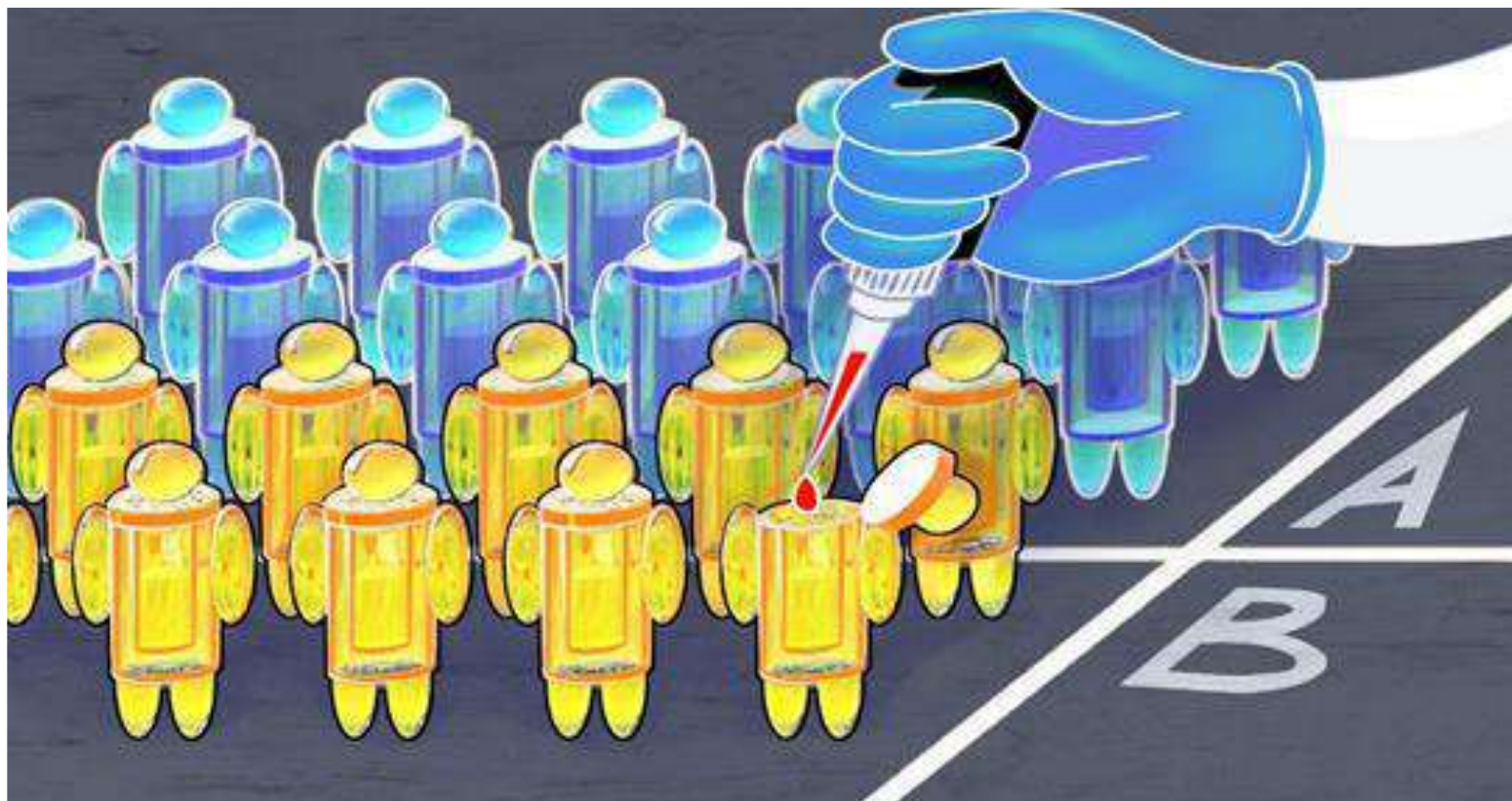


RELATÓRIO DE ATIVIDADES

2020 / 2021

COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS
BIOLÓGICOS- COPEC



GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS - GG MED

SEGUNDA DIRETORIA



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

4ª Edição

28 de março de 2022

RELATÓRIO DE ATIVIDADES

2020 / 2021

COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM
MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS- COPEC

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS
BIOLÓGICOS – GG MED

SEGUNDA DIRETORIA

4ª Edição

28 de março de 2022

FICHA TÉCNICA

Coordenação de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Fanny Nascimento Moura Viana

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Gustavo Mendes Lima Santos

Patricia Kott Tomazett

Segunda Diretoria (DIRE2)

Meiruze Souza Freitas

Patricia Oliveira Pereira Tagliari

Servidores (Equipe COPEC)

Adriane Alves de Oliveira

André Luis Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Carla Abrahao Brichesi

Carlos Augusto Martins Netto

Carolina Pingret Cintra

Caroline Nayanna Rodrigues Santos

Christiane Santiago Maia

Edmilson Batista dos Santos

Fernando Casseb Flosi

Gláucia Pacheco Buffon

Kellen Christina de Freitas Gissoni

Kellen do Rocio Malaman

Lara Cristina Pereira

Leonardo Fábio Costa Filho

Mariella Zaroni

Miriam Motizuki Onishi

Sônia Costa e Silva

Sumário

1. INTRODUÇÃO	5
2. REQUISITOS GERAIS PARA SUBMISSÃO DE PETIÇÕES DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS	9
2.1 Petições de Desenvolvimento Clínico: Prazos de análise.....	10
3. DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO - DDCM	13
3.1 DDCMs - Medicamentos Experimentais: Categorias.....	16
3.2 DDCMs - Medicamentos Experimentais: Status Regulatório	17
4. DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO (DEEC)	19
4.1 Ensaios Clínicos (DEECs): Responsáveis pela submissão	21
4.2 Ensaios Clínicos (DEECs): Prazos de análise.....	22
4.3 Ensaios Clínicos (DEECs): Fases de Desenvolvimento	28
4.4 Ensaios Clínicos (DEECs): Áreas Terapêuticas	30
4.5 Ensaios Clínicos (DEECs): Tempo entre a autorização e início	31
5. MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM	34
5.1 Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo	35
5.1.1 Petições de alterações de qualidade: Prazos de análise	36
6. EMENDAS A PROTOCOLOS CLÍNICOS	38
6.1 Petições de emendas a protocolos clínicos: Prazos de análise	39
7. ENSAIOS CLÍNICOS EM DOENÇAS RARAS	41
8. CENTROS E INVESTIGADORES EM ENSAIOS CLÍNICOS	47
9. ACESSO ASSISTENCIAL A MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS	51
10. MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS	56
11. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)	58
12. OUTRAS ATIVIDADES	59
12.1 Atendimento ao Público.....	59
12.2 Elaboração e revisão de instrumentos regulatórios	61
12.2.1 Ano de 2020	62
12.2.2 Ano de 2021	63
REFERÊNCIAS	65

1. INTRODUÇÃO

A pesquisa clínica é uma parte essencial para o desenvolvimento e registro de medicamentos e para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Ensaio clínico e estudo clínico são outros termos utilizados para denominar um processo de investigação científica envolvendo seres humanos. A RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, define ensaio clínico como sendo aquele realizado em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia. O conhecimento obtido por meio das pesquisas clínicas permite que novas e melhores opções terapêuticas sejam oferecidas à população, além de gerar inovação científica e tecnológica no setor de saúde do país.

Os ensaios clínicos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico realizado no Brasil com a finalidade de subsidiar o registro de medicamentos e produtos biológicos, antes de serem iniciados, devem ser autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e/ou pelos Comitês de Ética em Pesquisas (CEPs), conforme Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

As pesquisas com seres humanos, cujos resultados são aplicados no setor de saúde e voltados, em última instância, para melhoria da saúde de indivíduos e grupos populacionais, incluindo as pesquisas acadêmicas que não tenham a finalidade de registro de medicamentos e produtos biológicos, são denominadas de pesquisas científicas ou tecnológicas, e não estão sujeitas à avaliação e anuência regulatória da Anvisa. No entanto, a importação de produtos sob vigilância sanitária utilizados nessas pesquisas deverá submeter-se à manifestação expressa e favorável da autoridade sanitária competente da Anvisa,

previamente ao seu desembarço no território nacional conforme RDC nº 172 de 08 de setembro de 2017.

A legislação sanitária que regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil é a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015. Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro. Essa RDC está alinhada aos regulamentos e diretrizes internacionais para o desenvolvimento clínico de medicamentos e produtos biológicos, de modo particular aos guias do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).

O ICH é constituído pelas principais autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica e tem o objetivo de discutir e harmonizar os aspectos científicos e técnicos do registro de medicamentos. O ICH foi criado em 1990 com a missão de alcançar uma maior harmonização em todo o mundo para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registrados da maneira mais eficiente. Do ponto de vista organizacional, o ICH é constituído pelos membros reguladores fundadores *Food and Drug Administration* (FDA), Estados Unidos, a *European Medicines Agency* (EMA), Europa, a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), Japão, e os membros permanentes *Health Canada* (Canadá) *Swissmedic* (Suíça), além dos membros reguladores, Anvisa (Brasil), HSA (Singapura), MFDS (Coreia do Sul) e NMPA (China).

Desde 2016 a Anvisa é membro regulador do ICH e a partir de 2019 assumiu uma posição no Comitê Gestor, o que lhe conferiu poder decisório junto ao Conselho, passando a gozar do direito de participar das discussões e realizar proposições à Assembleia sobre temas prioritários para harmonização, eleição de novos membros, supervisão dos grupos de trabalho, treinamentos, entre outros.

O Comitê Gestor do ICH é composto ainda pelos membros fundadores (Estados Unidos, União Europeia, Japão) e membros permanentes (Canadá e Suíça).

Na Anvisa é competência da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC), vinculada à Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) da Segunda Diretoria (DIRE2), avaliar petições de anuência de Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCMs), de Dossiês Específicos de Ensaio Clínico (DEECs) e petições relacionadas, além de realizar inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC), e avaliar solicitações dos programas assistenciais de Acesso Expandido (AE), Uso Compassivo (UC) e do programa de Fornecimento pós estudo de medicamentos (FMPE).

Em 30 de janeiro de 2020 houve a Declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional pela Organização Mundial da Saúde e a declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo coronavírus (COVID-19), declarada por meio da Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020. Considerando a missão institucional da Agência e suas atribuições legais, foi instituído, no âmbito da GGMED/DIRE2, um grupo (Comitê COVID-19) com o objetivo de dar celeridade à disponibilização de medicamentos e vacinas para o enfrentamento da COVID-19, atuando de forma prioritária na avaliação e autorização para realização de pesquisas clínicas no Brasil (Orientação de Serviço nº 81/DIRE2/ANVISA, de 6 de abril de 2020).

Para fazer frente ao expressivo aumento de novos ensaios clínicos e outras demandas de enfrentamento da pandemia do novo coronavírus, a Anvisa emitiu vários instrumentos regulatórios, incluindo novas RDCs, Instruções Normativas, Orientações de Serviço (OS) e Notas Técnicas (NT), para adaptar o arcabouço regulatório ao novo cenário de pandemia e dar respostas céleres e oportunas durante a emergência mundial em saúde pública. Em março de 2020, a COPEC publicou a primeira Nota Técnica (NT nº 03/2020) com orientações aos patrocinadores, centros e investigadores envolvidos na condução de pesquisas

clínicas e de estudos de bioequivalência, com o objetivo de 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 das pesquisas realizadas nesse período. Destaca-se ainda a criação pela OS nº 81/2020 e Port. nº 598/2021, do Comitê COVID-19/GGMED, que teve um papel determinante na avaliação e autorização de pesquisas clínicas no Brasil, além de atuar para a mitigação de casos de desabastecimento de medicamentos e produtos biológicos com impacto para a saúde pública devido à COVID-19.

