

Como é Feito o Registro de Medicamentos Novos no Brasil

Dr. Sérgio de Andrade Nishioka*

RESUMO

O registro de medicamentos novos no Brasil é atribuição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Neste artigo, se explica como se faz a avaliação de dossiês de registro, a qual inclui uma parte ligada à qualidade do produto, realizada por quadros da própria Agência, e outra à sua eficácia e segurança, que conta com a participação de consultores externos. Ressaltam-se a independência que a ANVISA vem tendo quanto a suas avaliações, e o fato de que a avaliação de registros é desvinculada da questão do preço, que é analisada separadamente. A necessidade de uma maior aproximação entre pesquisa clínica e registro é identificada, assim como uma melhor regulação sanitária sobre o acompanhamento dos estudos clínicos.

Palavras-chave: Medicamento, Pesquisa clínica, Registro, Regulação, Vigilância sanitária.

ABSTRACT

The National Health Surveillance Agency (ANVISA) is responsible, in Brazil, for the registration of new drugs. This article explains how new drug applications are analyzed, including a quality assessment, made by internal staff, and

evaluation of efficacy and safety, that depends in part on the contribution of external advisers. The independence that ANVISA has had in its assessments and the fact that registration and pricing are analyzed independently of each other are highlighted. The need for clinical research assessment to be seen as a preliminary step for registration, and for a better regulation on follow-up of clinical trials is identified.

Key words: Clinical research, Drug, Health surveillance, Registration, Regulation.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o registro de produtos sob vigilância sanitária - medicamentos, alimentos, cosméticos, saneantes e produtos para saúde (anteriormente denominados correlatos) - está entre as atribuições da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A ANVISA é dirigida por um colegiado de cinco diretores, um dos quais é seu diretor-presidente. Desde a fundação da Agência, em 1999, a área de medicamentos tem estado entre as que estão sob supervisão do diretor-presidente. Esta área é organizada numa Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED), a qual atualmente se divide em quatro gerências,



Divulgação

* Médico Infectologista, Mestre em Epidemiologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias, Doutor em Epidemiologia, Gerente de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

As opiniões expressas neste artigo são de única responsabilidade de seu autor, e não refletem, necessariamente, as da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Quadro 1. Composição da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC)*
Gerência de Medicamentos Genéricos (GEMEG)*
Gerência de Medicamentos Similares (GEMES)*
Gerência de Isentos, Específicos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH)*
Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos (UPBIH)*
Unidade de Produtos Controlados (UPROC)
Núcleo de Gestão da Qualidade da Informação em Medicamentos (NUQIM)

* Registra medicamentos

Quadro 2. Principais regulamentações vigentes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre o registro de medicamentos*

Tipo de medicamento	Regulamento	Data
Novo (sintético e semi-sintético)	RDC nº 136	29.05.2003
Genérico	RDC nº 135	29.05.2003
Similar	RDC nº 133	29.05.2003
Biológico	RDC nº 315	26.10.2005
Fitoterápico	RDC nº 48	16.03.2004
Homeopático	RDC nº 139	29.05.2003
Específico	RDC nº 132	29.05.2003
Adequação dos medicamentos já registrados	RDC nº 134	29.05.2003

*As regulamentações da ANVISA estão no nível intralegal, ou seja, são subordinadas à legislação existente. A base legal aplicável ao registro de medicamentos é estabelecida pela Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, e pelo Decreto nº 79094, de 5 de janeiro de 1977. Especificamente para medicamentos genéricos há a Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Tanto essas leis como regulamentações sofreram correções e/ou modificações ao longo do tempo, que não estão apontadas neste quadro.

duas unidades e um núcleo (quadro 1), que nessa gerência-geral têm *status* semelhante. Nas quatro gerências e em uma das unidades são registrados medicamentos. Na GEPEC são registrados medicamentos novos sintéticos e semi-sintéticos, na UPBIH os medicamentos biológicos, inclusive as vacinas, e na GMEFH os medicamentos específicos, fitoterápicos e homeopáticos, e é feito controle dos medicamentos isentos de registro. Essas duas gerências e unidade avaliam submissões para o registro de novos medicamentos, enquanto na GEMEG e na GEMES só cópias de medicamentos são registradas.

