



## NOTA TÉCNICA Nº 23/2020/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.910775/2020-98

A pandemia do SARS-CoV-2, o novo coronavírus responsável pela doença Covid-19, exige de todos o compromisso com a saúde pública. E, nesse sentido, a Anvisa se coloca à disposição da comunidade científica e do setor produtivo de medicamentos e produtos para saúde no intuito de discutir as propostas de novos ensaios clínicos de forma prioritária e dar suporte para aqueles que já estão em andamento. Assim, a presente nota técnica traz orientações aos patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa e estudos de bioequivalência a fim de viabilizar a condução dos ensaios clínicos no Brasil com a celeridade que o momento exige e garantindo a segurança dos participantes.

### 1. Relatório

Este documento apresenta **orientações aos patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa e estudos de bioequivalência (BE), considerando as medidas de enfrentamento ao novo coronavírus**. Esta ação visa garantir a segurança dos participantes e cumprir com os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC) e Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência (BPBD/BE), minimizando os riscos à integridade dos estudos realizados nesse período. Este documento poderá ser atualizado sempre que necessário, com a contribuição de todos os envolvidos em pesquisa clínica.

### 2. Análise

Em decorrência da pandemia do novo coronavírus, as autoridades federais, estaduais e municipais têm estabelecido medidas para o enfrentamento dessa emergência de saúde pública. Por essa razão, os ensaios clínicos autorizados pela Anvisa e os estudos de Bioequivalência que se encontram em andamento no país poderão ser afetados de diversas maneiras, como:

- isolamento ou quarentena dos participantes dos ensaios clínicos;
- os participantes e/ou pessoal envolvido na condução dos ensaios clínicos serem infectados pelo novo coronavírus;

- fechamentos de centros de pesquisa clínica;
- restrição de deslocamento dos participantes;
- restrição na disponibilidade de profissionais de saúde para atuação nos ensaios clínicos, seja por seu envolvimento nas atividades assistenciais diante da crescente demanda dos serviços, seja por seu adoecimento;
- interrupções na cadeia de suprimentos do produto sob investigação e outros materiais utilizados nos estudos.

As medidas para o enfrentamento da Covid-19 também poderão impor dificuldades ao pessoal responsável pela realização dos estudos e aos participantes de ensaios clínicos para o cumprimento integral dos procedimentos estabelecidos no protocolo clínico aprovado pelas instâncias ética e regulatória. Tais dificuldades poderão estar relacionadas, por exemplo, à:

- dispensação e/ou administração do produto sob investigação ao participante do ensaio clínico;
- adesão do participante às visitas de rotina programadas, incluindo aquelas para a coleta de material.

### 3. Conclusão

Assim, poderá haver desvios inevitáveis ao protocolo devido às medidas de enfrentamento ao novo coronavírus.

Nesse contexto, podem ser necessárias modificações no protocolo clínico com o objetivo de adequá-lo à nova realidade. Portanto, seguem abaixo as orientações da Anvisa a respeito:

#### - 3.1. *Ensaio Clínicos em Andamento*

- Deve-se garantir a segurança dos participantes e manter a condução do ensaio clínico em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC);
- É essencial que os participantes do ensaio clínico sejam mantidos informados sobre as modificações do protocolo que possam afetá-los;
- Os patrocinadores em conjunto com os investigadores clínicos e Comitês de Ética poderão decidir pela descontinuação ou não de um participante no ensaio clínico, objetivando preservar sua proteção. Tais decisões dependerão de circunstâncias específicas, incluindo: a natureza do produto sob investigação, a capacidade de realizar um monitoramento de segurança adequado, o impacto potencial sobre o ensaio clínico, a cadeia de suprimentos de produtos, estado clínico do participante e a natureza da doença em estudo;
- Devido às restrições de deslocamento dos participantes de ensaio clínico, os patrocinadores devem avaliar se há métodos alternativos para avaliação de segurança (por exemplo, contato telefônico, visita virtual, local alternativo para avaliação, incluindo laboratórios locais ou centros de imagem) que possam ser implementados, observando sempre a segurança dos participantes do ensaio clínico;
- Com o objetivo de garantir integralmente a segurança dos participantes de ensaio clínico, os patrocinadores devem definir se são necessárias as visitas presenciais, como por exemplo, para a realização dos procedimentos de avaliação da segurança ou do uso seguro do produto sob investigação. O Patrocinador pode optar por realizar visitas por telemedicina, obedecendo os requisitos definidos na Portaria nº 467 de 20 de março de 2020. Os investigadores e a equipe do centro que irão conduzir visitas por telemedicina devem ser treinados em como realizar visitas por videoconferência. Devem