Visando o aprimoramento constante do processo de avaliação de DDCMs e DEECs, e em observância ao preconizado no Art. 81 da RDC nº 9/2015, a COPEC disponibiliza no portal oficial da Anvisa, Guias, Manuais para Instrução de processos, notas técnicas, orientações de serviço e um documento contendo Perguntas e Respostas sobre as dúvidas mais frequentes relacionadas à instrução de processos e outros temas. No portal da Anvisa também é possível consultar todos os ensaios clínicos autorizados, incluindo os estudos para COVID-19.

Desde 2017, a COPEC vem publicando Relatórios de Atividades anuais com o objetivo de dar publicidade de forma ampla e detalhada a todas as atividades realizadas anualmente pela área. Em face do alto número de demandas e dos esforços da área técnica em ações de enfrentamento da COVID-19, as atividades desenvolvidas em 2020 e 2021 foram reunidas neste único relatório. Dentre as principais atividades realizadas pela COPEC e contempladas neste relatório, destacam-se: a análise e anuência de petições de DDCMs e DEECs, incluindo os prazos de análise, as autorizações de programas assistenciais, atendimento ao público por meio dos canais oficiais (Fale Conosco e Ouvidoria), elaboração e revisão de atos normativos e outras atividades.

2. REQUISITOS GERAIS PARA SUBMISSÃO DE PETIÇÕES DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

A RDC nº 09/2015 instituiu o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) que consiste em um compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de garantir a segurança e os direitos dos participantes em todas as fases do desenvolvimento clínico, a qualidade do produto farmacêutico em teste ou medicamento experimental, e dos dados obtidos nas fases clínicas de desenvolvimento, para que estes permitam uma avaliação da eficácia e segurança do medicamento.

Ainda, de acordo com o Art. 34 da referida RDC, para fins de análise do DDCM, deve ser protocolizado pelo menos um Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC) a ser realizado no Brasil. O DEEC é um compilado de documentos contendo informações referentes aos ensaios clínicos que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental.

As modificações substanciais ao DDCM devem ser protocolizadas e aguardar a manifestação da Anvisa antes de sua implementação. São consideradas modificações substanciais: inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento; exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) ou, alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.

As Emendas ou modificações ao protocolo clínico, consideradas substanciais, também devem ser protocolizadas e aguardar a manifestação da Anvisa antes de sua implementação. A definição de modificações substanciais e não substanciais encontra-se descrita no Manual de submissão de requisitos de qualidade de medicamentos sintéticos e biológicos e Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos, ambos disponíveis no portal da Anvisa.

Ainda, como preconizado no Art. 50 da RDC nº 9/2015, o patrocinador pode cancelar ou suspender um DDCM ou ensaio clínico a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) já iniciado(s). Após a decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos. Do mesmo modo, a Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.

2.1 Petições de Desenvolvimento Clínico: Prazos de análise

No que concerne aos prazos de análise, o Art. 36 da RDC nº 09/2015 determina que após o recebimento do DDCM e respectivo DEEC, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos, a contar da data de protocolização do DEEC, quando não se enquadrar em nenhuma das exceções definidas no referido dispositivo. Caso se atinja esse prazo sem que a agência se manifeste, o ensaio clínico apresentado no DEEC poderá ser iniciado e a Anvisa deverá emitir um Documento para Importação (DI) de Produtos sob investigação do DDCM, para permitir o início do ensaio clínico. Nesses casos, o DDCM/DEEC deve ser publicado no Diário Oficial da União (DOU) como “Liberado por Decurso de Prazo”, portanto, sem a análise técnica. Considera-se o prazo de 90 dias como prazo tácito/ordinário e a petição se enquadra como “não exceção”.

São consideradas “exceções” as petições de DDCMs cujos medicamentos experimentais sejam de desenvolvimento nacional ou no caso de desenvolvimento clínico de produtos biológicos, incluindo vacinas, ou ainda que tenham pelo menos um Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC) referente a ensaio clínico Fase I ou Fase II. Para esses casos o prazo ordinário para primeira manifestação da agência é de até 180 dias, e, ao contrário das petições enquadradas como “não

exceções”, não é permitido o início do ensaio clínico sem a prévia manifestação da agência, que deve ser publicada no Diário Oficial da União (DOU) como “Deferido” ou “Indeferido”, e emitir o Comunicado Especial (CE) para importação dos Produtos sob investigação do DDCM, no caso de deferimento da petição. Os prazos tácitos/ordinários de 90 e 180 dias para primeira manifestação por parte da Anvisa, se aplicam também às petições de modificações substanciais ao DDCM e emendas ao protocolo clínico.

Quando o DDCM e suas modificações forem relacionadas à medicamento experimental novo com todas as etapas de produção realizadas no Brasil, ou à medicamento experimental integrante do Programa Nacional de Imunização (PNI) ou à medicamento experimental integrante da lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), que seja objeto de parceria de desenvolvimento produtivo (PDP), a sua análise poderá ser priorizada, de acordo com RDC nº 204/2017 (Art. 5º), cujo prazo para primeira manifestação da agência é de 45 dias corridos. A referida RDC não estipula prazo para conclusão da análise do DDCM e, caso haja emissão de exigência técnica, o prazo para cumprimento pelo patrocinador ou Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) é de até 120 dias corridos.

A análise do DDCM também pode ser priorizada se o protocolo do ensaio clínico (DEEC) inicial tiver como finalidade a condução de ensaio clínico para doença considerada rara, ou ultrarrara, conforme Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017. A RDC nº 205 de 28 de dezembro de 2017 estabelece os critérios para priorização de análise, e o prazo para sua conclusão é de 30 dias a contar da data de submissão da petição. Caso haja necessidade de emissão de exigências técnicas, o patrocinador terá 30 dias corridos para cumpri-las e a agência terá 30 dias adicionais para analisar os cumprimentos dessas exigências técnicas.

Considera-se doença rara aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos (65/100mil), conforme definido pela Política Nacional de

Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no Sistema Único de Saúde (SUS), instituída pela Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Ainda, de acordo com a RDC nº 205/2017, considera-se medicamento para doença rara aquele que tenha o objetivo de tratar, diagnosticar ou prevenir a doença rara e que seja utilizado em condição séria debilitante; e se proponha a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença.

As petições secundárias, referentes a DDCMs, dossiês específicos de ensaios clínicos (DEECs) ou modificações substanciais por inclusão de protocolos, avaliados conforme os critérios desta resolução, terão o mesmo tratamento. Dentre os procedimentos para submissão de petições para doenças raras, o interessado deve solicitar o agendamento de reunião de pré-submissão para apresentação de DDCM, DEEC ou modificação substancial por inclusão de protocolo.

Em face da priorização de ensaios clínicos para COVID-19 e com o intuito de reduzir o impacto de eventuais atrasos para a análise dos DDCMs e respectivos DEECs iniciais não relacionados à COVID-19, a Anvisa publicou a RDC nº 573 de 29 de outubro de 2021, que altera de forma emergencial e temporária o Art. 36 da RDC nº 9/2015. Com base nessa modificação, o prazo de 180 dias inicialmente estabelecido pelo Art. 36 foi reduzido para 120 dias, além de permitir que uma vez expirado esse prazo, sem a manifestação da Anvisa, o estudo possa ser iniciado, desde que autorizado pela instância ética. Nesses casos, a Anvisa emitirá um Documento para Importação de Produto sob investigação. Essa regra se aplica aos DDCMs que tenham um ou mais estudos (em qualquer Fase de desenvolvimento), aprovados por pelo menos uma autoridade regulatória de pelo menos um país membro fundador ou permanente do ICH, ou pela autoridade regulatória do Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* - MHRA).

3. DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO - DDCM

Os principais documentos técnicos requeridos para instrução e submissão de DDCM são: Plano de Desenvolvimento do Medicamento, a Brochura do Investigador (BI), que reúne dados clínicos e não clínicos relevantes sobre o medicamento experimental a ser estudado, o Dossiê do Medicamento Experimental com informações sobre o processo produtivo e controle de qualidade e o Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC).

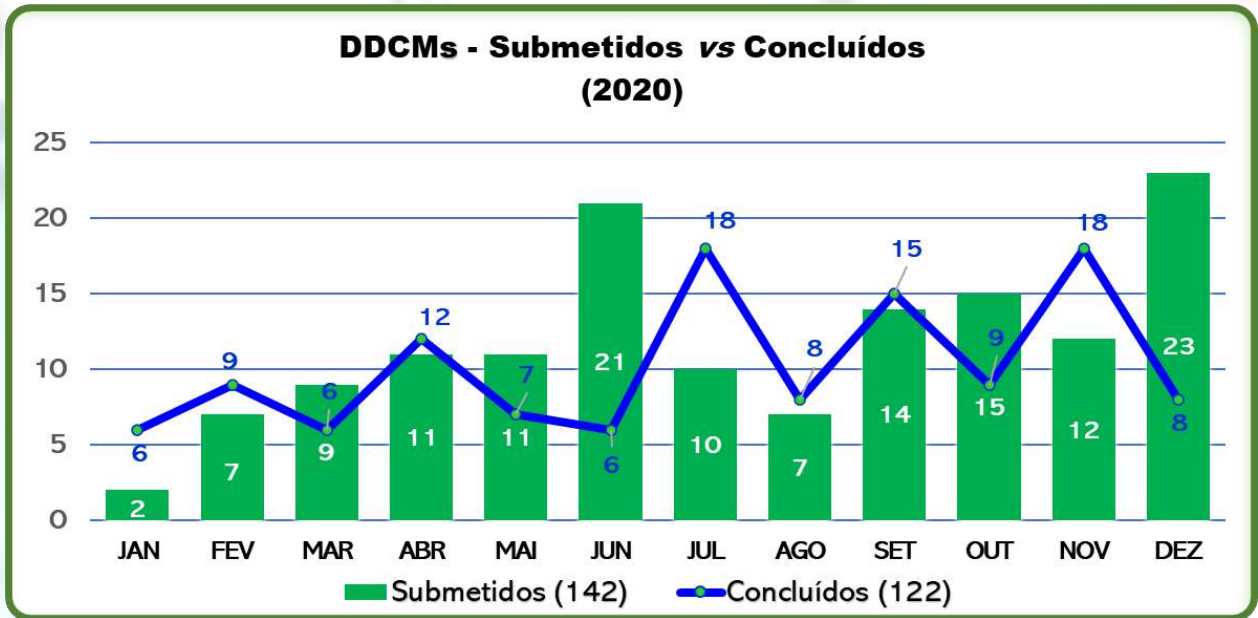
A RDC 205/2017 modificou o art. 3º e o art. 38 da RDC nº 9/2015 para dispensar a apresentação do Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) como parte da documentação de instrução do DDCM e DEECs.

A partir da vigência da RDC nº 09/2015, estabeleceu-se que cada medicamento experimental deverá ter um DDCM ao qual são vinculados todos os protocolos de ensaios clínicos (Dossiês Específicos de Ensaios Clínicos – DEECs) a serem conduzidos com o medicamento experimental. Assim, o número de DDCMs submetidos para avaliação da agência corresponde à quantidade de novas moléculas em desenvolvimento clínico, ou, em menor quantidade, de moléculas já registradas no Brasil ou no exterior ou em ambos.

