Pansera - Ministro de Estado

Jailson Bittencourt de Andrade – Secretário de Políticas e Programas de Pesquisa e Desenvolvimento – Seped/MCTI

Carlos Azevedo - Chefe de Gabinete do Ministro – MCTI

Luiz Henrique Mourão do Canto Pereira - Coordenador-Geral de Biotecnologia e Saúde- SEPED/MCTI

Thiago de Mello Moraes – Analista em C&T da CGBS/SEPED/MCTI

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Raquel Coelho - Coordenadora Geral - CGSAU/CNPq

Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Marisa Maria Dreyer Breitenbach- Coordenadora de Pesquisa - INCA/MS

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

Jorge Carlos Santos da Costa - Assessor da Presidência - Fiocruz

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Renato Alencar Porto – Diretor de Autorização e Registro Sanitário – DIARE/Anvisa

Meiruze Sousa de Freitas – Superintendente de Medicamentos e Biológicos – SUMED/Anvisa

Representante do grupo de pesquisadores da Fosfoetanolamina

Durvanei Augusto Maria – Pesquisador Científico – Instituto Butantan, Secretaria da Saúde, Estado de São Paulo

Outras instituições

João Batista Calixto – Diretor Presidente do Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clínicos - CIEnP

Manoel Odorico de Moraes – Diretor do Núcleo de P&D de Medicamentos - NPDM/UFC

Eliezer Barreiro- Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias - LASSBio/UFRJ

Sumário

1. Contextualização sobre a Fosfoetanolamina	4
2. Fosfoetanolamina: definição	6
3. Fosfoetanolamina: estudos realizados	8
4. A fosfoetanolamina em 2015 e a midiatização da informação	10
5. Criação e ações do Grupo de Trabalho da Fosfoetanolamina	11
6. Avaliação da Anvisa a respeito dos estudos realizados com a FOS	17
7. O processo de registro de novos medicamentos no Brasil	24
8. Conclusão	27
9. Referências Bibliográficas	28

1. Contextualização sobre a Fosfoetanolamina

Segundo a Lei nº 5.9991/1973, um medicamento é definido como todo produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Assim sendo, qualquer produto que possuir alegações terapêuticas deve ser considerado medicamento, independentemente de sua natureza (vegetal, animal, mineral ou sintética), e para isso, precisa de registro para ser fabricado e posteriormente comercializado. Já a Lei 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, estabelece que para o registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos deverão ser fornecidas amplas informações sobre sua composição e seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários.

Diante da repercussão de notícias vinculadas na imprensa sobre a produção e distribuição da fosfoetanolamina (FOS) para fins terapêuticos no tratamento do câncer, pelo Instituto de Química de São Carlos (IQSC) da Universidade de São Paulo (USP), e tendo em vista as audiências públicas realizadas na Câmara dos Deputados e no Senado Federal, o Ministério da Saúde decidiu criar um Grupo de Trabalho (GT) para apoiar o desenvolvimento de pesquisas que possam fornecer as informações necessárias para a determinação da eficácia e da segurança dessa substância.

Este GT, instituído por meio da Portaria GM/MS nº 1767/2015, é formado por representantes do Ministério da Saúde, do Instituto Nacional do Câncer (INCA), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e do grupo de pesquisadores responsável pelo depósito de pedido de patente da FOS no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Conforme previsto na Portaria, o GT pode convidar representantes de órgãos e entidades, além de especialistas nos assuntos relacionados ao tema. Desta forma, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação foi incluído ao Grupo, além do CNPq e de laboratórios de pesquisa que receberam financiamento de órgãos federais.

Paralelamente, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), integrante deste GT, mobilizou um grupo de pesquisadores no intuito de avaliar a segurança e eficácia da FOS por meio de análise química, pré-clínica e clínica (fase I),

prevendo investimento de até 10 milhões de reais, liberados por meio do CNPq, para custear as etapas iniciais das pesquisas. A iniciativa do MCTI visa estudar duas fosfoetanolaminas sintéticas: a primeira, sintetizada pelo grupo de pesquisa de São Carlos- USP, e a segunda a ser sintetizada dentro das Boas Práticas de Fabricação, mas utilizando a mesma rota utilizada pelo grupo de São Carlos, a cargo do Professor Eliezer Barreiros do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias (LASSBio) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Do investimento previsto pelo MCTI, a ser disponibilizado em três anos, R\$2.000.000,00 (dois milhões) já foram repassados aos laboratórios (CIEnP, o LASSBio/UFRJ e NPDM/UFC) envolvidos na execução das etapas de síntese e caracterização da FOS, nos estudos não clínicos (pré-clínicos) e na etapa inicial dos estudos clínicos (fase I).

Desde a publicação da referida Portaria e da instituição do GT, cinco reuniões foram realizadas a fim de discutir as possibilidades de apoio no desenvolvimento das pesquisas necessárias e de elaborar um plano de ação envolvendo a síntese, os estudos pré-clínicos e os ensaios clínicos da FOS.

As atividades a serem desenvolvidas pelo GT serão acompanhadas pela sociedade civil, por meio de entidades científicas tais como a Academia Brasileira de Ciências e a Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, além de representantes do Congresso Nacional, em cumprimento à decisão tomada pelo plenário na Reunião Deliberativa Ordinária realizada em 18 de novembro de 2015, quando da aprovação do Requerimento nº 254/2015 de autoria dos Deputados Arlindo Chinaglia – PT/SP, Odorico Monteiro – PT/CE e outros deputados.

O plano de ação contido neste relatório de atividades descreve os testes que serão realizados para a determinação da segurança e eficácia, conforme acordado entre os Ministérios da Saúde e da Ciência, Tecnologia e Inovação. Ressalta-se que esses testes, embora sejam inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental, não serão realizados com o objetivo de registrar o referido produto, e sim para avaliar cientificamente a qualidade da fosfoetanolamina utilizada pela população, sua segurança (testes pré-clínicos e clínico de fase I) e eficácia (prova de conceito em animais).

2. Fosfoetanolamina: definição

A fosfoetanolamina, cuja estrutura é apresentada na Figura 1, está presente em todos os tecidos e órgãos animais. Essa substância foi isolada pela primeira vez em 1936 e publicada no periódico *Biochemical Journal*, por *Edgar Laurence Outhouse*, a partir de tumores malignos bovinos, o que comprovou a existência deste composto no estado livre na natureza e presente normalmente no organismo (OUTHOUSE, 1936). Outros grupos de pesquisadores também encontraram em tecidos obtidos do intestino de ratos e cérebros de bovinos (AWAPARA, 1950; OSTERBERG, 1959).