ser implementados procedimentos para manter a privacidade de um participante do estudo, como seria feito em uma visita clínica presencial. O investigador/equipe do centro e o participante do estudo devem confirmar suas respectivas identidades antes de iniciar uma visita por videoconferência.

- Caso o Patrocinador decida fazer avaliações de desfechos clínicos do estudo de forma remota, estas avaliações devem ser feitas de maneira mais similar possível às realizadas presencialmente, protegendo a segurança e privacidade dos participantes. Na medida do possível, os patrocinadores devem garantir que os métodos e a realização de avaliações remotas sejam consistentes entre centros, participantes e visitas para minimizar a variabilidade dos dados. Por exemplo, se um patrocinador decidir que o vídeo é o método preferido de avaliação remota em um estudo clínico, o uso de métodos diferentes (por exemplo, telefone e vídeo no mesmo estudo) para realizar avaliações pode aumentar a variabilidade. No entanto, a manutenção da consistência nos métodos de avaliação deve ser equilibrada contra a necessidade de minimizar dados ausentes e a decisão de usar métodos diferentes deve ser justificada na documentação do estudo.
- Os procedimentos de triagem para Covid-19 em participantes de ensaio clínico não precisam ser relatados à Agência como emenda ao protocolo. Essa disposição se aplica mesmo que os procedimentos de triagem sejam realizados durante as visitas programadas, exceto nos casos em que o patrocinador pretenda incorporar os dados coletados sobre a Covid-19 como parte de um novo objetivo do ensaio clínico;
- A adoção de processos alternativos ou a modificação de processos existentes deve levar em conta o protocolo clínico aprovado e a situação do local/região onde o ensaio clínico está sendo conduzido quanto às ações de contingência vigentes. As emendas ao protocolo clínico realizadas, exclusivamente, em virtude das medidas de enfrentamento da Covid-19 não necessitam de autorização da Anvisa. Incluem-se as seguintes modificações: alterações no protocolo para minimizar ou eliminar riscos imediatos ou para proteger a vida e o bem-estar dos participantes da pesquisa, como, por exemplo, reduzir a exposição ao novo coronavírus. Essas emendas devem ser submetidas no relatório anual do ensaio clínico como preconizado pela regulamentação vigente;
- No relatório anual do ensaio clínico devem constar informações e justificativas sobre a necessidade de modificações ou emendas ao protocolo em face das ações de enfrentamento à Covid-19 e eventuais impactos dessas modificações/emendas na integridade do estudo clínico. Além dessas, devem ser prestadas informações sobre quais e como os participantes do estudo foram afetados;
- Todas as medidas devem ser tomadas a fim de proteger os participantes do ensaio clínico, em especial aqueles que fazem parte do grupo de risco para o novo coronavírus. Dessa forma, não há impedimento do ponto de vista sanitário em realizar a entrega direta do medicamento experimental na residência do participante do estudo clínico caso o medicamento seja de uso domiciliar, desde que o participante seja orientado adequadamente quanto ao uso pelo centro de pesquisa e sejam mantidos todos os registros necessários, incluindo comprovante de recebimento do medicamento pelo participante, de forma a garantir a rastreabilidade de todas as informações e a manutenção das condições adequadas de transporte e armazenamento. Todas essas medidas devem ser informadas no relatório anual do estudo. Informações sobre a viabilidade desta abordagem também devem ser descritas no relatório e documentadas no arquivo do estudo (por exemplo: se o medicamento é adequado para envio na residência do participante e como será a destruição/devolução; como a integridade e estabilidade do medicamento será mantido durante o transporte (principalmente os de cadeia fria), como a contabilidade do medicamento e a avaliação da aderência ao tratamento será conduzida, etc);
- Se as modificações ao protocolo clínico resultarem em alteração dos planos de gerenciamento de dados e/ou análise estatística, o patrocinador deve considerar fazê-lo, discutindo com a Anvisa por meio dos canais oficiais de atendimento. Antes do bloqueio do banco de dados, os patrocinadores devem abordar no plano de análise estatística como os desvios de protocolo relacionados à Covid-19 serão tratados nas análises pré-estabelecidas;
- Se as visitas programadas de monitoria presencial, ou seja, no centro de pesquisa, forem interrompidas, os patrocinadores devem considerar a otimização do uso de programas de monitoria central e outras alternativas para manter a supervisão adequada dos centros onde está sendo realizado o ensaio clínico.
- Uma abordagem baseada em risco deve ser considerada, com foco em determinados centros, dados e processos que sejam críticos para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisa e a integridade dos dados do estudo. O plano de monitoria deve ser revisado caso novas abordagens tenham que ser implementadas e o impacto dessas alterações de monitoria devem ser descritos no relatório anual do ensaio clínico
- É possível a realização de monitoria remota caso as visitas programadas de monitoria presencial tenham que ser interrompidas. A verificação remota dos documentos-fonte deve ser realizada somente se estritamente necessário, visando a segurança do participante e a integridade dos dados. É importante que