Para fins deste relatório, foram consideradas como concluídas todas as petições avaliadas e deferidas ou indeferidas e publicadas em DOU, ainda que tenham sido canceladas posteriormente a pedido das empresas, além das petições para as quais as empresas comunicaram a desistência pelo prosseguimento da análise pela Anvisa, antes de sua publicação em DOU. Os patrocinadores poderão desistir a qualquer momento, da análise pela Anvisa de qualquer petição. Para os casos em que a Anvisa já tenha analisado e publicado a petição em DOU, não se aplica a desistência, e sim o cancelamento.

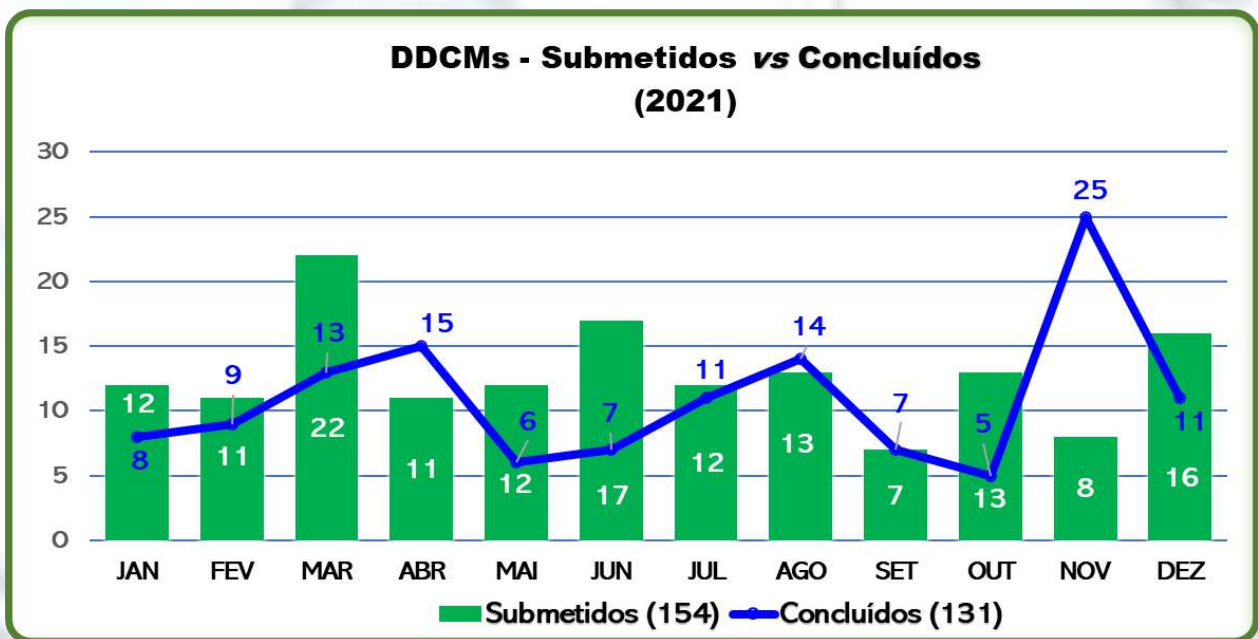
Em 2020 foram concluídas 122 petições de DDCMs (incluindo 10 liberados por decurso de prazo) e foram submetidas 142 novas petições (Figura 1).

Figura 1 – Petições de DDCMs submetidas vs concluídas (2020).



Em 2021 foram concluídas 131 petições de DDCMs (incluindo 34 liberados por decurso de prazo) e foram submetidas 154 novas petições (Figura 2).

Figura 2 – Petições de DDCMs submetidas vs concluídas (2021).



O número total de novas petições de DDCMs submetidas em 2020 e 2021, e de petições concluídas nesse período foi semelhante; a média mensal de submissão de novos DDCMs foi de 12 em 2020 e de 13 em 2021, com uma significativa variação mensal, tanto no que se refere ao número de petições submetidas como ao número de petições concluídas; média mensal de 10 DDCMs concluídos em 2020 e 11 em 2021, e média mensal de entrada de 12 DDCMs em 2020 e 13 em 2021. Portanto, houve um número maior de novos DDCMs do que a capacidade de análise pela área técnica (296 *vs* 253). Os DDCMs não concluídos no período se somam ao remanescente de DDCMs de outros períodos e formam o passivo.

No entanto, se comparadas com as médias mensais de entrada e saída de DDCMs em 2019, (5 e 8 DDCMs, respectivamente), tem-se a real noção do expressivo aumento do número de DDCMs durante a pandemia. Durante todo o ano de 2019 entraram 57 DDCMs e foram concluídos 92. Portanto, comparado com 2019, houve um aumento na entrada de DDCMs de cerca de 150% em 2020 e 170% em 2021, e de 130% na saída de DDCMs em 2020, e 140% em 2021.

Ainda, referente à entrada de DDCMs, os meses de junho e dezembro de 2020, se destacaram com a entrada de 21 DDCMs (14 para COVID-19) e 23 (5 para COVID-19). Nos meses de março, junho e dezembro de 2021, entraram, respectivamente, 22 DDCMs (sendo 12 para COVID-19), 17 (sendo 7 para COVID-19) e 16 (sendo 3 para COVID-19). Incluem-se nesse total, os 17 DDCMs referentes ao desenvolvimento clínico de vacinas, dos quais, 4 apoiaram a liberação das vacinas atualmente disponíveis no Brasil: ChAdOx1 nCoV-19 da Astrazeneca/Oxford; Antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2/Coronavac®/Instituto Butantan; Vacina BNT162 com RNA anti-viral/Comirnaty®/Wyeth/Pfizer e Ad26.COV2.S/Janssen).

3.1 DDCMs - Medicamentos Experimentais: Categorias

A categoria do medicamento experimental é uma das características que determinam o seu nível de complexidade e o tempo necessário para análise do respectivo DDCM. São quatro as principais categorias de medicamentos experimentais ou produtos investigacionais, a saber: Biológicos, Sintéticos ou Semissintéticos, Fitoterápicos e Radiofármacos.

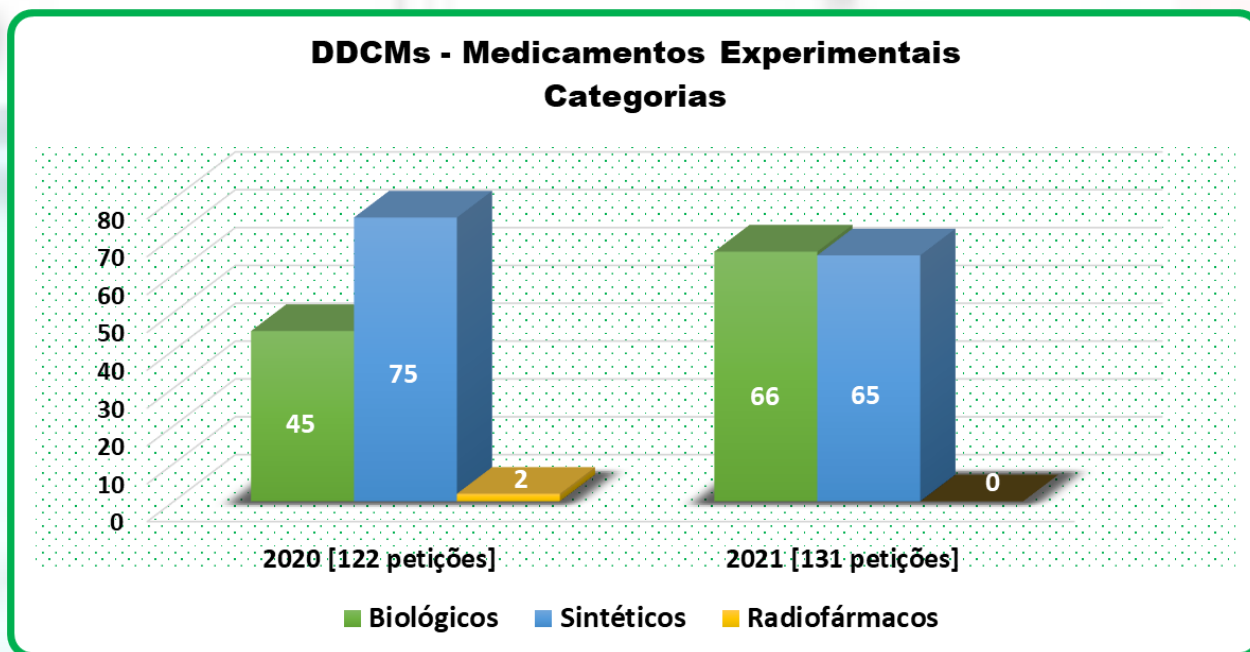
De forma geral, os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular, obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos, por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes. Para fins de registro sanitário de produtos biológicos, a RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, diferencia produtos biológicos de produtos biológicos novos, como segue: O produto biológico é o medicamento biológico não novo ou conhecido, que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil. O produto biológico novo é o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil.

Os medicamentos sintéticos tradicionais são fabricados a partir de reações químicas que geralmente podem ser facilmente reproduzidas e bem controladas. São moléculas comumente pequenas e estáveis, e assim é possível caracterizar completamente sua estrutura com alguns métodos analíticos relativamente simples. Os medicamentos fitoterápicos são aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. Os radiofármacos são compostos sem ação farmacológica que têm na sua composição um radionuclídeo e são utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças, pois a sua ação se baseia na destruição seletiva de tecidos.

Os medicamentos experimentais sintéticos corresponderam à 61% (75) dos 122 DDCMs concluídos em 2020. Em 2021, aproximadamente metade dos 131

DDCMs concluídos foi de medicamentos sintéticos, e a outra metade de produtos biológicos (Figura 3).

Figura 3 – DDCMs: Categorias de Medicamentos Experimentais.

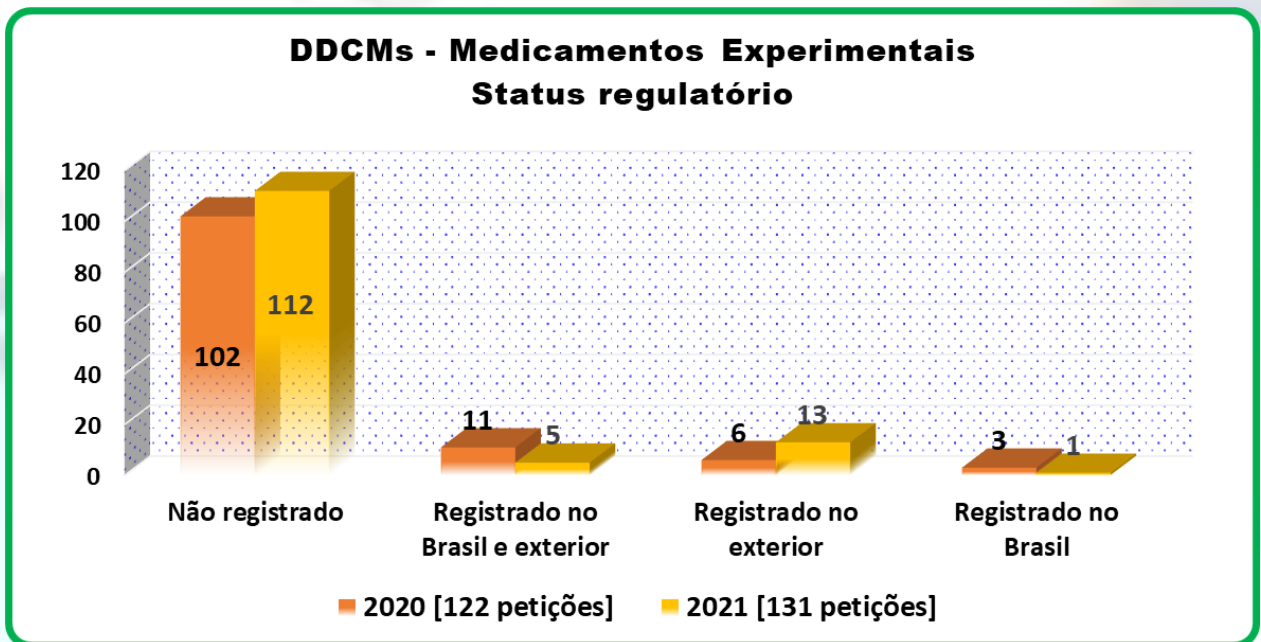


3.2 DDCMs - Medicamentos Experimentais: Status Regulatório

Como preconizado pela RDC nº 09/2015, para cada medicamento experimental a ser estudado, deve ser submetido um DDCM correspondente, independentemente de se tratar de medicamento experimental já registrado no Brasil ou em qualquer outro país.