Neste artigo será discutido o procedimento de registro adotado pela GEPEC. Há regulamentações diferentes para o registro dos diferentes tipos de medicamentos na ANVISA (quadro 2), e em consequência há algumas pequenas diferenças nos

processos de análise adotados para o registro de cada um deles. Por exemplo, a ANVISA não aceita a similaridade entre produtos biológicos, de forma que diferentes vacinas indicadas para a profilaxia de uma mesma doença devem ser registradas sempre como produtos novos, o que se aplica também aos demais produtos biológicos. De forma geral, porém, pode-se dizer que o que será discutido em seguida para a GEPEC também se aplica para o registro de novos medicamentos na UPBIH e GMEFH.

REGISTRO DE MEDICAMENTOS NA GEPEC

A GEPEC tem como uma de suas atividades o registro de medicamentos novos sintéticos e semi-sintéticos.⁽¹⁾ Isso não se restringe apenas ao registro inicial

propriamente dito, pois ao longo do tempo um produto pode sofrer modificações, as quais devem ser comunicadas pelo detentor de registro à ANVISA, onde são analisadas e autorizadas ou não. Essas alterações pós-registro incluem, entre outras, a mudança ou inclusão de um novo local de fabricação, a mudança de excipientes, alterações de embalagem e rotulagem, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, novas concentrações, novas indicações terapêuticas, ampliações de indicação, e alterações de texto de bula. A avaliação do pedido de registro de novas associações ou combinações em dose fixa de princípios ativos já registrados ou não também é atribuição da GEPEC. O registro de medicamentos é concedido por cinco anos, devendo ser renovado após esse período, o que deve ser feito após reavaliação do processo pela ANVISA. Por fim, se o detentor de registro quiser suspender a fabricação do medicamento, retirar do mercado apresentações ou o produto como um todo, tudo isso também irá requerer avaliação da Vigilância Sanitária, o que, para medicamentos novos, é feito pela GEPEC.

ANÁLISE DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS NOVOS

A análise da qualidade dos medicamentos é feita internamente à GEPEC, por farmacêuticos. Essa avaliação se faz dentro do que se denomina análise farmacotécnica, que inclui uma parte documental (formulários de petição de registro, comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização, licença de funcionamento da empresa, certificado de responsabilidade técnica, notificação de produção de lotes piloto, esta no caso de produtos nacionais, etc.) e uma parte ligada ao relatório técnico sobre o produto.⁽¹⁾ Importantes elementos da análise farmacotécnica são o Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle, emitido pela Gerência-Geral de

Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (GGIMP) da ANVISA, as informações técnicas sobre os princípios ativos, os testes de estabilidade - a partir dos quais se determina o prazo de validade do produto -, e diversos outros aspectos ligados à produção e controle de qualidade do produto submetido para registro. Para avaliação de testes de biodisponibilidade relativa, a GEPEC tem contado com a ajuda da Unidade de Avaliação de Estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos (UABBE), que é ligada à GEMEG, e que é onde na ANVISA se verifica se candidatos a medicamentos genéricos são bioequivalentes aos medicamentos de referência. A GEPEC pode vir a usar a colaboração de consultores externos para auxiliá-la na análise farmacotécnica, mas isso não se faz rotineiramente. A UPBIH, porém, utiliza-se do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) para avaliação do controle de qualidade de produtos biológicos.

ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA

A avaliação de eficácia e segurança de medicamentos novos pela Vigilância Sanitária, desde que esta era parte do Ministério da Saúde, sempre foi delegada a consultores externos, organizados em câmaras ou comissões, várias das quais existiram ao longo do tempo.^(2,3) Isso continua acontecendo, mas desde meados de 2003 esse modelo foi modificado. Hoje, procura-se incentivar que os próprios técnicos da ANVISA façam eles mesmos a avaliação de eficácia e segurança de um novo produto, mas não se abriu mão da consulta a especialistas externos à Agência. Parte dos dossiês de registro (relatório técnico, estudos não clínicos e clínicos, bula original, proposta de bula nacional) é enviada pelas empresas à ANVISA em forma eletrônica, e esse material é encaminhado a consultores *ad hoc* identificados em banco de dados mantido pela Agên-

O modelo atualmente adotado de avaliação de eficácia e segurança por consultores *ad hoc* agilizou a análise dos processos de registro

cia, ou a sociedades de especialidades médicas, as quais identificam possíveis consultores.^(1,4) Tanto num caso como no outro objetiva-se conseguir pessoas (geralmente, mas não necessariamente, médicos) que possuam conhecimento técnico para fazer as avaliações, e que não tenham conflitos de interesse que as impeçam de fazê-las. Os consultores recebem um roteiro de análise com os pontos principais a serem contemplados em suas avaliações, e devem declarar possíveis conflitos de interesse em um formulário padrão.