se faça uma avaliação de risco para determinar quais seriam os riscos do participante e do estudo caso a verificação de documentação-fonte não seja realizada em um futuro próximo.

- O foco da verificação remota dos documentos-fonte deve ser nos dados críticos, como eficácia primária e dados importantes de segurança.
- Caso a verificação remota seja necessária, as partes envolvidas no processo devem estar de acordo (como por exemplo, investigador principal, instituição/CEP e participante).
- Para verificação remota dos documentos-fonte, deve-se atentar para que a confidencialidade do participante seja mantida e que seja realizada de maneira que não sobrecarregue a equipe do centro de pesquisa com a demanda extra relacionada à monitoria remota. Além disso, a verificação remota de dados-fonte só deve ser realizada caso se tenha uma conexão segura de internet em um computador protegido contra acesso não autorizado ao dado e que seja conduzida em local que não permita que pessoas não autorizadas possam ver a documentação.
- O procedimento utilizado para monitoria remota deve estar documentado e disponível nos arquivos do estudo. O monitor e equipe do centro devem ser treinados sobre este procedimento. Além disso, é recomendável que o monitor assine um acordo de confidencialidade por escrito, comprometendo-se a utilizar a documentação-fonte de forma adequada, destruir de forma segura qualquer cópia de documento-fonte (papel ou eletrônico) assim que for utilizada para verificação dos dados-fonte e comprometendo-se a não fazer nenhuma cópia (ou gravação) de qualquer documento-fonte que contenha as informações do participante.
- O patrocinador deve implementar um processo de controle de qualidade para verificar se a privacidade e confidencialidade do participante e dos dados foram mantidos no documento-fonte obliterado;
- Algumas opções de verificação remota de documentos-fonte incluem:
  - Compartilhamento dos documentos-fonte em um repositório eletrônico seguro (por exemplo: sistema eletrônico do patrocinador, nuvem). Para este caso, as informações no documento-fonte que identifiquem o participante devem estar obliteradas. Após a verificação remota, os documentos devem ser excluídos de forma segura;
  - Utilização de prontuários eletrônicos seguros e com informações rastreáveis. O centro deve fornecer acesso “somente leitura” ao monitor para revisão do documento-fonte. Neste caso, o monitor deve estar sozinho em sua área de trabalho enquanto acessa o prontuário, com objetivo de evitar que pessoas não autorizadas também tenham acesso às informações do prontuário;
  - Videoconferência, em que a equipe do centro mostra os documentos-fonte ao monitor para revisão. Neste caso, não há necessidade de obliterar as informações do participante desde que a conferência não seja gravada e que ela seja feita de forma confidencial e segura.
- No caso de estudos que possuem equipe cega e não cega, se os documentos fonte contiverem informações que potencialmente possam quebrar o caráter cego do estudo, devem ser estabelecidos controles para proteger o caráter cego antes do compartilhamento de documentos fonte do centro com o Patrocinador.
- As atividades de monitoria remota e monitoria centralizada devem ser documentadas com o mesmo nível de detalhe das atividades de monitoria presencial, e quaisquer ações resultantes para resolver problemas identificados na revisão de documentos de origem remota devem ser consistentes com os procedimentos e processos descritos no Plano de Monitoria do estudo.
- Todos os desvios inevitáveis do protocolo clínico em face das ações de enfrentamento à Covid-19 devem ser documentados. Esforços para minimizar os impactos na integridade do ensaio clínico e para registrar os motivos dos desvios do protocolo são importantes.
- É essencial que medidas de acompanhamento robustas sejam planejadas e prontas para serem implementadas quando a situação for normalizada. Provavelmente, isso deve incluir um aumento de monitorias presenciais no centro por um período suficiente para garantir que o impacto da redução de monitorias possa ser minimizado e que os problemas possam ser resolvidos ou documentados adequadamente no relatório do estudo clínico.
- É importante que sejam elaborados ou revisados procedimentos que descrevam as abordagens a serem utilizadas para proteger os participantes do estudo e para gerenciar o estudo, considerando os desvios de protocolo decorrentes das medidas de enfrentamento da COVID-19.