No caso de medicamentos experimentais já registrados, a finalidade dos ensaios clínicos geralmente é a de investigar sua eficácia em outras indicações terapêuticas, diferentes populações, novos regimes posológicos ou de novas associações. No entanto, os medicamentos experimentais novos, ainda sem registro em nenhum país, corresponderam à 84% (102) e 85% (112) dos DDCMs concluídos em 2020 e 2021, respectivamente, (Figura 4).

Figura 4 – DDCMs: Status regulatório dos medicamentos experimentais.



No caso de medicamento experimental registrado no Brasil, a RDC nº 09/2015 permite a supressão das informações referentes à qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do medicamento experimental exceto se houver alguma alteração de qualidade em relação ao medicamento registrado no Brasil.

Dentre os 253 DDCM concluídos (44 liberados por decurso de prazo), verificou-se que 29 (11%) não tiveram cooperação estrangeira, isto é, foram patrocinados por empresas nacionais. Desses, 9 foram referentes a desenvolvimento clínico de associações de medicamentos já registrados no Brasil. De acordo com a RDC nº 9/2015, o desenvolvimento clínico nacional enquadra-se como exceção, cujo prazo de análise é de 180 dias, e os ensaios clínicos vinculados ao DDCM só podem ser iniciados após manifestação da Anvisa. Dessa forma, não houve liberação por decurso de prazo de nenhum DDCM de desenvolvimento nacional.

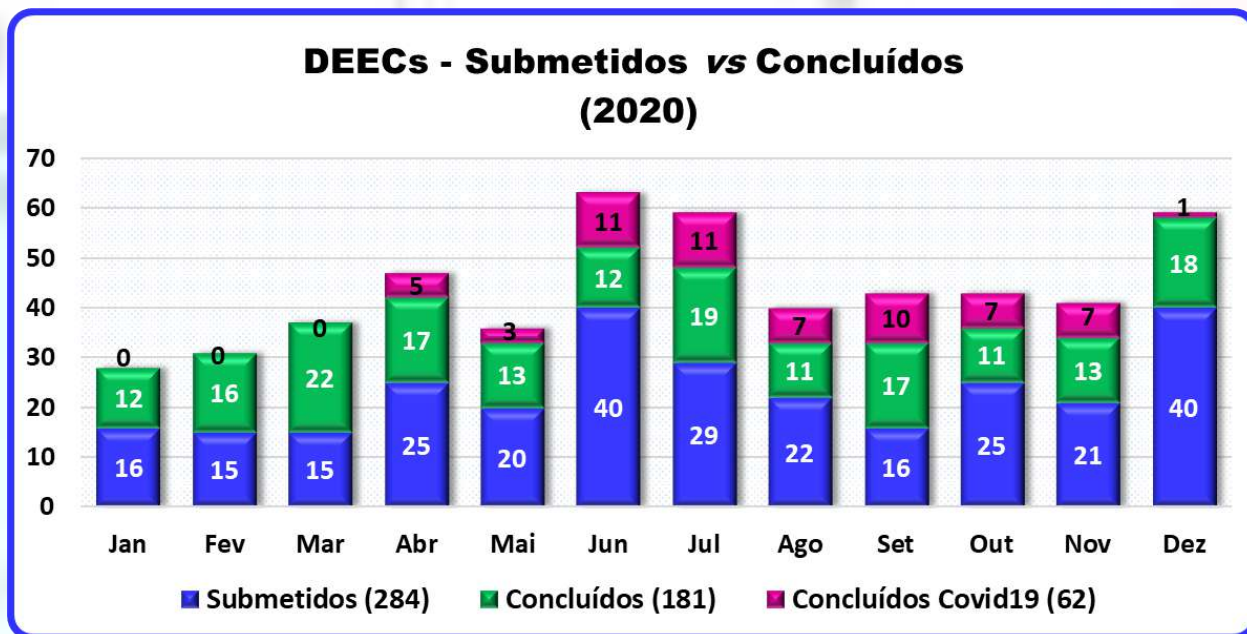
4. DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO (DEEC)

Para fins de análise de uma petição de DDCM deve ser protocolizado pelo menos um DEEC a ser realizado no Brasil, como descrito no Art. 34 da RDC nº 9/2015. Para fins de planejamento interno para distribuição e análise, os DEECs foram divididos em 4 categorias: DEECs iniciais, que são submetidos e concluídos em conjunto com os demais documentos do DDCM; DEECs previstos, que se referem aos protocolos clínicos previstos no plano de desenvolvimento clínico anteriormente analisado e aprovado; DEECs novos, que são protocolos clínicos incluídos após a aprovação do DDCM e que não estavam previstos no plano de desenvolvimento anteriormente analisado e aprovado (Modificação de DDCM por inclusão de DEEC não previsto) e, DEECs notificados, que se referem aos protocolos de ensaios clínicos Fase IV/Observacionais. Os ensaios clínicos pós-comercialização (Fase IV) não são objeto primário da RDC nº 9/2015 e, portanto, estão sujeitos apenas à Notificação de Ensaio Clínico, caso tenham a finalidade de apoiar o registro ou modificação de registro sanitário de medicamento, e se houver algum insumo clínico a ser importado.

Para qualquer uma das 4 categorias, o DEEC deve ser protocolizado na forma de processo individual, e deve ser vinculado ao respectivo processo do DDCM, exceto no caso de DEECs notificados para os quais não há DDCM aprovado. Após a análise do DDCM e respectivo(s) DEEC(s), caso a área técnica conclua pela aprovação (Deferimento), procede-se com sua publicação no Diário Oficial da União (DOU) e emite-se o Comunicado Especial (CE). O CE é o documento utilizado pelos patrocinadores ou empresas por eles designadas para a importação dos insumos clínicos, incluindo o medicamento experimental, comparador e placebo, se for o caso. A cada novo DEEC vinculado ao DDCM aprovado, faz-se a atualização do CE ou do DI. No caso de DDCMs e DEECs para os quais a RDC nº 9/2015 prevê a liberação por decurso de prazo, emite-se um Documento para Importação (DI) dos insumos clínicos.

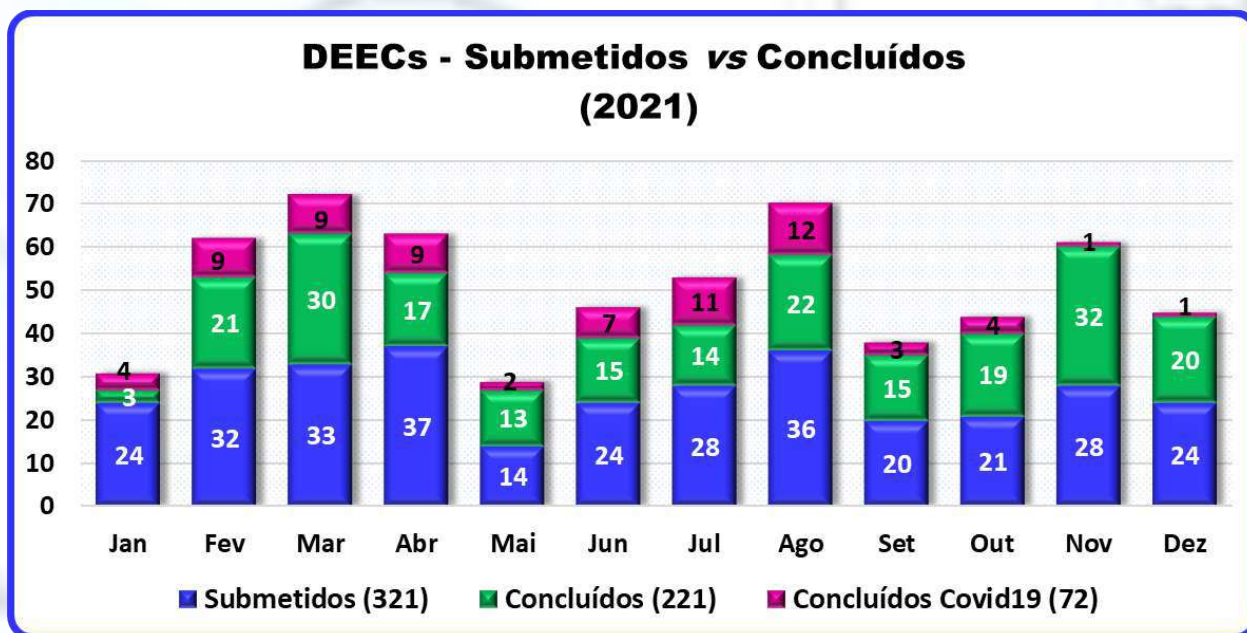
Em 2020 foram concluídas 243 petições de DEECs e foram submetidas 284 novas petições, incluindo 66 DEECs para COVID-19 (Figura 5).

Figura 5 – Petições de DEECs submetidas *vs* concluídas (2020).



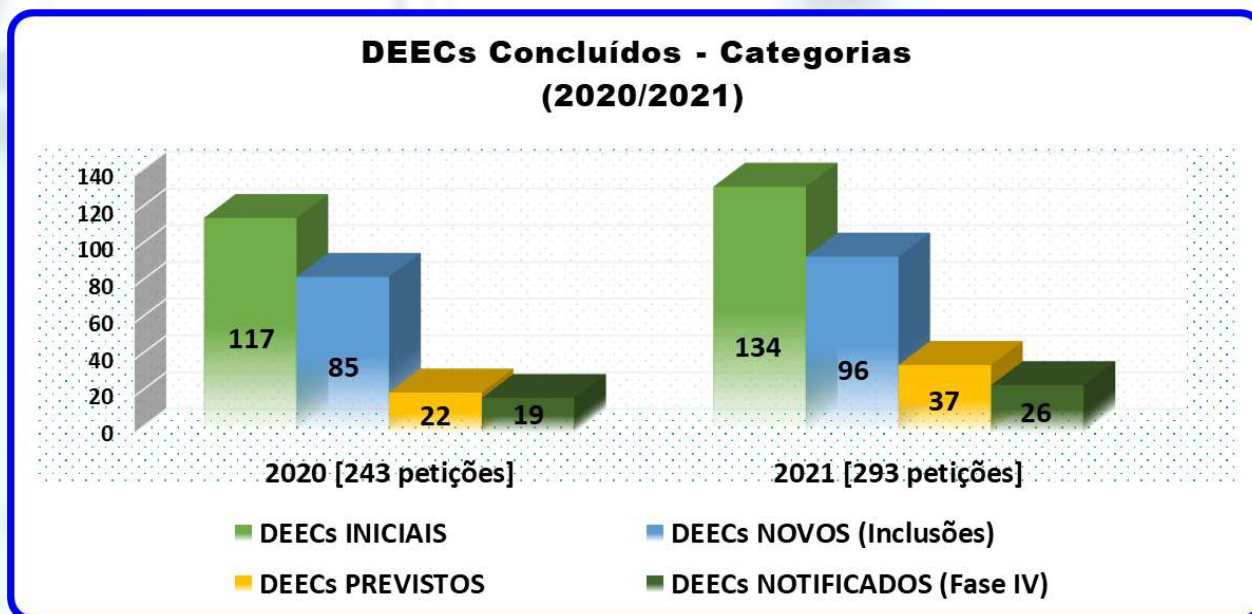
Em 2021 foram concluídas 293 petições de DEECs e foram submetidas 321 novas petições, incluindo 76 DEECs para COVID-19 (Figura 6).