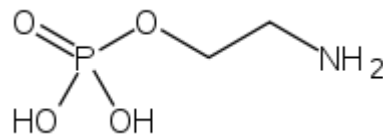


Figura 1 - Fosfoetanolamina (C₂H₈NO₄P)

A fosfoetanolamina é uma amina primária precursora da fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, moléculas envolvidas na síntese de fosfolipídios de membranas celulares. Sintetizada no retículo endoplasmático, participa em vias de sinalização como ligantes, ou através da geração de substratos intermediários do metabolismo normal, bem como de várias etapas da regulação no metabolismo celular, como o metabolismo mitocondrial (regulação do potencial de membrana mitocondrial), síntese de acetilcolina, e síntese hormonal. Está presente na composição natural do leite materno humano, sendo o mais importante aminoácido fosfórico consumido por bebês em fase de amamentação (HARZER *et al.*, 1984; LAWRENCE *et al.*, 2011).

De forma geral, os fosfolipídios de etanolamina são componentes estruturais essenciais das membranas celulares e desempenham papéis regulatórios na divisão celular, sinalização, ativação, autofagia e fagocitose (BAKOVIC *et al.*, 2007). A construção das membranas celulares de mamíferos e o retículo endoplasmático celular utilizam, entre outros fosfolipídios, a FOS como parte integrante da estrutura de membranas.

No início dos anos 1990, a substância fosfoetanolamina passou a ser estudada de forma independente pelo químico Gilberto Orivaldo Chierice, outrora ligado ao Grupo de Química Analítica e Tecnologia de Polímeros do Instituto de Química de São Carlos (IQSC), da Universidade de São Paulo.

A hipótese de a FOS ser uma substância encontrada nos tumores malignos e não fazer parte do processo de indução de crescimento tumoral – mas sim de um mecanismo de defesa do organismo tentando combater as células neoplásicas – fundamentou as pesquisas do referido pesquisador. Acreditando na hipótese de os pacientes com câncer não produzirem uma quantidade de fosfoetanolamina suficiente, ele supôs que a administração dessa substância pudesse combater a doença.

Tendo em vista que a fosfoetanolamina disponível no mercado é de alto custo e, de acordo com Gilberto Chierice, as rotas de síntese descritas na literatura são de baixo rendimento, o químico, junto com outros pesquisadores, iniciou seus estudos para tentar encontrar uma rota mais viável economicamente. Depois de nove meses de trabalho, Gilberto Chierice conseguiu sintetizar em seu laboratório a “fosfoetanolamina sintética”, uma molécula fosforilada artificialmente, produto da combinação de duas substâncias: a monoamina e o ácido fosfórico. Segundo os pesquisadores, essa nova rota de síntese gera um composto de alta pureza, de baixo custo e possui um alto rendimento (cerca de 95%).

O processo de síntese da FOS desenvolvido por Gilberto Chierice foi objeto de um pedido de patente depositado ao INPI em 28/02/2008. Na descrição do depósito (PI 0800460-9 A2) lê-se:

“Nova metodologia de síntese da fosfoetanolamina na forma sólida com cálcio, magnésio e zinco e na forma de solução com monoetanolamina, que utiliza técnicas de espectroscopia vibracional na região do Infravermelho e a análise elementar, e apresenta um rendimento final de 90%, sendo adicionado, ao cristal puro, carbonato de cálcio, magnésio e zinco, para neutralização completa da fosfoetanolamina na forma sólida, e onde a adição de monoetanolamina, para neutralização, pode ser uma estratégia para

obtenção de um tampão que pode ser utilizado em disfunções celulares e metabólicas” (INPI, 2015).

Apesar desse novo processo de síntese orgânica ter sido objeto de um pedido de patente, a substância pode ser encontrada no mercado internacional de insumos químicos, uma vez que existem vários outros métodos de síntese disponíveis. Por exemplo, a FOS é produzida em escala industrial pelo laboratório Santa Cruz Biotechnology dos EUA (Texas) e é comercializada pela Sigma-Aldrich há décadas, podendo ser comprada livremente.

Outro exemplo da FOS encontrada no mercado (o produto Calcium-EAP) é comercializado há mais de 50 anos como suplemento alimentar nos EUA e é utilizado como um repositório de íons cálcio e magnésio. Neste produto, a fosfoetanolamina, usada como transportadora (veículo) desses minerais (tais como arginatos, aspartatos, etc.), também alega atividade na correção de disfunções celulares, tal qual a FOS brasileira se propõe.

3. Fosfoetanolamina: estudos realizados

De acordo com declarações do pesquisador Gilberto Chierice, do Instituto de Química de São Carlos, em 1996 a FOS sintetizada por ele chegou a ser testada em alguns pacientes com câncer, no Hospital Amaral Carvalho, em Jaú, interior do Estado de São Paulo. Ainda, segundo o pesquisador, os resultados desses testes, em sua grande maioria positivos, começaram a aparecer; porém, após alguns meses, as pesquisas foram encerradas precocemente e os motivos não foram esclarecidos pelo pesquisador. Por outro lado, o Hospital Amaral Carvalho, ao ser procurado, afirmou que não existem registros oficiais da realização de testes em seres humanos portadores de câncer com a substância fosfoetanolamina.

O fato é que, até hoje, nenhum documento que comprove a realização desses estudos clínicos em humanos foi apresentado pelos pesquisadores. Diante da inexistência de tais documentos, pode-se considerar que a FOS nunca teve seu

potencial antineoplásico formalmente testado e estudado em humanos, como os órgãos regulamentadores preconizam atualmente.

A partir do ano 2000, alguns estudos *in vitro* (em células) e *in vivo* (em roedores) com a FOS foram realizados pelo grupo de pesquisadores ligados ao químico Gilberto Chierice. Em um desses estudos, após a administração de uma solução obtida a partir da mesma formulação distribuída aos pacientes com câncer, observou-se uma redução expressiva da massa tumoral e da formação de metástases em animais tratados por via intraperitoneal, inclusive quando comparados à utilização de quimioterápicos comerciais (Meneguelo, 2007; Ferreira et al., 2011).

Os resultados das pesquisas com células de melanoma B16-F10, liderados pelo pesquisador Durvanei A. Maria, do Laboratório de Bioquímica e Biofísica, do Instituto Butantan, demonstraram um efeito antiproliferativo *in vitro* que se mostrou dependente da concentração usada (FERREIRA et al., 2012). Além disso, estudos realizados em modelos murinos com melanoma demonstraram diminuição de biomarcadores lipídicos tumorais mapeados anteriormente (TATÁ *et. al.*, 2012). Além desses estudos em células de melanoma, foi realizada uma pesquisa verificando o efeito da FOS em células de câncer de mama (MCF-7 e MCF10), onde se observou apoptose (em altas doses) ou parada do ciclo celular (em doses menores), indicando a utilização de FOS como potencial substância antitumoral (FERREIRA *et. al.*, 2013).