Avaliações sobre a condução dos ensaios clínicos devem ser baseadas no risco e devem levar em conta a opinião de todas as partes relevantes envolvidas com o estudo. Os riscos devem ser reavaliados à medida que a situação da pandemia se altere. É importante que essas avaliações sejam registradas e estejam disponíveis no arquivo do estudo.

### - 3.2. Informações específicas para ensaios clínicos com medicamentos para COVID-19

- Com o objetivo de dar celeridade à disponibilização de medicamentos que possam auxiliar no alívio dos efeitos individuais e coletivos da pandemia da COVID-19, a Anvisa instituiu no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) o Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Pós-registro de medicamentos para prevenção ou tratamento da COVID-19, que analisa, dentre outras atribuições, os pedidos de anuência de estudos clínicos com medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19, de forma prioritária, no prazo médio de 72 horas após a submissão formal do protocolo.
- O novo fluxo adotado para essa avaliação no prazo acelerado é o seguinte:

1 - A empresa interessada deve enviar um e-mail para ComitCOVID-19@anvisa.gov.br, com as seguintes informações:

- Assunto da mensagem: nome da empresa/Ensaio Clínico Covid-19/Nome do medicamento experimental/Fase do projeto (I, II ou III);
- Texto: dados resumidos da pesquisa, cronograma de peticionamento e previsão de início dos estudos no Brasil;
- Anexos: Documentação completa do DDCM e de pelo menos 1 DEEC, de acordo com a RDC 09/2015.

2- O Comitê avalia a documentação e encaminha por e-mail os principais questionamentos referente ao DDCM e DEEC;

3 - A empresa submete o DDCM/DEEC oficialmente pelo DATAVISA com as respostas aos questionamentos encaminhados por e-mail. O DEEC deve ser protocolado solicitando priorização de análise nos termos do Inciso I do Art. 6º da RDC 204/2017.

4 - Caso as questões sejam sanadas, o DDCM/DEEC é autorizado. O Comitê poderá agendar uma reunião com a empresa para esclarecer as questões pendentes e o estudo poderá ser autorizado mediante compromisso da empresa de submeter a documentação faltante (se aplicável).