Figura 6 - Petições de DEECs submetidas *vs* concluídas (2021).



O fato de terem sido concluídas 122 petições de DDCMs em 2020 e 131 em 2021, e 243 e 293 petições de DEECs, respectivamente, demonstra que houve casos de protocolização de mais de uma petição de DEEC por DDCM (Figura 7).

Figura 7 – Petições de DEECs concluídas em 2020 e 2021 por categoria.



4.1 Ensaios Clínicos (DEECs): Responsáveis pela submissão

A submissão de DEECs (e de DDCMs) na Anvisa, para fins de realização de ensaios clínicos no Brasil é de responsabilidade do patrocinador do desenvolvimento clínico. Considera-se como patrocinador a pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico. No entanto, a RDC nº 09/2015 faculta ao patrocinador que não possui matriz ou filial no Brasil, contratar uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) que possa representá-lo junto à agência. A ORPC precisa estar regularmente instalada em território nacional e poderá assumir parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador.

Os próprios patrocinadores foram responsáveis pela submissão de 65% (159) dos 243 DEECs concluídos em 2020 e 58% (170) dos 293 DEECs concluídos em

2021. As ORPCs foram responsáveis pela submissão de 84 (35%), e 123 (42%) DEECs concluídos em 2020 e 2021, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Responsáveis pela submissão de petições de DEECs (2020 e 2021).

	Patrocinador		ORPC		
	Ano	2020	2021	2020	2021
DEECs INICIAIS [251]		65	61	52	73
DEECs novos (Inclusões) [181]		65	72	20	24
DEECs PREVISTOS [59]		15	25	7	12
DEECs Fase IV [45]		14	12	5	14
Totais		159	170	84 (35%)	123
		(65%)	(58%)		(42%)
536 DEECs					

Observa-se que mais de 90% (221) dos 243 DEECs concluídos em 2020, e 96% (281) dos 293 DEECs concluídos em 2021, foram patrocinados por empresas estrangeiras e 10% (22) e 4% (12), respectivamente, por patrocinadores nacionais.

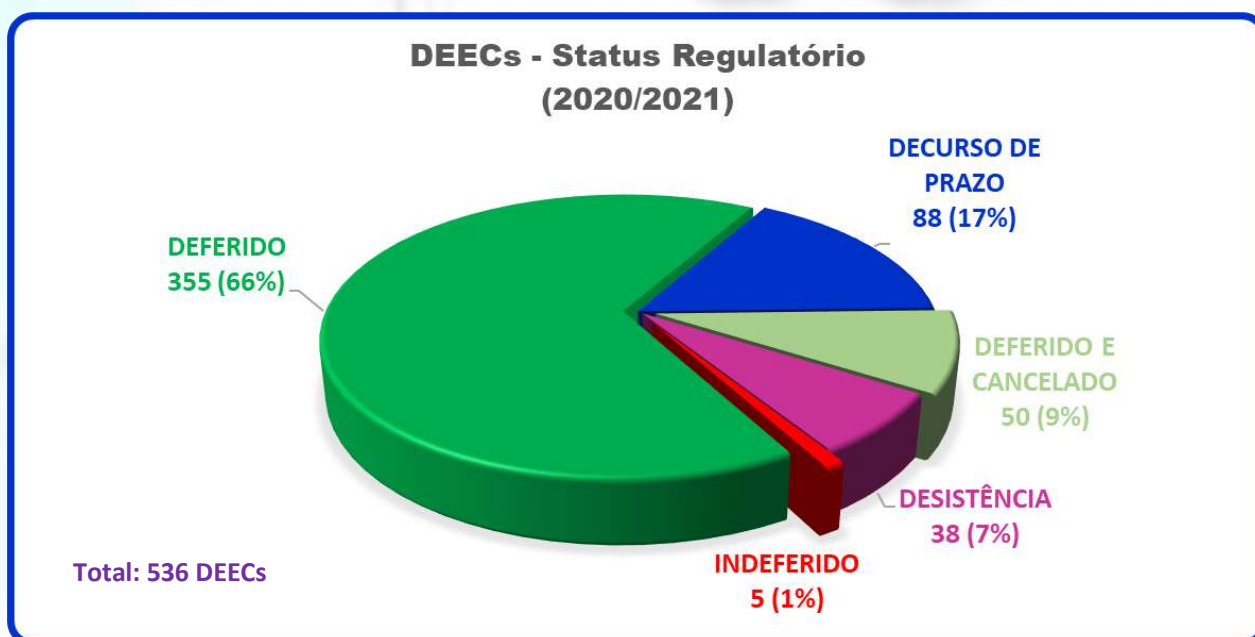
Menos frequente no universo de desenvolvimento clínico para fins de registro de medicamentos, não houve nenhuma petição de DEEC submetida por investigador-patrocinador, que de acordo com a RDC nº 9/2015, é um patrocinador que pode atuar isoladamente ou em um grupo, com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou estrangeiras de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos.

4.2 Ensaios Clínicos (DEECs): Prazos de análise

Conforme preconizado pela RDC nº 204/2005, após análise técnica de uma petição, a conclusão poderá ser de Deferimento ou de Indeferimento, podendo ainda o patrocinador ou ORPC, no caso de petições de DDCMs e DEECs, solicitar desistência ou cancelamento da petição, nos casos em que foram deferidas e publicadas no Diário Oficial da União (DOU). Caso o DDCM inicial tenha uma

única petição de DEEC e o patrocinador ou ORPC decida por desistir dessa petição, automaticamente desistirá também do DDCM, uma vez que, conforme RDC nº 9/2015, o DDCM só poderá ser analisado se houver uma petição de DEEC vinculada. Como se observa na Figura 8, o número de petições de DEECs deferidas em 2020 e 2021 (403), supera com grande margem as 5 petições indeferidas no mesmo período (Figura 8).

Figura 8 – DEECs – Status regulatório.



Como já mencionado, vencido o prazo de 90 dias para as petições enquadradas como “não exceção” sem a manifestação da Anvisa, o DDCM/DEEC deve ser publicado no Diário Oficial da União (DOU) como “Liberado por Decurso de Prazo”, sem a análise técnica.

O Art. 36 da RDC nº 9/2015 define os critérios para enquadramento das petições como exceções ou não exceções e respectivos prazos de análise: 90 dias para as petições ordinárias (não exceção) e de 180 dias para as petições enquadradas como “exceção”. A análise das petições, independentemente de serem enquadradas como exceção ou não, poderá ser priorizada de acordo com os critérios definidos na RDC nº 204/2017 e RDC nº 205/2017.

Os novos protocolos clínicos (não previstos) que tiverem a finalidade de investigar o medicamento experimental para doença negligenciada, emergente ou reemergente, ou em emergências médicas em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível, como foi verificado no período de pandemia do novo coronavírus, poderão ter sua análise priorizada, desde que solicitada pela empresa. As petições que atenderem aos critérios de priorização descritos na RDC nº 204/2017, terão prazo para primeira manifestação da agência de até 45 dias.

Petições com DEECs de protocolos clínicos a serem conduzidos exclusivamente em população pediátrica ou ensaios clínicos de Fase I, ou ensaios clínicos conduzidos exclusivamente em território nacional, poderão ser priorizados de acordo com a RDC nº 204/2017. Do mesmo modo, caso o protocolo clínico tenha a finalidade de investigar o medicamento experimental em doença considerada rara ou ultrarrara, poderá ter a análise priorizada nos termos da RDC nº 205/2017, cujo prazo para manifestação da agência é de até 30 dias.

Caso durante a análise das petições de DEECs houver a necessidade de informações adicionais ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui a petição em análise, a agência poderá emitir uma exigência técnica, que deverá ser cumprida pelo patrocinador em até 120 dias corridos (RDC nº 23/2015). No caso específico das petições de DEECs iniciais vinculadas às petições de DDCMs, as exigências técnicas geralmente contemplam ambas as petições (DDCMs e DEECs). Não há um número máximo de exigências técnicas estipulado em norma.

O Quadro 1 representa o panorama detalhado referente ao total de petições de DEECs concluídas em 2020 e 2021. Encontram-se discriminadas as petições priorizadas de acordo com a RDC nº 204 ou 205/2017, tanto as classificadas como exceções, como não exceções (ordinárias), bem como o tempo médio e mediano de análise da Anvisa, além do número de petições liberadas por decurso

de prazo, sem análise técnica, conforme previsto no Art. 36 da RDC nº 9/2015, e o número de exigências técnicas exaradas pela área técnica.

Quadro 1 – Quadro Geral de petições de DEECs concluídas (2020 e 2021).

Dossiês Específicos de Ensaios Clínicos (DEECs) - 2020/2021			Nº de Petições COVID-19		Prazos Média (Dias)	Prazos Mediana (Dias)	Decurso de Prazo	Nº de Exigências por petição			
								0	1	2	
INICIAIS (251) [DDCMs]	Exceção Art.36	Priorizados	RDC 204	75	[67]	37	11,5		70	1	4
			RDC 205	28		90	89		12	12	4
		Não Priorizados		66		228	230	23*	43	22	1
				169				23(14%)	125	35	9
	Não Exceção	Priorizados	RDC 204	26	[23]	39	12,5		25	1	0
			RDC 205	16		98	80,5	1	10	5	1
Não Priorizados			40		121	112	23	31	5	4	
			82				24 (29%)	66	11	5	
NOVOS Inclusões de DEECs não previstos (181)	Exceção Art.36	Priorizados	RDC 204	30	[22]	45	14		24	4	2
			RDC 205	25		80	73		7	14	4
		Não Priorizados		55		202	200		32	22	1
				110				0	63	40	7
	Não Exceção	Priorizados	RDC 204	12	[10]	23	9,5		11	1	0
			RDC 205	9		70	57	1	3	5	1
Não Priorizados			50		109	101	35	42	4	4	
			71				36 (51%)	56	10	5	
PREVISTOS (59)	Exceção Art.36	Priorizados	RDC 204	7	[5]	54	55		2	1	1
			RDC 205	10		100	93		1	7	0
		Não Priorizados		20		202	221		14	8	1
				37				0	17	16	2
	Não Exceção	Priorizados	RDC 204	1	[1]	11	11		1	0	0
			RDC 205	9		60	56,5		1	7	0
Não Priorizados			12		120	102	8	12	3	0	
			22				8 (33%)	14	10	0	
NOTIFIC DE ESTUDOS FASE IV (45)			45	[6]	9	3	91 (17%)	43	2	0	
TOTAL			536	134 (25%)				384 (72%)	124 (23%)	28 (5%)	

*Liberados por decurso de prazo, sem a análise técnica, conforme RDC nº 573/2021.