No modelo vigente de avaliação de eficácia e segurança, esta é feita em paralelo com a avaliação farmacotécnica. Na fase final de ambas as análises, quando os pareceres dos consultores já chegaram ou estão em vias de chegar, a GEPEC tem organizado encontros com as empresas que estão pleiteando o registro de novas moléculas. Nessas reuniões as empresas têm a oportunidade de apresentar seu produto ao corpo técnico da gerência, com ênfase nos ensaios clínicos. Tais reuniões têm sido úteis para esclarecimento de dúvidas, e para acerto do texto das indicações terapêuticas e advertências a serem incluídas na bula. Hoje está bem definido que é papel da ANVISA decidir a favor ou contra um registro, e que o papel dos consultores *ad hoc* é dar subsídios para essa decisão.

Existe ainda em atividade um grupo de consultores que se reúne bimestralmente, não mais para deliberar sobre registro de processos, mas para discutir temas na área de medicamentos que sejam de interesse para a GEPEC e para a ANVISA, de modo geral.⁽¹⁾ Esta Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME) tem sido muito útil para subsidiar posicionamentos da ANVISA em vários tópicos, como o dos *me-too*s⁽⁵⁾ uso *off label* de medicamentos,⁽⁶⁾ e a dos coxibes.⁽⁷⁻⁹⁾ A GMEFH também adotou mais recentemente modelo semelhante, tendo constituído a Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos (CATEF).

INDEPENDÊNCIA DA ANVISA NO REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS

A ANVISA tem adotado, nos últimos anos, posições de independência em relação a seus consultores internos e a outras agências reguladoras internacionais. O modelo atualmente adotado de avaliação de eficácia e segurança por consultores *ad hoc* agilizou a análise dos processos de registro, uma vez que ela é feita em paralelo com a análise interna, que se concentra fundamentalmente na qualidade do produto. Como, particularmente no caso de novas moléculas, são pelo menos dois consultores a quem a ANVISA solicita pareceres, não é raro que esses pareceres não sejam totalmente concordantes, e que por vezes sejam de fato discordantes. É imprescindível, nesse modelo, que a ANVISA tenha capacidade técnica para tomar decisões, e que deixe transparente no seu parecer conclusivo o porquê das decisões tomadas.

Embora tome conhecimento e se utilize habitualmente das avaliações feitas por outras agências reguladoras, a ANVISA não necessariamente respalda decisões tomadas por elas. A ANVISA, por exemplo, não tem registrado medicamentos antineoplásicos novos sem que sua eficácia esteja respaldada por ensaios clínicos fase III que

tenham avaliado desfechos importantes, como sobrevida.⁽¹⁰⁾ Outras agências têm se utilizado de critérios menos exigentes para a concessão de registros provisórios desses produtos, mas tal não tem sido adotado pela ANVISA, por discordar quanto a existirem nesses casos elementos suficientes para registro mesmo que provisório, além de não haver previsão legal para esse tipo de registro no Brasil.

Para ser independente na tomada de decisões como as descritas acima é preciso que a ANVISA tenha quadros preparados tecnicamente para isso, sendo necessário um número de técnicos adequado para atender à demanda existente, e a sua contínua qualificação. Não é provável nem desejável que a ANVISA algum dia venha a prescindir do auxílio de consultores externos, mas é fundamental que ela se valha desse auxílio para tomar melhores decisões, desde que não seja totalmente dependente de seus pareceres.

REGISTRO DE MEDICAMENTOS E PREÇO

A concessão de registro, hoje, está desvinculada da questão do preço. A regulação de preço é feita pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que é uma câmara interministerial na qual a ANVISA ocupa a secretaria-executiva. A Gerência de Avaliação Econômica de Produtos Novos e Novas Apresentações (GERAE), que pertence à Gerência-Geral de Regulação Econômica e Monitoramento de Mercado (GGREM), é quem subsidia tecnicamente a CMED na negociação que esta faz com as empresas farmacêuticas sobre o preço de novos medicamentos a serem introduzidos no mercado brasileiro. A autorização de comercialização de medicamentos no Brasil, diferentemente de outros países, depende não só do seu registro, mas também do acordo sobre preço. A única condição ligada à análise de preço que interfere no registro de um medicamento é a necessidade de apresentação por parte

da empresa interessada, no momento de submissão do mesmo, de informações econômicas preliminares. Tais informações, que devem ser fornecidas em cumprimento à Lei n. 10742, de 6 de outubro de 2003, que modifica a Lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976, devem ser consideradas suficientes pela GERAE para que a GEPEC possa conceder um novo registro.