- Se a empresa protocolar formalmente o DDCM/DEEC sem ter apresentado previamente a documentação completa, pode não ser possível a manifestação no prazo médio de 72h.
- Referente ao monitoramento desses estudos por parte do patrocinador, devido ao isolamento social e a urgência em se analisar os dados coletados, é razoável que as visitas de monitorias não sejam presenciais. Neste caso, o patrocinador deve utilizar critérios e abordagens alternativas para garantir a segurança do participante e a integridade dos dados do estudo, como:
  - Seleção de centros com experiência em pesquisa clínica com intuito de garantir adequado cumprimento de BPC;
  - Condução de treinamento em BPC para toda equipe antes do início do estudo, de acordo com as diretrizes do guia E6, revisão 2 (R2) do ICH (Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano);
  - Monitoria baseada em risco, com definição detalhada dos critérios a serem utilizados para verificação dos dados do estudo. O Patrocinador do estudo pode optar por realizar monitoria presencial, monitoria remota, monitoria centralizada, ou uma combinação dos três. O patrocinador deve documentar a fundamentação da estratégia de monitoria escolhida e os critérios de risco utilizados no Plano de Monitoria ou em documentos específicos do estudo;

- o Preferência pela utilização de Formulário de Relato de Casos (CRF) eletrônico para registrar todas as informações exigidas pelo protocolo;
- o Definição de procedimentos de como as monitorias remotas serão realizadas. Em geral, a verificação remota da documentação-fonte não é recomendável. Entretanto, considerando que os estudos com COVID-19 provavelmente não conseguirão realizar monitorias presenciais, deve-se prever pelo menos a verificação remota de dados essenciais a serem definidos pelo patrocinador e em concordância com os requerimentos éticos, com objetivo de garantir a segurança do participante e a integridade dos dados. Como exemplo de dados essenciais, cita-se a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), critérios de elegibilidade, avaliação dos desfechos principais do estudo, avaliação de segurança do participante, aderência ao tratamento em estudo e manutenção do cegamento do estudo, se houver, entre outros a depender do desenho e da finalidade do estudo. Todas as orientações descritas no item “3.1 - Ensaios clínicos em andamento” também são válidas para estudos de COVID19;
- o A abordagem do tipo de monitoria (presencial, remota, centralizada) deve estar descrita no protocolo e no TCLE;
- o Caso o protocolo não preveja nenhuma monitoria presencial, é importante que o centro garanta que toda documentação-fonte enviada para monitoria seja realmente do participante a ser verificado;
- o Caso o Patrocinador opte por realizar monitoria centralizada, deve haver treinamentos e reuniões com os investigadores, e amplas orientações por escrito, para garantir a condução apropriada do estudo em conformidade com as BPC e com o protocolo. Amostragem estatisticamente controlada pode ser um método aceitável para selecionar os dados a serem verificados. A monitoria centralizada dos dados acumulados deve ser realizada tempestivamente e apoiada por pessoas devidamente qualificadas e treinadas (ex., gerentes de dados, bioestatísticos). Maiores detalhes de como as monitorias centralizadas devem ser realizadas estão descritos no item 5.18.3 do guia E6(R2) do ICH;
- o Os relatórios de monitoria presencial, remota ou centralizada devem ser fornecidos tempestivamente para o patrocinador para revisão e acompanhamento. Os resultados das atividades de monitoria devem ser documentados de forma suficientemente detalhada para permitir verificar o cumprimento de BPC, do protocolo e do plano de monitoria.