Em 2020 e 2021 foram concluídas 536 petições de DEECs (Iniciais, Novos, Previstos, e Notificações de estudos Fase IV/Observacionais). Para efeito deste relatório, foram consideradas concluídas todas as petições para as quais houve uma decisão final, seja de aprovação (Deferimento), não aprovação (Indeferimento) ou Liberação por Decurso de Prazo, isto é, sem a análise técnica, nos termos do Art.36 da RDC nº 9/2015. Incluem-se ainda as petições aprovadas e publicadas e canceladas posteriormente, por solicitação dos patrocinadores, além das petições cuja análise não tenha sido efetivamente iniciada e/ou

finalizada, por desistência dos patrocinadores, o que correspondeu, neste último caso, a 7% (38) das petições consideradas concluídas.

Para efeito de cálculo de prazo de análise das petições pela Anvisa, considerou-se o período entre a data protocolização/submissão formal no sistema Datavisa, até a data da decisão final, como anteriormente mencionada, excluindo-se o tempo gasto pelas empresas para cumprimento das exigências técnicas, quando aplicável.

Como se observa no Quadro 1, cerca de 384 (72%) petições foram concluídas sem nenhuma exigência técnica. O prazo mediano para cumprimento de exigências técnicas pelas empresas foi de 30 dias, sendo 2 dias o menor tempo observado, e 197 dias o maior tempo, nos casos em que houve mais de uma exigência técnica; tempos para cumprimento de mais de uma exigência somados.

Deve-se considerar, no entanto, que em 2020 e 2021 foram concluídas 134 petições de DEECs e seus respectivos DDCMs, referentes a ensaios clínicos para COVID-19. Nesse período o Comitê COVID-19 realizou a análise preliminar dos documentos relacionados a essas petições, cujas exigências técnicas foram enviadas por e-mail, e os processos de DDCMs e DEECs foram protocolizados somente após cumpridas essas exigências técnicas, por e-mail. Dessa forma, para efeito de cálculo do número de petições para as quais houve pelo menos uma exigência técnica, esses DEECs/DDCMs devem ser subtraídos.

Ainda com base nas informações do Quadro 1, sobre o prazo de análise de DEECs pela Anvisa, incluindo o tempo de fila (período em que as petições aguardam o início da análise), observa-se que 151 (31%) petições de DEECs priorizadas nos termos da RDC nº 204/2017, foram concluídas em até 12 dias (mediana). Esse tempo de análise é condizente com o esforço feito pelo Comitê COVID-19, para a priorização das análises dos ensaios clínicos para COVID-19.

Destaca-se ainda que mesmo com a priorização das petições para COVID-19, o prazo mediano de análise dos 97 ensaios clínicos para Doenças Raras, que também são priorizados nos termos da RDC nº 205/2017, foi de até 87 dias para os DEECs iniciais, 72 dias para os novos DEECs e 68 dias para os DEECs previstos. Deve-se considerar ainda que 50 petições, das 97 concluídas, tiveram pelo menos uma exigência técnica, o que explica, na maioria dos casos, o prazo maior que 30 dias para sua conclusão. Como já mencionado, o prazo para cumprimento de cada exigência técnica pelas empresas, que é de no máximo 30 dias para cada exigência, não foi considerado para fins de cálculo de tempo de análise das petições.

Os prazos de análise de petições de DEECs iniciais são geralmente mais longos, tendo em vista que são acompanhados pelos respectivos DDCMs com os quais são analisados e concluídos concomitantemente. Também, esses prazos podem ser relativamente maiores quando se tratar de processos considerados complexos, como de produtos biológicos, incluindo o desenvolvimento de vacinas, por exemplo, que são enquadrados como exceções, nos termos do Art. 36 da RDC nº 9/2015. Por isso, o prazo mediano de análise das 66 petições de DEECs iniciais concluídas (23 liberadas por decurso de prazo, RDC nº 573/2021), foi de 230 dias (7,7 meses). Referente aos 55 DEECs novos, não previstos, enquadrados como exceções e não priorizados, o prazo de análise mediano foi de 200 dias (7 meses), e de 221 dias (7,4 meses) para os 20 DEECs previstos.

Ainda, conforme RDC nº 9/2015, as petições consideradas como não exceções podem ser liberadas por decurso de prazo, sem a análise técnica, caso a Anvisa não se manifeste no prazo de até 90 dias. Em 2020 e 2021, das 536 petições concluídas, 91 (17%) foram liberadas por decurso de prazo, cujo prazo mediano foi em torno de 100 dias para ambas as categorias de DEECs (40 DEECs iniciais, 50 DEECs novos e 12 DEECs previstos). Tendo em vista que a RDC nº 573/2021 entrou em vigência em novembro de 2021, constam no presente relatório somente os 23 DDCMs/DEECs iniciais Liberados por Decurso de Prazo, até dezembro de 2021.

A publicação da RDC nº 573 de 29 de outubro de 2021 foi uma das ações implementadas pela Anvisa com o objetivo de reduzir o tempo de espera referente aos DDCMs e respectivos DEECs iniciais, enquadrados como exceções, com prazo para primeira manifestação de 180 dias, conforme Art. 36 da RDC nº 9/2015. Esse prazo foi reduzido para 120 dias, e, ao contrário do que previa o Art. 36, uma vez expirados os 120 dias, o estudo poderá ser iniciado, desde que autorizado pela instância ética. A medida permite o aproveitamento das análises realizadas por autoridades estrangeiras membros do ICH.

Não obstante todas as dificuldades mencionadas, os prazos de análise dos ensaios clínicos para COVID-19 e para Doenças Raras, foram condizentes com a urgência imposta pelo maior desafio sanitário e de saúde pública que o mundo enfrentou no século XXI, e pela justa prioridade aos ensaios clínicos para doenças raras. Além das limitações de recursos da agência, foram inúmeros os desafios impostos pela pandemia à saúde da população em geral, e dos servidores e seus familiares.

4.3 Ensaios Clínicos (DEECs): Fases de Desenvolvimento

O DDCM pode ser submetido à Anvisa com a petição de DEEC com protocolo clínico em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento. De maneira geral, são considerados de Fase I os primeiros ensaios clínicos em seres humanos (iniciais de segurança), compreendendo principalmente, a administração do medicamento em poucos voluntários sadios (de 20 a 80), cujas doses estabelecidas nesses ensaios clínicos são utilizadas para subsidiar os protocolos dos ensaios clínicos de Fase II nos quais, não só a segurança, mas também a eficácia é investigada.

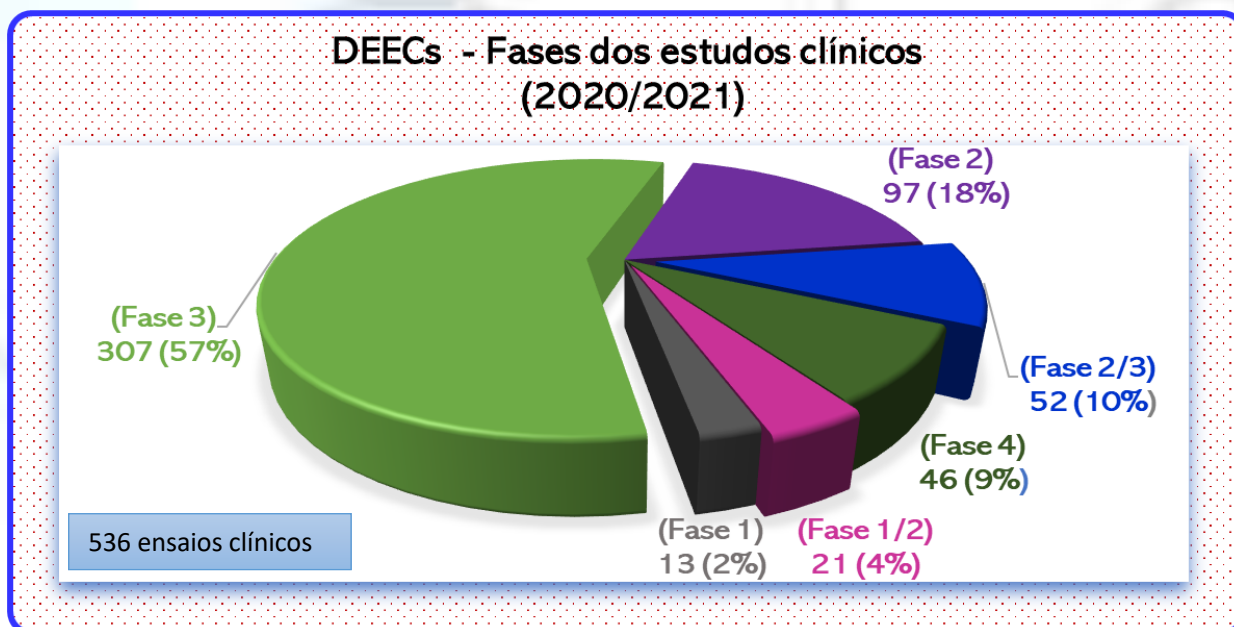
Os ensaios clínicos de Fase II podem envolver 300 ou mais pacientes, podendo ainda ser subdivididos em IIa e IIb. O ensaio clínico IIa é geralmente realizado em população selecionada de pacientes, com a finalidade de avaliar a segurança e eficácia (curva dose-resposta, tipo de paciente, frequência da dose etc.). Os

ensaios clínicos IIb são estudos que normalmente avaliam a eficácia e a segurança do medicamento experimental em pacientes com a doença a ser tratada, diagnosticada ou prevenida.

Os ensaios clínicos de Fase III ou de eficácia comparativa são aqueles nos quais o medicamento experimental é administrado a uma população de pacientes muito maior do que nas fases anteriores e geralmente tem como objetivo confirmar os resultados de eficácia e segurança do medicamento. Depois de comercializado, o medicamento continua a ser estudado. Estes estudos são chamados de Fase IV, e têm por objetivo obter mais informações sobre os seus efeitos, suas interações medicamentosas, e, sobretudo, ampliar as avaliações de segurança realizadas por intermédio dos estudos farmacoepidemiológicos.

Os ensaios clínicos de Fase III foram predominantes entre os 536 DEECs concluídos e corresponderam a 57% (307) dos DEECs concluídos em 2020 e 2021 (Figura 9).

Figura 9 – Fases de Desenvolvimento dos Ensaio Clínicos.