Os resultados iniciais dos estudos apresentados são relevantes para o melhor conhecimento da substância em questão. Entretanto, a investigação de qualquer droga em humanos requer a condução prévia de vários outros ensaios não clínicos, entre eles estudos de farmacocinética (absorção, metabolismo, distribuição e eliminação), estudos de genotoxicidade, estudos de segurança farmacológica e estudos de toxicidade de doses repetidas, os quais ainda não foram conduzidos para avaliar a fosfoetanolamina. Além disso, o alcance de resultados promissores nesses estudos não clínicos não é suficiente para garantir que uma nova droga seja segura ou eficaz no desenvolvimento clínico. Nesse contexto, estudos adicionais ainda são necessários para comprovar a segurança e a eficácia dessa substância.

4. A fosfoetanolamina em 2015 e a midiaticização da informação

Em agosto de 2015, após ampla divulgação na mídia e em redes sociais a respeito da produção e distribuição gratuita da molécula, diversos pacientes diagnosticados com câncer recorreram à justiça a fim de utilizar a FOS. Várias liminares estavam sendo concedidas até que o Presidente do Tribunal de Justiça de São Paulo suspendeu os efeitos da decisão, tendo como um dos argumentos justamente a falta de registro do medicamento para uso humano junto à Anvisa. As liminares foram então suspensas.

Em outubro de 2015, contudo, o Ministro Edson Fachin, do Supremo Tribunal Federal (STF), concedeu liminar suspendendo a decisão do Tribunal de Justiça de São Paulo que impedia uma paciente de ter acesso à substância contra o câncer fornecida pela Universidade de São Paulo (campus de São Carlos). Tal fato levou a USP e o IQSC a divulgarem um comunicado informando que a FOS não é um medicamento, e sim uma substância sem registro nem licenças emitidas por órgãos competentes e alegou não ter capacidade de produção em larga escala, nem possuir os requisitos nacionais e internacionais para a fabricação de medicamentos.

A partir deste momento, teve início a discussão sobre a necessidade da realização de pesquisas complementares para se confirmar a segurança e a eficácia da substância. De um lado, a população pressiona os governantes por celeridade, uma vez que o câncer é uma doença crônica que contribui de maneira importante no perfil de morbimortalidade atual em diferentes países. De outro lado, as instâncias éticas e regulatórias alertam para o potencial risco para a população da distribuição dessa substância sem produção dentro das Boas Práticas de Fabricação e Controle e sem os devidos estudos para comprovação da sua qualidade, segurança e eficácia.

Visando fornecer maior esclarecimento sobre o assunto, a Anvisa informou, por meio da Nota Técnica nº 56/2015/SUMED/ANVISA, que não há qualquer registro concedido ou mesmo pedido de registro para medicamentos com o princípio ativo da fosfoetanolamina, e que não há em curso qualquer avaliação de projetos contendo a FOS para fins de pesquisa clínicas envolvendo seres humanos na Agência.

Em 29 de outubro de 2015, as Comissões de Ciência e Tecnologia e de Assuntos Sociais do Senado Federal realizaram uma Audiência Pública destinada a debater sobre a descoberta e o desenvolvimento de pesquisas médico-farmacológica-clínicas com a fosfoetanolamina da USP-São Carlos. Ao final da reunião, o MS, a Anvisa e o MCTI se comprometeram a fornecer total apoio para o desenvolvimento das pesquisas necessárias à comprovação da segurança e da eficácia dessa substância, de acordo com as exigências das legislações vigentes.

5. Criação e ações do Grupo de Trabalho da Fosfoetanolamina

A comoção social de pessoas com câncer e a ampla divulgação da FOS na mídia (televisão, jornal e internet) geraram muitas solicitações para a liberação e a utilização dessa substância. Entretanto, esse produto não está registrado como medicamento no Brasil e não foi identificado registro do produto por nenhuma outra autoridade sanitária do mundo. Nesse contexto, o Governo Federal, por meio do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, empenhou esforços na obrigação de dar uma resposta à sociedade acerca da qualidade, segurança e eficácia dessa substância.

Dessa forma, em 30/10/2015, o Ministério da Saúde publicou a Portaria GM/MS Nº 1.767/2015 que institui um Grupo de Trabalho (GT) para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina sintética. Este GT é formado por representantes (titular e suplente) do DECIT/SCTIE/MS, do DECIIS/SCTIE/MS, do DGITS/SCTIE/MS, do INCA, da Fiocruz, da Anvisa, e do grupo de pesquisadores responsável pelo depósito de pedido de patente da FOS. Além desses representantes, foram convidados para participar das atividades do GT, membros do MCTI, do CNPq, e pesquisadores do Centro de Inovação e Ensaio Pré-Clínicos – CIENP, do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias - LASSBio/UFRJ e do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos –NPDM/UFC.

Vale ressaltar que inicialmente Gilberto Chierice se recusou a indicar um representante de seu grupo de pesquisadores para compor esse GT, alegando não ter

sido consultado previamente sobre sua composição. Esta contestação foi formalizada por meio de documento (expediente s/nº de 4 de novembro de 2015) endereçado ao Excelentíssimo Sr. Ministro do Estado da Saúde Marcelo Castro. Neste documento foi questionada a possibilidade de participação de entidades privadas no GT, cujos escopos, segundo o químico, seriam outros que não apenas o benefício social do estudo. Ele solicitou a exclusão da participação dessas entidades, além da inclusão de representantes da sociedade civil no GT, como Defensoria Pública e Ministério Público da União, além de representantes da USP, da UNESP e do Instituto Butantan.

Em 26/11, o Ministério da Saúde reforçou a necessidade de indicação de um representante do grupo de pesquisadores ao químico Gilberto Chierice, por meio do Ofício nº 2861/2015/SCTIE/MS. Sendo assim, em 01/12/2015, Durvanei Augusto de Maria, do Instituto Butantan, foi indicado para representar o grupo de pesquisadores da FOS. Essa indicação foi formalizada por meio do Ofício nº DPU-RJ/072/2015/GAB/2ºDHTC/DM, enviado pelo Defensor Público da União - Daniel de Macedo Alves Pereira. A fim de atender a algumas das solicitações feitas pelo pesquisador Gilberto Chierice, o MS formalizou o convite às instituições sugeridas (USP, UNESP e Instituto Butantan), solicitando aos seus dirigentes a indicação de um representante titular e um suplente para participação no GT.

Desde a instituição do GT, cinco reuniões foram realizadas a fim de discutir as possibilidades de apoio ao desenvolvimento das pesquisas necessárias e de elaborar um plano de ação envolvendo as etapas de síntese, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos com a FOS.

Em 05/11 foi realizada a primeira reunião interna entre representantes das instituições governamentais que compõem o GT, para que fossem discutidos os papeis de cada entidade durante o desenvolvimento dessas pesquisas.