### - 3.3. Informações específicas para ensaios clínicos com dispositivos médicos para COVID-19

- Todas as orientações descritas acima devem ser consideradas para os ensaios clínicos com dispositivos médicos, quando aplicáveis;
- Com vistas à necessidade de análise tempestiva por parte da Anvisa dos ensaios clínicos usualmente utilizados para a validação de dispositivos médicos (conforme preconizado em normas técnicas e especificações de projeto) tais como respiradores/ventiladores mecânicos entre outros, em virtude da utilização dos mesmos no cenário de combate a COVID-19, foi publicada em 17/04/2020 a RDC 375/2020 que altera o regime de submissão de ensaios clínicos para a validação de dispositivos médicos de classes III e IV identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2.
- Considerando a necessidade de verificação, por parte da Anvisa, das especificações do projeto com relação aos dispositivos médicos, no ato de submissão do ensaio clínico deverão ser acrescentadas as informações técnicas relacionadas ao atendimento dos requisitos necessários ao desempenho do dispositivo considerando as necessidades médicas relacionadas ao cenário de combate ao COVID-19.
- Para a submissão das investigações clínicas regidas pela RDC 375/2020, deverá ser acessado o peticionamento eletrônico da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/sistema-de-peticionamento>) na área de “produtos para saúde” e efetuar o peticionamento e protocolização eletrônica da documentação utilizando o assunto 80105 - ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de Ensaio Clínico - Dispositivos Médicos, e submeter , de forma eletrônica a seguinte documentação:

1 - Formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da ANVISA. ( disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/produtos/pesquisa-clinica> )

2 - Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU) específica ( no lugar dessa documentação pode ser submetida a documentação do projeto com informações técnicas relacionadas ao atendimento dos requisitos necessários ao desempenho do dispositivo considerando as necessidades médicas relacionadas ao cenário de combate ao COVID-19);

3 - Protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC (protocolo relacionado ao processo de validação do dispositivo médico em seres humanos delineando com será o processo de investigação das especificações do projeto no cenário clínico);

4 - Comprovante de que o ensaio clínico está registrado na base de dados de registro de pesquisas clínicas International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Commite of Medical Journals Editors (ICMJE) – (Para informação, no Brasil o REBEC é uma base de registros reconhecida pela OMS e é aceita assim com as demais citadas);

5 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.

- Cabe ressaltar que os demais ritos definidos pela RDC 10/2015 relacionados ao processo de notificação continuam válidos para esses processos , tais como a submissão do relatório final do estudo , assim como a notificação dos eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação no formulário eletrônico específico ([http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=28308](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28308)).

#### - 3.4. Informações específicas aos Centros de Bioequivalência:

- Todas as orientações descritas acima devem ser consideradas pelos Centros condutores de estudos de bioequivalência quando aplicáveis;
- Para os estudos de bioequivalência ainda não iniciados, sugere-se o adiamento do primeiro e dos demais períodos de internação dos sujeitos de pesquisa, em consonância com as medidas locais de contingência estabelecidas pelas autoridades de saúde;
- Para os estudos de bioequivalência já iniciados em que ainda não tenha sido realizado um ou mais períodos de internação, sugere-se o adiamento desses períodos. Nesse caso, deve-se descrever nos relatórios finais do estudo os potenciais impactos desse adiamento.
- Para Centros de Bioequivalência situados em localidades onde não há restrições das autoridades estaduais e municipais para a condução de suas atividades, ou que tais restrições possam ser substituídas por medidas que visam proteger os participantes do estudo bem como os profissionais de saúde envolvidos, é necessária a adoção de procedimentos especiais para a continuidade de suas atividades. Tais procedimentos deverão incluir mas não se limitam à: distanciamento com possível utilização de barreira física entre os participantes; adoção de critérios adicionais de seleção e recrutamento incluindo realização de testagem RT-PCR para SARS-COV-2 considerando o menor tempo possível entre a coleta do material biológico e o resultado dessa testagem para admissão do participante no Centro; utilização de protetores faciais e outros equipamentos de proteção individual; limitação da circulação de pessoal não essencial ao estudo; realização de procedimentos adicionais de desinfecção/sanitização; participação somente de profissionais de saúde que não atuam na linha de frente de combate ao COVID-19; possuir aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para o protocolo ou emenda que descreva as medidas de mitigação do risco a serem seguidas.