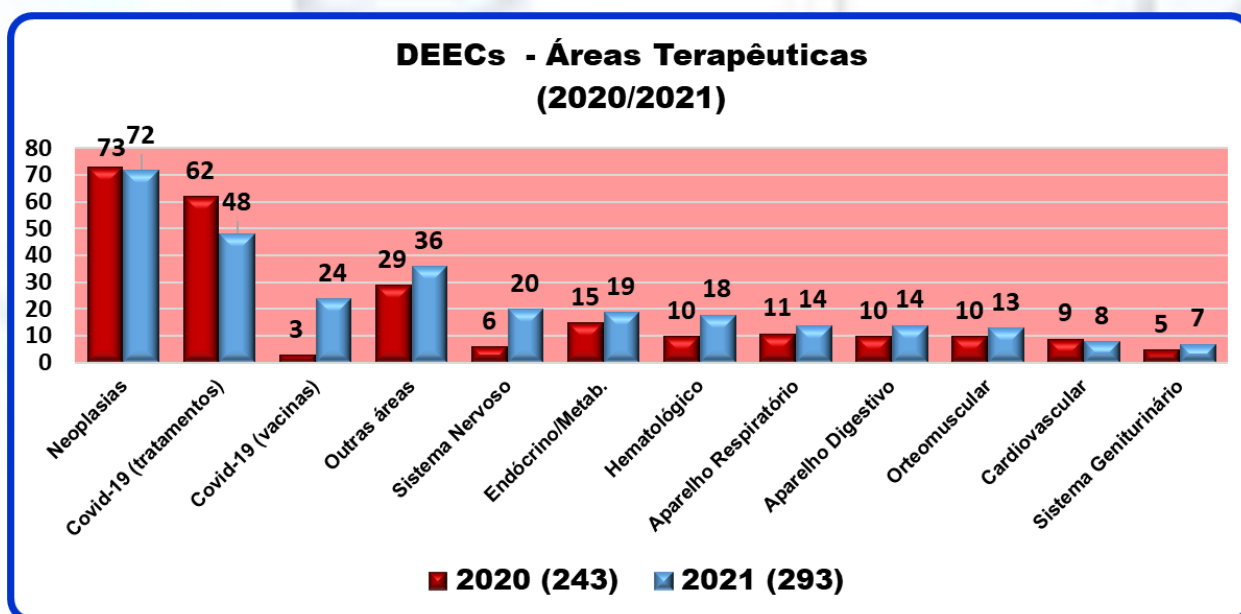
Embora os ensaios clínicos Fase III se mantenham predominantes ao longo dos últimos anos, os ensaios clínicos Fase I e II vem aumentando gradativamente;

em 2017, por exemplo, cerca de 76% (143) dos DEECs autorizados foram de Fase III, e 13% (24) de Fase II e 1% (3) Fase I. Em 2018, dos 173 ensaios clínicos autorizados, 69% (119) corresponderam exclusivamente aos de Fase 3, e cerca de 17% (30) aos de Fase II (incluindo Fase IIa e IIb), e 2% (4) aos de Fase II/III, além de 3% (6) referentes a estudos de Fase I, e 0,5% (1) de Fase IV e outros delineamentos corresponderam a 2% (10). Já em 2019, a somatória dos ensaios clínicos de Fase I, I/II e II foi de 51, correspondendo a 23% das 221 petições de DEECs concluídas nesse ano, além de 151 (68%) petições de ensaios clínicos de Fase III.

4.4 Ensaios Clínicos (DEECs): Áreas Terapêuticas

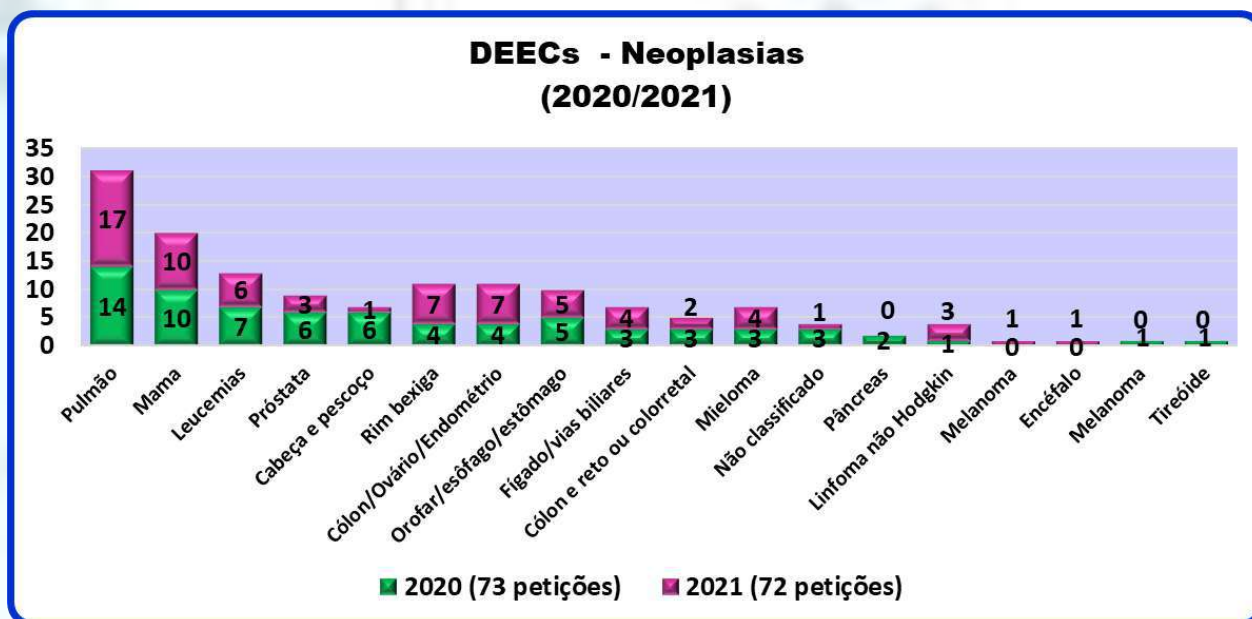
Os ensaios clínicos para COVID-19, incluindo aqueles referentes às vacinas, corresponderam a 26% (137) das 536 petições de DEECs concluídas em 2020 e 2021. No entanto, os ensaios clínicos para neoplasias ainda foram predominantes e corresponderam a 27% (145) do total de petições de DEECs concluídas (Figura 10).

Figura 10 – Ensaios Clínicos por Área Terapêutica.



Dentre os 145 ensaios clínicos concluídos relacionados às neoplasias (73 em 2020 e 72 em 2021), 31(21%) foram para câncer de pulmão, seguido de câncer de mama que correspondeu a 14% (20) do total de ensaios clínicos para neoplasias como se observa na Figura 11.

Figura 11 – Principais neoplasias estudadas.



4.5 Ensaios Clínicos (DEECs): Tempo entre a autorização e início

De acordo com a RDC nº 09/2015, a data de Início do Ensaio Clínico corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no Brasil e a data de Término do Ensaio Clínico corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no Brasil ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico.

Os patrocinadores ou ORPCs devem informar a data de início e término do ensaio clínico no Brasil por meio de petição secundária ao processo do dossiê de ensaio clínico correspondente, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término. Os tempos apresentados no Quadro 2 referem-se ao tempo decorrido entre a data de anuência pela Anvisa (Deferimento ou Liberação por

Decurso de Prazo) e a data de início dos ensaios clínicos, informadas pelo patrocinador ou ORPC (Quadro 2).

Quadro 2 – Autorização dos ensaios clínicos e início do recrutamento.

Tempo entre a data de autorização pela Anvisa e início dos EC (dias)	Número de Notificações de início de ensaios clínicos
1 a 60	57 (13%)
61 a 90	43 (10%)
91 a 120	31 (7%)
121 a 150	22 (5%)
151 a 180	20 (5%)
181 a 210	19 (4%)
211 a 240	14 (3%)
241 a 270	10 (2%)
271 a 300	8 (2%)
301>	14 (3%)
Não Notificados*	205 (46%)

**Não notificados até 31Dez21*

Em 2020 e 2021 foram concluídas 536 petições de ensaios clínicos (DEECs), das quais 493 foram autorizados, no entanto, 50 ensaios clínicos foram cancelados a pedido das empresas. Dessa forma, até dezembro de 2021, 443 ensaios clínicos estavam autorizados para início, após a autorização da instância ética. De acordo com os tempos apresentados no Quadro 2, observa-se que o tempo entre a autorização e o efetivo início dos ensaios clínicos, nos primeiros centros, variou entre 2 e 10 meses. No entanto, dos 443 ensaios clínicos autorizados, a Anvisa ainda não havia sido notificada sobre o início de 205 (46%) ensaios clínicos, até dezembro de 2021. Os prazos para início dos ensaios clínicos após autorização da Anvisa podem variar em função de outros procedimentos e providências que precisam ser tomadas pelos patrocinadores para criar as

condições necessárias para iniciar o recrutamento dos participantes dos ensaios clínicos. A logística de importação de suprimentos, incluindo os medicamentos experimentais e comparadores, a serem utilizados nos ensaios clínicos, pode contribuir para o aumento desses prazos. Assim, a autorização para a importação desses suprimentos, em paralelo com a análise dos DDCMs/DEECs poderá abreviar os prazos atuais e, portanto, é uma medida a ser considerada pela agência.

Uma vez autorizado qualquer ensaio clínico pela Anvisa, é emitido o Comunicado Especial (CE) ou, no caso de novos DEECs e DEECs previstos anexados aos respectivos DDCMs anteriormente aprovados, faz-se somente a atualização do CE ou DI. O CE é utilizado pelo patrocinador ou ORPC para a importação dos produtos, incluindo o medicamento experimental, comparador e placebo, a serem utilizados no ensaio clínico. No caso de DDCMs liberados por decurso de prazo, sem a análise técnica, é emitido o Documento para Importação (DI).

Mesmo após a autorização da Anvisa, os ensaios clínicos só podem ser iniciados após autorização da instância ética, que no Brasil é a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e os Comitês de Ética em Pesquisa locais (CEPs). Não há obrigatoriedade que a CONEP tenha aprovado o ensaio clínico antes da sua submissão para análise da Anvisa. Portanto, a análise e aprovação dos ensaios clínicos pela Anvisa e pela CONEP podem ocorrer paralelamente.

Embora não tenha propriamente uma relação com a autorização e início dos ensaios clínicos, ressalta-se que a Anvisa publicou a RDC nº 449 de 15 de dezembro de 2020, que Altera a RDC nº 9/2015 para estabelecer que o comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados internacionais seja apresentado no momento de notificação de início de ensaio clínico. Essa mesma RDC, preconiza a utilização temporária e emergencial de mecanismos de inspeção remota, em substituição à inspeção sanitária presencial para fins de verificação do cumprimento dos princípios de Boas Práticas Clínicas (BPCs).

5. MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM

As modificações ao DDCM, no contexto da RDC nº 09/2015, são definidas como quaisquer mudanças realizadas no contexto global do DDCM, especialmente quanto àquelas relacionadas com a qualidade do produto em investigação ou modificações administrativas, como as atualizações de formulário, por exemplo.

As modificações substanciais podem ser protocolizadas a qualquer momento após a submissão inicial do DDCM, inclusive antes da manifestação final da Anvisa. Todas as modificações devem ser apresentadas à Anvisa; as modificações substanciais devem ser protocolizadas quando de sua realização e sua implementação deve aguardar manifestação, enquanto as não substanciais devem ser apresentadas como parte do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Para efeito da RDC nº 9/2015, as modificações substanciais consistem em: I - Inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento; II - Exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s); III - Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo modificado ou placebo.