Durante a reunião, a Anvisa enfatizou que o processo de desenvolvimento de um medicamento é sequencial, portanto não existe possibilidade, sem razões tecnicamente justificadas, de se pular etapas, sendo o tempo de desenvolvimento relativamente longo. A Agência demonstrou preocupação com a celeridade exigida na realização das pesquisas, fruto de uma pressão do Congresso Nacional, temendo que essa situação possa futuramente abrir precedentes para demandas semelhantes. Ressaltou a importância de se deixar bem claro a excepcionalidade do caso. A Anvisa

se dispôs a prestar assistência aos pesquisadores, orientando a realização dos estudos pré-clínicos que ainda não tenham sido realizados, e destacou também o fato de não haver um tipo de câncer definido para o tratamento com a FOS. Para que sejam realizados os estudos clínicos é necessária a definição da indicação terapêutica.

A Fiocruz alertou para o fato de que os pesquisadores da FOS ainda não possuem patentes relacionadas à molécula, como alegado na imprensa. Na realidade, o que existe são dois depósitos de pedido de patente, feitos pelo grupo de pesquisadores ao INPI, um sobre a síntese da molécula e outro sobre sua utilização.

Ainda sobre o depósito de patentes, a Fiocruz ressaltou que em 2013 já havia informado aos pesquisadores sobre a necessidade de se providenciar a titularidade comercial das patentes com uma instituição, pois o depósito foi feito por um grupo de pesquisadores que se encontram tanto como titulares quanto como inventores. Apesar das pesquisas terem sido desenvolvidas na USP/São Carlos, não existe participação alguma dessa instituição nos pedidos de patente. A Fiocruz informou ainda a sua dificuldade legal de qualquer parceria com um grupo de pessoas físicas para cessão de uso das patentes.

O MCTI corroborou a questão levantada pela Fiocruz, em relação às dificuldades relacionadas à propriedade intelectual, no entanto se dispôs a colaborar com o apoio ao desenvolvimento das pesquisas necessárias. Também destacou que, para o delineamento experimental dos estudos, há necessidade de caracterização da molécula de FOS que será utilizada.

Durante a reunião, foi discutida a necessidade de se produzir, segundo as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPF), os lotes piloto da FOS para a realização das pesquisas científicas necessárias. Também se enfatizou que a produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) deverá ser realizada por uma indústria farmacêutica. A Fiocruz, na ocasião esclareceu que os laboratórios públicos oficiais são indústrias farmacêuticas responsáveis pela fabricação de medicamentos, e não pela produção de substâncias químicas com atividade terapêutica (ou Insumo Farmacêutico Ativo – IFA). Muito embora a produção de cápsulas contendo a fosfoetanolamina possa, em tese, ser feita por esses laboratórios oficiais, seria necessária ainda a produção em larga escala do IFA por uma indústria farmacêutica devidamente habilitada.

Cabe ressaltar que no momento não existe nenhuma indústria farmoquímica pública no país. Trata-se, portanto, de atividades diferentes, regidas por legislações específicas, em que cada segmento industrial envolvido deverá possuir responsabilidade solidária sobre seu produto. Para a produção do lote piloto é preciso que todas as etapas de desenvolvimento de medicamentos sejam cumpridas. No caso de necessidade de síntese do IFA, serão necessários estudos adicionais.

Antes da formulação farmacêutica, é fundamental entender que o IFA, responsável pela atividade terapêutica, também precisa ser contemplado no plano de desenvolvimento de um medicamento. A garantia da qualidade do medicamento passa necessariamente pela garantia de que todos os lotes do IFA serão produzidos de forma padronizada e que as características físico-químicas do mesmo atenderão às especificações pré-estabelecidas.

No caso da fosfoetanolamina, para atender a eventual produção em larga escala das cápsulas de 500 mg, será necessário que uma indústria farmoquímica devidamente habilitada pela Anvisa e certificada em Boas Práticas de Fabricação, realize a produção do IFA. Ressalta-se que a transposição da síntese da fosfoetanolamina da escala laboratorial para a escala industrial não é trivial e necessita de equipes especializadas, principalmente considerando as características do processo desenvolvido, descrito no pedido de patente já mencionado.

Adicionalmente, será fundamental a realização de estudos de estabilidade (acelerada e longa duração), o estabelecimento das especificações físico-químicas, a validação de processo e da metodologia analítica e demais atividades inerentes ao desenvolvimento de um candidato a fármaco. Somente seguindo essas orientações é que se pode garantir à população a oferta de um produto seguro, eficaz e processado dentro das melhores práticas. Incumbe-se enfatizar que não será atribuição do MS e do MCTI participar das etapas de formulação, produção, qualidade e do desenvolvimento dos estudos clínicos para fins do registro da FOS como medicamento.

Ademais, tanto a USP quanto o Instituto de Química de São Carlos alegaram não ter capacidade para a produção da substância em larga escala para atender às centenas de liminares judiciais recebidas e que a produção feita antes, por ser artesanal, não atendia aos requisitos nacionais e internacionais para a fabricação do medicamento, distribuído de forma irregular aos pacientes com câncer.

Em 16/11/2015, durante a reunião conjunta convocada pelo MCTI e pelo MS, o Ministro Celso Pansera anunciou a liberação, na forma de encomenda direta, de R\$ 10 milhões para o financiamento das etapas iniciais das pesquisas com a FOS, a serem disponibilizados em três anos. Este recurso será repassado aos laboratórios (LASSBio/UFRJ, CIEnP e NPDM/UFC) envolvidos na execução das etapas de síntese e caracterização da FOS, nos estudos não clínicos e na etapa inicial dos estudos clínicos (fase I), respectivamente.

A escolha das instituições e dos coordenadores dos projetos referentes às fases iniciais de pesquisas com a FOS teve como premissa a identificação das principais lideranças científicas do país que poderiam responder com celeridade à demanda do Governo Federal. Ressalta-se que são pesquisadores com notório saber e vasta experiência internacional nas áreas requisitadas (Química, Farmacologia, Pesquisas Clínica, etc). Além disso, o próprio Governo Federal, por meio do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, do Ministério da Saúde e do BNDES, financiou a criação de dois centros de pesquisa de padrão internacional voltados para o desenvolvimento de medicamentos. Os laboratórios selecionados possuem infraestrutura laboratorial e pessoal de padrão internacional e estão capacitados para desenvolver pesquisas em conformidade com os critérios estabelecidos pelas principais agências regulatórias internacionais.

A execução dos testes pré-clínicos se dará a partir de duas amostras do composto fosfoetanolamina sintética: uma será requisitada à Universidade de São Paulo (USP) e a outra será sintetizada com base na rota de síntese descrita no pedido de patente apresentado ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI).

O MCTI solicitou à USP, por meio do Ofício N° 734/2015 (20/11/15), o envio de 500g do composto e das cápsulas que vêm sendo distribuídas aos pacientes.

O Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, por meio do Of. Dir. 164/IQCS/USP/10.12.2015, encaminhou ao MCTI o composto fosfoetanolamina sintética (sal de cálcio de fosfoetanolamina) na quantidade total de 1.040 gramas na seguinte forma: 2 (dois) frascos plásticos contendo 250 gramas cada e 18 (dezoito) pacotes plásticos contendo 60 cápsulas de 0,5 grama cada. O MCTI enviou em 16/12/2015 o material para os laboratórios com a seguinte distribuição: CIEnP = 1 (um) frasco plástico contendo 250 gramas cada e 6 (seis) pacotes plásticos contendo

60 cápsulas de 0,5 grama cada; NPDM = 1 (um) frasco plástico contendo 250 gramas cada e 6 (seis) pacotes plásticos contendo 60 cápsulas de 0,5 grama cada; e, LASSBio = 6 (seis) pacotes plásticos contendo 60 cápsulas de 0,5 grama cada.

Essa quantidade de amostra permitirá o início dos testes pré-clínicos pelo CIEnP e pelo NPDM. Este último participará ainda da execução dos ensaios clínicos de fase I. Paralelamente, o Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas da Universidade Federal do Rio de Janeiro – LASSBio, da UFRJ, ficará responsável pela síntese da FOS, a partir da rota de síntese descrita no pedido de patente. Uma vez sintetizada, essa amostra da FOS poderá então ser utilizada nos estudos pré-clínicos feitos pelo CIEnP.

Ficou previsto um cronograma inicial de aproximadamente sete meses para a conclusão de cerca de 80% dos estudos pré-clínicos, contados a partir da data de recebimento da substância enviada pela USP e da síntese da FOS pelo LASSBio. Somente após esses testes pré-clínicos será possível iniciar o ensaio clínico de Fase I.

Em reunião ocorrida em 03/12, discutiu-se a necessidade de se caracterizar a molécula, para que seja definido um processo de obtenção do produto reprodutível, validado e com certificado detalhado de análise química sobre a FOS. Sobre os estudos pré-clínicos, foi mencionado que um ponto crítico desta fase será a determinação da farmacocinética da FOS, uma vez que essa etapa definirá, dentre outras coisas, a via de administração do produto. Uma vez que a substância distribuída à população é administrada por via oral, os testes de definição da farmacocinética utilizarão essa via.

Em 14/12, o representante do grupo de pesquisadores da FOS, Durvanei Augusto de Maria, apresentou ao GT todos os dados dos estudos pré-clínicos já realizados por ele e seus colaboradores. O pesquisador ressaltou que os dados apresentados foram publicados em periódicos de impacto e referenciados por outros grupos de pesquisas internacionais. Ainda, informou que as soluções administradas nos animais foram pelas vias intraperitoneal e endovenosa, e foram obtidas a partir do mesmo produto (cápsulas) utilizado pelos pacientes.

Entretanto, embora os resultados de suas pesquisas apontem para um potencial efeito antineoplásico da FOS, destaca-se que os testes não foram realizados segundo as Boas Práticas de Laboratório (BPL), como exigido pelos órgãos reguladores, e tampouco seguiram a sequência exigida pelos órgãos reguladores, em especial na

questão da análise da segurança (toxicologia) do produto. Ademais, novos estudos ainda são necessários para avaliar a segurança e a eficácia dessa substância, quando administrados por via oral.

Nesta mesma data, os pesquisadores responsáveis pelas etapas de síntese, testes não clínicos e ensaios clínicos também apresentaram o planejamento dos estudos a serem realizados com a FOS. Esses estudos serão rigorosamente desenvolvidos para fornecer dados científicos concretos acerca da segurança e da eficácia da FOS.

6. Avaliação da Anvisa a respeito dos estudos realizados com a FOS

Em 02/12/2015, a Deputada Federal Leandre Dal Ponte (PV-PR), membro do grupo de trabalho da Câmara dos Deputados (formado por parlamentares que integram a Comissão de Seguridade Social e Família, e criado especialmente para acompanhar as ações do GT do Ministério da Saúde), protocolou na Anvisa (protocolo nº 201512020267PR) documentos contendo um compilado de resultados dos estudos já realizados com a FOS pelo grupo de São Carlos da USP. Esses documentos foram entregues à Deputada pelo pesquisador Durvanei Augusto de Maria.

Quanto à manifestação acerca da análise dos documentos submetidos pela deputada, tem-se a seguinte avaliação da Anvisa:

“Os seguintes documentos foram apresentados:

2.1 Ofício nº 877/2015;

2.2 Nove artigos científicos;

2.3 Currículo do pesquisador Durvanei Augusto Maria;

2.4 Brochura com compilado de resultados de todos os estudos já realizados com a fosfoetanolamina.

3. Abaixo segue tabela com os artigos científicos apresentados por tipo de estudo, conclusões e modelo de estudo:

Periódico	Tipo de estudo	Conclusões	Modelo de estudo
Mol. Bio Syst., 2015	<i>In vitro</i> , farmacodinâmico	Sugere uma Atividade antiproliferativa	Modelo de leucemia em linhagens celulares
British Journal of Cancer (2013) 109, 2819-2828	<i>In vitro e in vivo</i> , farmacodinâmico	Sugere a indução de apoptose e atividade antiproliferativa	Modelo de leucemia promielocítica aguda
Biomedicine & Pharmacotherapy 66 (2012) 541-548	<i>In vitro e in vivo</i> , farmacodinâmico	Sugere indução de apoptose e modulação de ciclos celulares Redução do volume tumoral e aumento da taxa de sobrevida	Modelo de melanoma em camundongos C57BL/6J utilizando linhagem celular B16-F10
Anticancer Research 32:95-104 (2012)	<i>In vitro e in vivo</i> , farmacodinâmico	Sugere a indução de citotoxicidade em células tumorais. Ainda indução de apoptose, inibição do crescimento do tumor	Células tumorais ascite Ehrlich
Biomedicine & Pharmacotherapy 67 (2013) 481-487	<i>In vitro</i>	Sugere a indução de apoptose	Células cancerosas da mama
J Cancer Sci Ther 2011, 3:3	<i>In vitro e in vivo</i> , farmacodinâmico	Sugere a indução de apoptose, redução da vascularização tumoral e efeitos antiproliferativos	Células murinas melanoma e fibroblastos humanos
Microscopy: advances in scientific research and education	<i>In vitro</i> , farmacodinâmico	A formulação liposomal induz apoptose	Células melanoma
Braz. Arch. Biol. Technol 54:6, 1203-1209	<i>In vitro e in vivo</i> , farmacodinâmico	Sugere um aumento na sobrevida dos animais	Ratos machos Swiss Células tumorais ascite Ehrlich
Plos One Março 2013, Volume 8 (3)	<i>In vitro e in vivo</i>	Sugere a inibição da proliferação de células endoteliais, efeito antiproliferativo e apoptose	Carcinoma renal murino