#### - 3.4.1. Informações e/ou dados a serem enviados no Relatório Anual do Ensaio Clínico e Relatórios Finais de Estudos de Bioequivalência (BE) afetados pelas medidas de enfrentamento da Covid-19:

1. Esclarecimentos e discussão, se aplicável, sobre as medidas implementadas para gerenciar o ensaio clínico, caso tenha sido interrompido, em face das ações de enfrentamento à Covid-19;
2. Lista de todos os participantes afetados pela interrupção do ensaio clínico, utilizando-se o identificador de número exclusivo do participante e pelo centro de pesquisa, além de esclarecimentos sobre como a participação do indivíduo foi afetada;
3. Documento contendo as análises e respectivas discussões abordando os eventuais impactos das medidas de contingência implementadas (por exemplo, descontinuação do participante do ensaio clínico ou descontinuação do ensaio clínico, adoção de procedimentos alternativos usados para coletar dados críticos de segurança e/ou eficácia) nos resultados de segurança e eficácia relatados para o estudo.

Para informações adicionais sobre a condução de ensaios clínicos durante a pandemia da Covid-19, o interessado deverá entrar em contato com a Anvisa pelo Fale Conosco, com o título “PESQUISA CLÍNICA -enfrentamento da Covid-19” e “BIOEQUIVALÊNCIA -enfrentamento da Covid-19”.

#### 4. Referências:

1. [FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic, 02 Jul 2020.](#)
2. [EMA/HMA Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 \(Coronavirus\) pandemic, Version 3 \(28/04/2020\).](#)
3. [MHRA Guidance: Managing clinical trials during Coronavirs \(COVID-19\), 21May20.](#)
4. HSA Guidance on the conduct of clinical trials in relation to the COVID-19 situation, 27Mar2020.
5. RDC 09/2015 - [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC\\_09\\_2015\\_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6)
6. RDC 10/2015 - <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29315>
7. RDC 375/2020 - <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-375-de-17-de-abril-de-2020-253004636>
8. Ventilador pulmonar: passo a passo básico para produção  
- <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Desenvolvimento+e+Regularização+de+Ventiladores.pdf/9ef89d9e-be4f-4236-ba43-eebba742299c>
9. MHRA - Rapidly Manufactured Ventilator System  
- [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/876167/RMVS001\\_v3.1.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/876167/RMVS001_v3.1.pdf)
10. List of Priority Medical Devices in the context of COVID-19 - <https://www.paho.org/en/documents/list-priority-medical-devices-context-covid-19>

#### 5. Histórico de alterações:

- 23/03/2020 (NT 03/2020): Emissão inicial;
- 22/04/2020 (NT 14/2020): Inclusão do item “Ensaios clínicos de COVID-19”; - “Informações específicas para ensaios clínicos com dispositivos médicos destinados ao combate da COVID-19”; detalhamento sobre verificação remota de documento-fonte; telemedicina; alteração de terminologia em todo texto para ficar alinhada com as regulamentações vigentes; e atualização das referências.
- 15/06/2020 (NT 22/2020): atualização sobre a verificação remota de documento-fonte; alteração de terminologia em algumas partes do texto para ficar alinhada com as regulamentações vigentes, inclusão de procedimentos especiais para retorno dos centros de bioequivalência em localidades onde não há restrições das autoridades estaduais e municipais para a condução de suas atividades e atualização das referências.
- 13/07/2020 (NT 23/2020): inclusão da necessidade de treinamento para visitas de telemedicina; avaliação de desfechos de forma remota; retirada a necessidade de documentação de concordância das partes em caso de verificação remota dos documentos-fonte; inclusão da proteção do caráter cego e do fluxo adotado para avaliação acelerada dos estudos de COVID-19; considerações relacionadas ao tempo entre a coleta de material biológico e a obtenção do resultado do exame para os estudos de bioequivalência; atualização das referências.





Documento assinado eletronicamente por **Fanny Nascimento Moura, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 17/07/2020, às 14:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



Documento assinado eletronicamente por **Claudiosvam Martins Alves de Sousa, Coordenador(a) de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos Substituto(a)**, em 17/07/2020, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Mendes Lima Santos, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 20/07/2020, às 09:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Agostinho Freitas Fernandes, Coordenador de Equivalência Terapêutica**, em 22/07/2020, às 17:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



Documento assinado eletronicamente por **Alessandro Ferreira do Nascimento, Coordenador de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde**, em 23/07/2020, às 08:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1090900** e o código CRC **DD3CBD2A**.