PESQUISA CLÍNICA E REGISTRO

Além de suas atividades ligadas ao registro de medicamentos, descritas acima, a GEPEC também é responsável pela avaliação de protocolos de pesquisa com medicamentos e, por enquanto, de produtos para a saúde. Sobre essa outra atividade foi publicada recentemente uma revisão,⁽¹¹⁾ na qual se explica o papel da Vigilância Sanitária na avaliação desses estudos em adição ao desempenhado, do ponto de vista ético, pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Após aquele artigo ter sido redigido foi publicada a RDC n. 219, de 20 de setembro de 2004, que representou um avanço em relação à regulamentação então vigente, que era da época da extinta Secretaria de Vigilância Sanitária.⁽¹²⁾ Não é escopo deste artigo discutir pesquisa clínica em detalhe, mas me parece importante abordar alguns de seus aspectos que têm aplicação direta com o registro, o que será feito, de forma breve, em seguida.

Como se viu anteriormente, a ANVISA recebe para o registro um dossiê que contém, entre outros documentos, os estudos não clínicos e clínicos. Diferentemente de outras agências reguladoras mais avançadas, como a *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, a ANVISA não tem a tradição de acompanhar o desenvolvimento de novos medicamentos ao longo das diferentes fases de estudo por que esses passam. Não só não existe tradição, como também não há arcabouço legal que exija que tal aconteça. Qualquer empresa

pode solicitar o registro de um medicamento sem que nenhum estudo com o mesmo tenha sido realizado no Brasil.

Na prática, após o reconhecimento, pelo Brasil, das patentes (Lei n. 9279, de 15 de maio de 1996), e a publicação de uma série de resoluções pelo Conselho Nacional de Saúde disciplinando a pesquisa clínica sob o ponto de vista ético,^(13,14) empresas multinacionais têm trazido estudos clínicos para o Brasil. Até hoje, na maioria dos casos, têm sido trazidos ensaios clínicos multicêntricos fase III, uma minoria de estudos fase II, e quase nenhum estudo fase I. Por outro lado, a comparativamente incipiente indústria farmacêutica nacional começa a (ou manifesta interesse em) desenvolver novos produtos, em geral novas formulações, não novas moléculas. Também, em cumprimento à regulamentação da ANVISA (RDC n. 134, de 29 de maio de 2003), empresas têm realizado ensaios clínicos com medicamentos já no mercado, mas registrados numa época em que não se requeria para o registro evidência de eficácia e segurança produzida por ensaios clínicos. Tais estudos serão exigidos para a renovação do registro desses produtos e, em alguns casos, como o de combinações em dose fixa com múltiplos princípios ativos, haverá necessidade de supressão de um ou mais destes.

Nesse cenário, a GEPEC, que é a gerência que avalia os estudos clínicos com todos os medicamentos, inclusive os que serão registrados em outras gerências, tem procurado, além da análise documental exigida pela regulamentação, fugir de uma repetição de analisar os protocolos sob aspectos éticos, o que já é feito por CEPs e CONEP, e concentrar sua preocupação nos aspectos metodológicos desses estudos, e de sua possível futura utilização como evidência para o registro no Brasil. Está longe de ser o que fazem FDA e outras agências reguladoras, mas caminha na mesma direção, ou seja, considerar que estudos clínicos com novos medicamentos fazem parte da constru-

ção de evidências que eventualmente justificarão o seu registro. Assim sendo, questionamentos pertinentes quando da análise de protocolos podem direcionar o desenvolvimento de novos medicamentos, evitando a realização de estudos mal delineados que não poderão servir de subsídio para o registro por suas falhas metodológicas. Tais questionamentos, em conseqüência, acabam facilitando a futura tarefa de avaliação de dossiês de registro, apressando a disponibilidade no mercado de medicamentos com eficácia e segurança comprovadas.