4. Primeiramente, gostaríamos de esclarecer que em nenhum momento houve desqualificação pela Anvisa das pesquisas já realizadas com a fosfoetanolamina, como citado no documento encaminhado a Agência (expediente: 050878/15-1). Os estudos farmacodinâmicos exploratórios apresentados, que foram publicados em revistas internacionais renomadas, são

muito relevantes para o melhor conhecimento da substância fosfoetanolamina. O fato é que a investigação de qualquer droga em humanos requer a condução prévia de vários outros ensaios não clínicos, entre eles, o estudo de farmacocinética, o estudo de genotoxicidade, os estudos de segurança farmacológica e o estudo de toxicidade de doses repetidas, que não foram conduzidos para avaliar a fosfoetanolamina. Os dados de segurança obtidos nesses estudos dão suporte às Fases 1, 2 e 3 da Pesquisa Clínica. Por exemplo, com a realização do estudo de toxicidade de doses repetidas é possível determinar a dose máxima a ser administrada em humanos para a realização de ensaios clínicos por meio do nível de dose sem observação de efeito adverso – NOAEL (1). Ainda, informamos que os achados dos estudos de toxicidade de doses repetidas são importantes para a tomada de decisão em relação à realização dos estudos de segurança farmacológica, pois a partir deles é possível a obtenção de informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, efeitos na fisiologia do animal, hematológicas, bioquímicas, anátomo e histopatológicas (1).

5. O alcance de resultados promissores nos estudos não clínicos de farmacodinâmica não garante que uma nova droga seja segura ou eficaz no desenvolvimento clínico. Aliás, grande parte das novas moléculas não consegue ultrapassar a fase não clínica e são pouquíssimas as que conseguem chegar ao desenvolvimento clínico. Os modelos animais e in vitro não são bons preditores de possíveis problemas de toxicidade que poderão surgir nos humanos, mas mesmo assim são necessários para garantir uma avaliação mínima, principalmente da segurança (2).

6. O único estudo de toxicologia apresentado para a fosfoetanolamina foi o de toxicidade aguda utilizando 5 grupos de 6 camundongos machos e 5 grupos de 6 de camungos fêmeas. Os camundongos foram divididos da seguinte maneira: grupo controle (salina), grupo com administração de 100mg/kg de fosfoetanolamina, grupo com administração de 250mg/kg de fosfoetanolamina, grupo com administração de 500mg/kg de fosfoetanolamina e grupo com administração de 1000mg/kg de fosfoetanolamina, sendo a administração feita

por via endovenosa. Os animais foram avaliados em 24 horas, 14 dias e 28 dias. Os resultados deste estudo indicaram uma supressão do número de hemácias em camundongos machos e fêmeas na concentração de 1000 mg/kg, nesta mesma concentração ocorreram 3 mortes em animais machos de um grupo de 6 animais, o mesmo ocorreu nos animais fêmeas. Este estudo mostrou que a dose máxima sem efeitos tóxicos é de 500mg/kg em camundongos. Entretanto, o estudo foi conduzido apenas em camundongos, sendo que é necessária a condução em no mínimo duas espécies de mamíferos, segundo as diretrizes nacionais e internacionais. Os estudos foram realizados pela via endovenosa e devem ser realizados também, pela via em que a droga será administrada em humanos. Portanto, caso o medicamento tenha a intenção de administração pela via oral, esses testes deveriam ser realizados também nessa via, uma vez que não foi informado o perfil de absorção na documentação apresentada. Ainda, houve determinação da DL 50, que é a dose letal em 50% dos animais, todavia, informamos que os estudos para a determinação de DL50 (dose letal 50% - dose que mata 50% dos animais) não são necessários e podem ser utilizados métodos alternativos para a estimativa da dose letal envolvendo um menor número de animais, tais como os preconizados nos guias da Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD (Organização para Cooperação e Desenvolvimento da Economia) (1).

7. Em 2013, a Anvisa publicou a segunda versão do guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Os estudos não clínicos de segurança propostos nesse documento incluem: estudos de toxicidade aguda, toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade, além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção – ADME). Outros estudos que avaliam a segurança da substância teste poderão ser necessários conforme o caso (1). Abaixo segue tabela com a situação atual do desenvolvimento da fosfoetanolamina com base nos estudos e informações apresentadas:

<i>Estudos necessários antes da exposição em humanos</i>	<i>Condução</i>	<i>Observações</i>
<i>Farmacodinâmicos</i>	<i>Sim, mas os dados ainda não são suficientes</i>	<i>Alguns estudos de farmacodinâmica foram conduzidos. Ainda são necessários mais estudos, por exemplo, caso se pretenda uma investigação clínica de um tipo de câncer com fisiopatologia diferente daqueles investigados nos estudos de farmacodinâmica realizados até então. A escolha da população a ser estudada na fase clínica deverá ser fundamentada com base nos modelos farmacodinâmicos avaliados.</i>
<i>Toxicidade aguda</i>	<i>Sim, mas há necessidade de condução de novos estudos</i>	<i>O estudo não foi conduzido adequadamente. Pois, não houve comprovação de que o estudo foi realizado de acordo com BPL; o estudo avaliou apenas uma via de administração e apenas uma espécie animal; os parâmetros histopatológicos não foram avaliados.</i>
<i>Toxicidade de doses repetidas</i>	<i>Não</i>	-
<i>Segurança Farmacológica</i>	<i>Não</i>	<i>Necessidade de realização a partir da avaliação de dados de literatura ou estudos de toxicidade de dose repetida</i>
<i>Genotoxicidade</i>	<i>Não</i>	<i>Na documentação apresentada é informado que esse estudo está em andamento</i>

8. Todos os resultados de testes envolvendo animais apresentados à Anvisa devem ser conduzidos de acordo com a legislação nacional (Lei Arouca, Decreto e as Resoluções do CONCEA), as Boas Práticas de Laboratório (BPL) - OECD Principles of Good Laboratory Practice; HANDBOOK: GOOD LABORATORY PRACTICE (GLP)/WHO (Quality practices for regulated non-clinical research and development) da Organização Mundial da Saúde. Com a documentação enviada não foi possível constatar se os estudos não clínicos realizados foram conduzidos de acordo com as BPL.

9. Os estudos farmacodinâmicos podem auxiliar na seleção da população de estudo clínico, ou seja, investigar a droga numa população que seja mais

sensível e que a droga tenha maior possibilidade de ser promissora em relação aos desfechos do estudo. Os modelos de células de carcinoma renal murino e de metástase pulmonar foram sensíveis à ação da referida droga, com base nos dados apresentados. Informamos que a população a ser estudada deve ser bem definida, com base em preceitos clínicos e estatísticos e ainda a condução de um estudo clínico que envolve diversos tipos de cânceres não é recomendável, pois a dificuldade de padronização dos tratamentos, a seleção dos participantes, análise dos dados, entre outros fatores, pode inviabilizar esse tipo de estudo.

10. A documentação apresentada informou que os estudos de toxicidade reprodutiva estão em execução. Com relação a esses estudos ressaltamos que homens podem ser incluídos em ensaios clínicos fase I e II anteriormente à condução de estudos de fertilidade em animais machos desde que uma avaliação dos órgãos de reprodução já tenha sido realizada nos estudos de toxicidade de doses repetidas. Estudos de fertilidade em animais machos devem ser concluídos anteriormente à iniciação de ensaios clínicos fase III. Já as mulheres sem potencial para engravidar podem ser incluídas em ensaios clínicos sem estudos de toxicidade reprodutiva desde que tenha ocorrido a avaliação dos órgãos reprodutivos nos estudos de toxicidade de doses repetidas. Já as mulheres com potencial para engravidar, utilizando métodos contraceptivos podem ser incluídas em ensaios clínicos de fase I e II sem os estudos de toxicidade de desenvolvimento (por exemplo, embriotoxicidade) desde que se configurem determinadas circunstâncias.

11. Considerando as informações e documentos apresentados, podemos concluir que as informações apresentadas para a fosfoetanolamina são insuficientes para a avaliação da relação do risco/benefício para o início do desenvolvimento clínico. Assim, informamos que o desenvolvimento não clínico deve ser completado com estudos farmacodinâmicos, toxicológicos e farmacológicos de segurança suficientes para subsidiar o início do desenvolvimento clínico.

12. Os estudos envolvendo outros produtos representantes (edelfosina, miltefosina, perifosina, erucilfosfocolina e erufosina) da mesma classe de

agentes antitumorais estruturalmente relacionados à fosfoetanolamina podem auxiliar no planejamento de estudos clínicos com a fosfoetanolamina, no que diz respeito, por exemplo, a aspectos de segurança importantes a serem investigados.

13. Ressaltamos que não foram apresentadas informações sobre a caracterização físico-química da fosfoetanolamina, estudos de pré-formulação e formulação, controle de qualidade e fabricação. Ressaltamos que todas estas informações deverão ser apresentadas para o início do desenvolvimento clínico e ainda devem ser garantidas as Boas Práticas de Fabricação, de acordo com a RDC 09/2015.

Referências:

- (1) Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Versão 2, Brasília, Janeiro de 2013.*
- (2) Paul, Steven M.; Mytelka, Daniel S.; Dunwiddie, Christopher T.; Persinger, Charles C., Munos, Bernard H.; Lindborg, Stacy R.; and Schacht, Aaron L. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand Challenge. NATURE REVIEWS, **Drug Discovery**, volume 9, March 2010.*

Para a condução dos ensaios não clínicos a Anvisa recomenda que seja seguido o disposto na segunda versão do Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Segurança disponível no site da Agencia no endereço eletrônico <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/A assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/20100303>. Os estudos propostos devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) - OECD Principles of Good Laboratory Practice; HANDBOOK: GOOD LABORATORY PRACTICE (GLP) /WHO (Quality practices for regulated non-clinical research and development), quando aplicável, e os animais a serem utilizados deverão ser saudáveis, preferencialmente livres de patógenos (SPF – Specific Pathogen Free), e de origem conhecida, além de possuir peso e idade adequados ao experimento. Em caso de fármacos com novo

mecanismo de ação, recomendamos que seja previamente avaliado se a espécie animal indicada para a realização dos estudos de segurança é considerada a mais apropriada para a extrapolação de dados para humanos.

Para a condução dos ensaios clínicos para fins de registro do medicamento deve ser seguido o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 09/2015 que dispõe sobre a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Para submissão de registro de medicamento classificado como novo com princípios ativos sintéticos, caso da fosfoetanolamina, faz-se necessário que uma empresa solicitante encaminhe para avaliação da Anvisa um dossiê de registro contendo o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 60/2014 . Tais informações e documentos são requeridos para fins de comprovação de segurança e eficácia e são apresentados no dossiê de registro, dentre outros documentos como os relatórios de estudos não clínicos e relatórios de estudos clínicos. Tais dados são avaliados para fins de permitir a concessão do registro do medicamento com validação dos dados de eficácia e segurança, monitoramento dos padrões de qualidade com as respectivas responsabilidades da empresa detentora do registro, e o monitoramento pós-comercialização (Farmacovigilância).

A Anvisa priorizará o processo de avaliação de anuência em pesquisa clínica e o processos de registro, seguindo o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 37/2014, a qual estabelece “priorização de análise para a inovação radical fabricado no país.”

7. O processo de registro de novos medicamentos no Brasil

As legislações adotadas em âmbito federal definem que a comercialização de produtos industrializados com finalidade terapêutica, ou seja, como medicamento, devem atender a normas sanitárias específicas. Atualmente, a Lei Federal nº. 5.991/1973 define medicamento como todo produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). Dessa forma, qualquer produto, independentemente da

natureza (vegetal, animal, mineral ou sintética) que possuir alegações terapêuticas, deve ser considerado medicamento e precisa de registro para ser fabricado e comercializado.

É importante lembrar que o registro de medicamentos no Brasil tem como fundamento a Lei nº 6.360/76, e que, desde 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, com competências estabelecidas por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, essa atividade tornou-se responsabilidade da Agência. De acordo com o Art. 16 da Lei nº 6.360, de 1976, para que um medicamento venha a ser registrado e comercializado, é necessário que a Anvisa avalie a documentação administrativa e técnico-científica relacionada à qualidade, à segurança e à eficácia do medicamento:

“Art. 16 O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...) II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; III - tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários”

Portanto, para submissão do pedido de registro de um medicamento, faz-se necessário que o solicitante encaminhe à Anvisa um dossiê contendo, em linhas gerais, documentação administrativa, comprovação de qualidade, segurança e eficácia do medicamento objeto do registro, além da certificação de cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Fabricação da linha em que esse medicamento será fabricado e as respectivas autorizações sanitárias para o funcionamento da empresa, de acordo com o disposto em legislação vigente (ANVISA, 2015).

No que tange à comprovação de segurança e eficácia, devem constar no dossiê de registro, dentre outros documentos, os relatórios de estudos pré-clínicos (não clínicos) e os relatórios de estudos clínicos fase I, II e III (realizados em seres humanos).

O relatório de estudos pré-clínicos deve conter os dados dos estudos *in vitro*, realizados em células animais e humanas, além de dados dos estudos em animais (testes *in vivo*). Esses estudos, que duram cerca de três a cinco anos e consomem aproximadamente 25% de todos os recursos necessários ao desenvolvimento de um novo medicamento, são destinados a avaliar a segurança (toxicologia), estudar a absorção, metabolismo, eliminação e também a farmacologia de segurança de uma nova substância candidata a medicamento. Ainda nos estudos pré-clínicos são realizados experimentos muito precisos para certificar a eficácia da molécula candidata a medicamento, o que é conhecido como prova de conceito.