Resta ainda, à GEPEC e à ANVISA, desenvolver novas regulamentações dirigidas ao acompanhamento dos ensaios clínicos realizados no Brasil. É necessário que eventos adversos observados durante ensaios clínicos sejam notificados à vigilância sanitária, e que esta tenha capacidade de analisá-los com agilidade e eficiência. A regulamentação sobre notificação de adventos adversos já passou por consulta pública⁽¹⁵⁾ em 2004, mas não foi ainda publicada porque a ANVISA ainda não disponibilizou um sistema que permita que ela possa ser feita *on-line*, e que caia em um banco de dados, de forma a permitir seu processamento imediato. É igualmente importante que a ANVISA regulamente a inspeção ou auditoria de ensaios clínicos. Isso permitirá que ela possa de fato verificar como pelo menos uma amostra de ensaios clínicos esteja sendo ou tenha sido conduzida. Atualmente os protocolos são aprovados com base ao que se afirma que será feito, e não há verificação prática, nem por parte da Vigilância Sanitária nem tampouco pelo sistema CEP/CONEP, do que de fato está sendo feito. As únicas exceções são os estudos de bioequivalência que, dentro da regulação de medicamentos genéricos, são inspecionados pela Coordenação de Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência (CIBIO), atualmente subordinada à Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS).

A regulamentação sanitária brasileira de registro de medicamentos, inclusive medicamentos novos, está, pois, numa fase de consolidação

CONCLUSÃO

Creio que se possa dizer que o registro de medicamentos no Brasil está bem regulamentado hoje em dia, podendo necessitar ainda de pequenos ajustes, mas sendo comparável em conteúdo à regulamentação de outras agências reguladoras mais avançadas. A regulamentação sanitária brasileira de registro de medicamentos, inclusive medicamentos novos, está, pois, numa fase de consolidação, que dependerá muito da atenção que a ANVISA dará à área em termos tanto de recrutamento como em capacitação de recursos humanos. Existe uma tentativa de aproximação entre as áreas de pesquisa clínica e registro. A primeira, porém, requer ainda melhor regulamentação sanitária, e talvez uma maior integração com a CONEP. Investimento em pessoal e em capacitação do mesmo por parte da ANVISA é também condição necessária para consolidação e desenvolvimento da pesquisa clínica, e sua possibilidade de maior integração com o registro. ♦

REFERÊNCIAS

1. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil. 20 de janeiro de 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm. Consulta em: 2 de maio de 2006.
2. Anônimo. A Conateme e meio século de regulamentação. Boletim da Sobravime. 1997;27:1-2.
3. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. De Cateme a Cateme: relação das diversas câmaras de consultores da vigilância sanitária sobre medicamentos.

4. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Posicionamento da Anvisa quanto ao registro de medicamentos novos considerados como me-toos. 9 de junho de 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/metoos.htm>. Consulta em: 2 de maio de 2006.
5. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. 23 de maio de 2005. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm. Consulta em 2 de maio de 2006.
6. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos/Unidade de Farmacovigilância. Riscos e benefícios dos inibidores seletivos de COX-2: recomendações da Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME). 21 de fevereiro de 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/cateme/cox2.htm>. Consulta em: 2 de maio de 2006.
7. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Posicionamento da Anvisa quanto aos inibidores seletivos de COX-2. 7 de abril de 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/cateme/posicionamento_cox2.htm. Consulta em: 2 de maio de 2006.
8. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Posicionamento da Anvisa quanto aos inibidores seletivos de COX-2: atualização. 28 de abril de 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/cateme/posicionamento_cox2_atualizacao.htm. Consulta em: 2 de maio de 2006.
9. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Esclarecimento sobre a posição da Anvisa quanto ao registro de medicamentos antineoplásicos novos. 17 de fevereiro de 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2004/170204.htm>. Consulta em: 2 de maio de 2006.
10. Nishioka SA, Sá PFG. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. Rev Assoc Med Bras. 2006;52:60-2.
11. Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. Avaliação de protocolos de estudos clínicos pela Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos. 12 de julho de 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/avaliacao.htm>. Consulta em: 2 de maio de 2006.
12. Freitas CBD, Hossne WS. Pesquisa com seres humanos. In: Campana AO, organizador. Investigação científica na área médica. São Paulo: Manole; 2001;205-19.
13. Lousana G, Acceturi C. Histórico da pesquisa clínica. In: Lousana G, organizador. Pesquisa clínica no Brasil. Rio de Janeiro: Revinter. 2002;1-18.
14. Consulta Pública n. 04, de 19 de janeiro de 2004. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[6217-1-0\].pdf](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[6217-1-0].pdf). Consulta em: 2 de maio de 2006.

Endereço para correspondência:

*Agência Nacional de Vigilância Sanitária -
Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e
Ensaios Clínicos - SEPN 515, Bloco B, Edifício
Omega - CEP 70770-502 - Brasília - DF.*