Após a finalização dos estudos pré-clínicos, e caso estes tenham se mostrado promissores, pode-se dar início aos os ensaios clínicos. Estes são divididos em três fases. Na fase I são avaliadas segurança e toxicidade da molécula testada e normalmente é feita em indivíduos saudáveis. Na fase II é avaliada a eficácia do medicamento em indivíduos doentes e é realizada em um número pequeno de pacientes. Caso o uso do medicamento testado se mostre favorável, é executada a fase III, que avalia o uso do medicamento em um grande número de pacientes. Somente após a aprovação do registro do medicamento e sua comercialização é que se dá a fase IV, que avalia a confirmação e retificação dos resultados obtidos anteriormente.

Cabe salientar que o desenvolvimento de ensaios clínicos no Brasil está condicionado ao cumprimento de normas éticas, dispostas na Resolução nº. 466/2012, que estabelece as normas básicas da bioética e tem por objetivo assegurar os direitos e deveres dos participantes de pesquisa, da comunidade científica e do Estado como um todo. Os preceitos éticos e o rigor metodológico atribuído às pesquisas direcionadas a novos medicamentos e produtos para a saúde têm por finalidade minimizar danos à população e tentar garantir a segurança e a eficácia dos produtos.

Além dos requisitos clínicos, para serem registrados no Brasil os medicamentos devem apresentar no dossiê garantias sobre a qualidade do produto em estudo, o prazo de validade e condições de armazenamento. Estes requisitos são obrigatórios e o não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis pode resultar em sérias implicações na saúde dos pacientes. Dessa forma, visando garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, a sua produção e liberação para o uso devem ser baseadas no cumprimento da regulamentação sanitária.

Ressalta-se que o papel da Anvisa no GT se limitará ao acompanhamento das atividades de pesquisa necessárias à avaliação do potencial risco do produto disponibilizado para a população. Não será atribuição da Anvisa, nem dos Ministérios envolvidos, participar das etapas de formulação, de produção e qualidade, e do desenvolvimento dos estudos clínicos para fins do registro da FOS como medicamento. Salienta-se, ainda, que as decisões sobre os ensaios clínicos e sobre o registro do produto serão tomadas pela Agência, apenas, e só após a avaliação total dos documentos submetidos para a Anvisa, por meio de uma empresa devidamente apta para atuar nos processos.

8. Conclusão

Desde sua instituição em 28/10/2015, por meio da Portaria GM/MS nº 1.767/2015, o Grupo de Trabalho tem realizado reuniões a fim de discutir as possibilidades de apoio ao desenvolvimento das pesquisas necessárias para a determinação da segurança e eficácia da FOS, conforme acordado entre os Ministérios da Saúde e da Ciência, Tecnologia e Inovação.

Nesse sentido, o MCTI, integrante deste GT, mobilizou laboratórios com infraestrutura de padrão internacional, capacitados para desenvolver pesquisas em conformidade com a legislação vigente. O plano de ação contido neste relatório de atividades, que envolve as etapas de síntese e caracterização da molécula, os estudos pré-clínicos e os ensaios clínicos, descreve os testes necessários para que sejam fornecidos dados científicos robustos acerca da segurança e eficácia da substância em questão.

Caberá ao GT acompanhar todas as etapas de pesquisa realizadas, discutindo os resultados parciais entre seus membros e disponibilizando-os para conhecimento da população.

9. Referências Bibliográficas

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Nota Técnica nº. 56/2015/SUMED/ANVISA.** Disponível em:<
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/087adf004a38e24a8c7fcc4eff144ba1/NT_56_2015+SUMED+-+fosfoetanolamina.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 22 out. 2015.

AWAPARA J. Related Articles, Links Alanine and taurine formation from injected cysteine in the rat. **Nature**. v. 14, p. 165-176, 1950.

BAKOVIC, M.; FULLERTON, M.D.; MICHEL, V. Metabolic and molecular aspects of ethanolamine phospholipid biosynthesis: the role of CTP: phosphoethanolaminecytidyltransferase (Pcyt2). **Biochem. Cell Biol.**, v. 85, p. 283-200, 2007.

BRASIL. [Lei nº. 5.991, de 17 de dezembro de 1973.](#) Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 dez. 1973, Seção 1, p. 13049 (publicação original) e retificado em 21 dez. 1973, Seção 1, p. 13182 (retificação).

FERREIRA et al. Synthetic phosphoethanolamine induces apoptosis through caspase-3 pathway by decreasing expression of Bax/Bad protein and changes cell cycle in melanoma. **Journal of Cancer Science & Therapy**, v.3, p. 053-059, 2011.

FERREIRA et al. Synthetic phosphoethanolamine a precursor of membrane phospholipids reduce tumor growth in mice bearing melanoma B16-F10 and in vitro induce apoptosis and arrest in G2/M phase. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 66; p. 541–548, 2012.

FERREIRA et al. Synthetic phosphoethanolamine induces cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through the mitochondrial pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 67; p. 481–487, 2013.

FOLSCH, G.; OSTERBERG, R. The apparent acid ionization constants of some O-phosphorylated peptides and related compounds. **Biol. Chem.** v. 234 p. 2298-2303, 1959.

HARZER, G.; FRANZKE, V.; BINDELS, J.G. Human milk nonprotein nitrogen components: changing patterns of free amino acids and urea in the course of early lactation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 303-309, 1984.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Consulta à Base de Dados do INPI. Disponível em:

<https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 9 dez. 2015.

LAWRENCE, R.A.; LAWRENCE, R.M. **Breastfeeding: A Guide for the Medical Professional**. 7 ed. Maryland Heights, Missouri: Elsevier Saunders, 2011. 117p.

MEISTER, A. **Biochemistry of the amino acids**. 1 ed. Nova Iorque: Academic, 1965. 111p.

MENEGHELO, R. **Efeitos Antiproliferativos e Apoptóticos da Fosfoetanolamina Sintética no Melanoma B16F10**. São Paulo, 2007. 132 p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo.

NAGATSUKA, Y.; TOJO, H.; HIRABAYASHI, Y.; Identification and Analysis of Novel Glycolipids in Vertebrate Brains by HPLC/Mass Spectrometry. **Methods Enzymol**, v.417, p. 155- 67, 2006.

OUTHOUSE, E.L. Amino-ethyl phosphoric ester from tumours. **Biochemical Journal**, v.30, p. 197-201, 1936.

TATA, A. *et al.* Nanoassisted Laser Desorption-Ionization-MS Imaging of Tumors. **Analytical Chemistry**, v. 84, p. 6341–6345, 2012.

VINK, S. R. *et al.* Rationale and clinical application of alkylphospholipid analogues in combination with radiotherapy. **Cancer Treatment Reviews**, v.33, p.191-202, 2007.