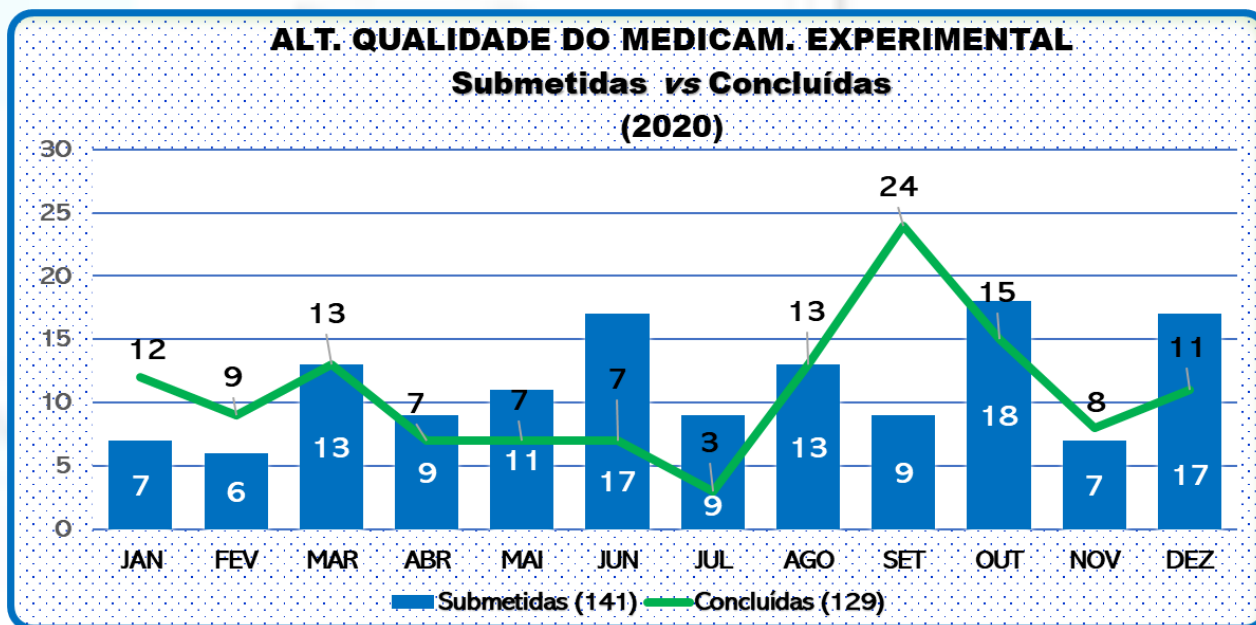
A Inclusão de protocolos de ensaios clínicos não previstos ou diferentes daqueles previamente estabelecidos no plano inicial de desenvolvimento, enquadram-se como modificações ao DCCM. No entanto, esses DEECs foram citados no tópico específico neste relatório. Nesta seção serão tratadas somente as Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, que também são consideradas modificações ao DDCM.

5.1 Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo

As orientações, procedimentos e exemplos de modificações consideradas substanciais, não substanciais e alterações que não configuram uma modificação que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo modificado ou placebo, encontram-se descritas no Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos (5ªEd, 2021), além do Manual de submissão dos requisitos de qualidade referente aos produtos sob investigação (sintéticos e biológicos) utilizados em ensaios clínicos (3ªEd, 2019).

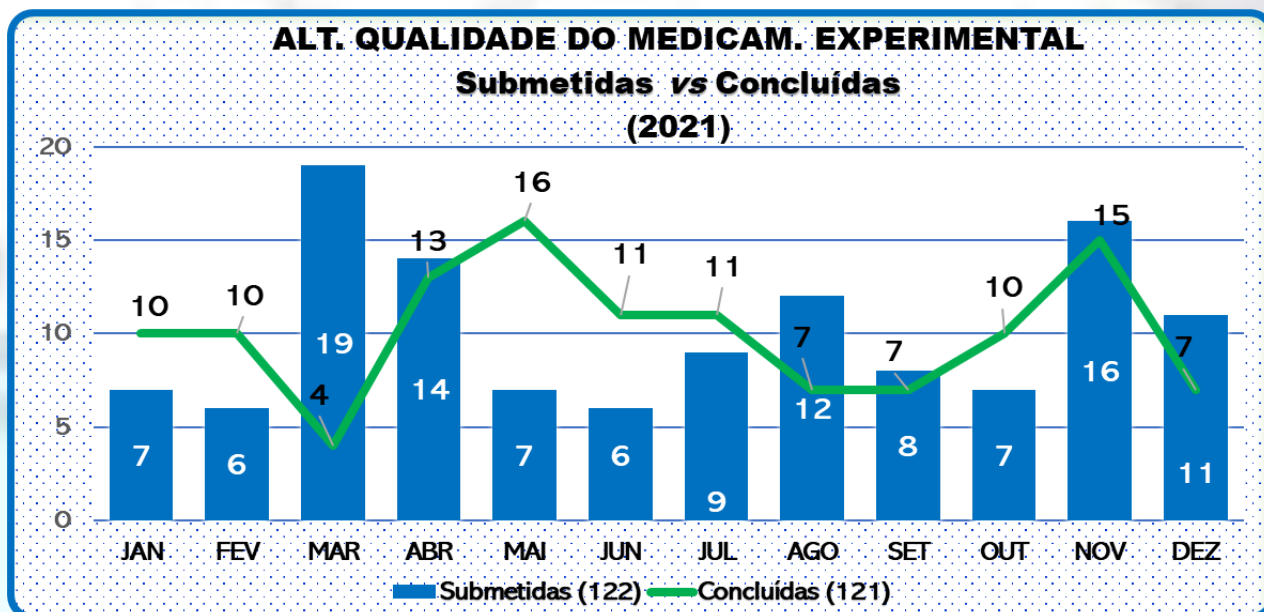
Em 2020 foram submetidas 141 petições referentes à Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade, e nesse período foram concluídas 129 petições (Figura 12).

Figura 12 – DDCMs: Petições de Alterações de Qualidade (2020).



Em 2021 foram submetidas 122 petições referentes à Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade, e nesse período foram concluídas 121 petições (Figura 13).

Figura 13 – DDCMs: Petições de Alterações de Qualidade (2021).



5.1.1 Petições de alterações de qualidade: Prazos de análise

Quaisquer mudanças realizadas no contexto global do DDCM, especialmente quanto àquelas relacionadas com a qualidade do produto em investigação devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os mesmos prazos estabelecidos para os DDCMs que lhes deram origem, ou seja, de 90 dias para as modificações referentes a DDCMs enquadrados como “não exceções” ou 180 dias para DDCMs considerados como “exceções”, conforme Art. 36 da RDC nº 09/2015.

O Quadro 3 representa o panorama detalhado referente ao total de petições de Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo, concluídas em 2020 e 2021. Nesse panorama, encontram-se discriminadas as petições priorizadas de acordo com a RDC nº 204 ou 205/2017, tanto as classificadas como exceções, como não exceções (ordinárias), bem como o tempo de análise da Anvisa e o número de exigências técnicas exaradas. As petições liberadas por decurso de prazo, sem a análise técnica, conforme previsto no Art. 36 da RDC nº 9/2015, encontram-se destacadas na penúltima coluna do quadro abaixo (Quadro 3).

Em 2020 e 2021 foram concluídas 250 petições de Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo. Dessas, 28 petições foram priorizadas (20 petições relacionadas à desenvolvimento clínico para COVID-19), de acordo com a RDC nº 204/2017 e 43 de acordo com a RDC nº 205/2017 (Doenças raras). No que se refere aos prazos de análise, 15 das 28 petições priorizadas de acordo com a RDC nº 204/2017, foram concluídas em até 30 dias. Quanto às 43 petições priorizadas de acordo com a RDC nº 205/2017, somente 9 foram concluídas em até 30 dias, mas deve-se levar em conta que 20 petições tiveram pelo menos uma exigência técnica.

Quadro 3 – Petições de Alteração de Qualidade (2020/2021).

Modificações de DDCM (Qualidade) - (2020/2021)				Nº de Petições	Covid-19	TEMPO DE ANÁLISE ANVISA							Decurso de Prazo	Nº de Exigências por petição		
						1M até 30d	2M 31-60d	3M 61-90d	4M 91-120d	6M 121-180d	>6M >180d	0		1	2	
MODIF. DDCM Qualidade	Exceção Art.36	Priorizados	RDC 204	20	15	10	2	5	2	0	1	0	17	2	1	
			RDC 205	19		4	7	4	3	1	0	0	8	10	1	
	Não Priorizados			77		2	1	4	3	24	43	0	47	24	6	
					116		16	10	13	8	25	44	0	72	36	8
	Não Exceção	Priorizados	RDC 204	8	5	5	1	1	0	1	0	0	5	3	0	
			RDC 205	24		5	7	8	3	1	0	1	12	10	2	
Não Priorizados			102		0	2	3	71	24	2	77	90	11	1		
				134		10	10	12	74	26	2	78	107	24	3	
TOTAL				250	20	26 (10%)	20 (8%)	25 (10%)	82 (33%)	51 (20%)	46 (18%)	78 (31%)	179 (72%)	60 (24%)	11 (4%)	

No tocante às petições enquadradas no Art. 36 da RDC nº 9/2015 e consideradas como não exceções, e não priorizadas, cujo prazo de análise é de 90 dias, observa-se que 71 de 102 petições, foram liberadas entre 91 e 120 dias. Observa-se ainda que dessas, 70 foram liberadas por decurso de prazo, sem a análise técnica, revelando a dificuldade da área técnica de cumprir os prazos previstos na RDC nº 9/2015 para a emissão da primeira manifestação, em decorrência da priorização de análise das petições relacionadas aos ensaios clínicos para COVID-19, como mencionado no parágrafo anterior. Foram concluídas 77 petições não priorizadas e enquadradas no Art. 36 da RDC nº 9/2015 como exceções, cujo prazo de análise foi de 121 a 180 dias para 24 (31%) petições e acima de 180 dias para 43 petições (56%).

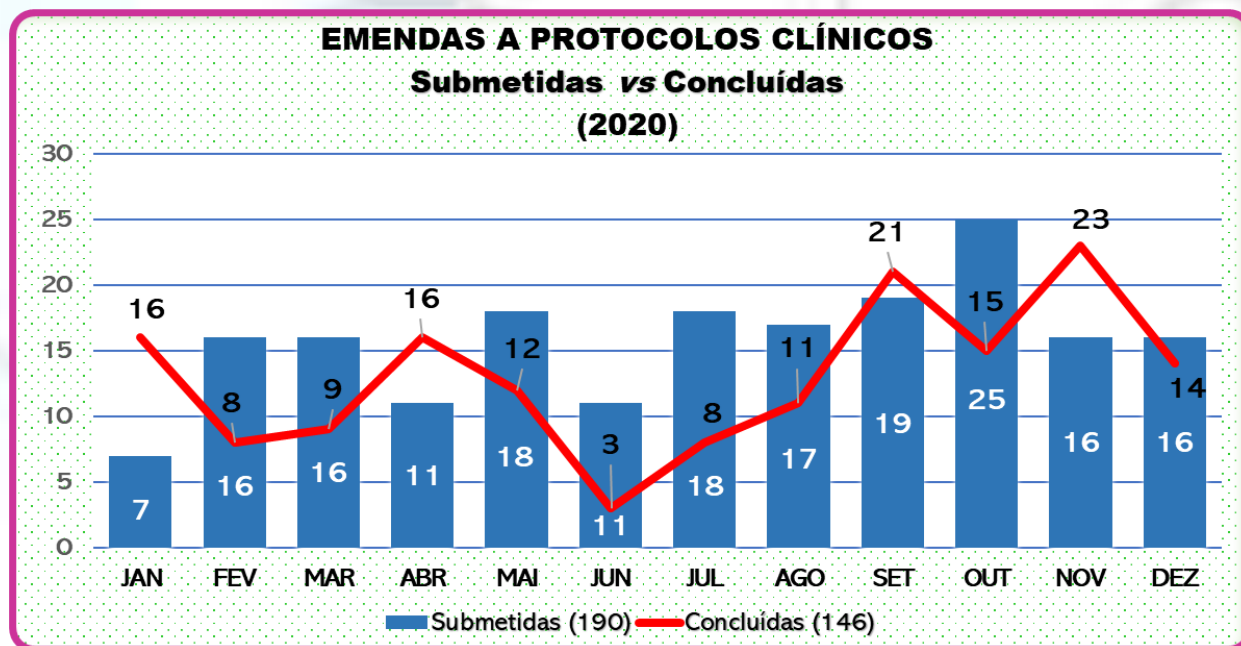
6. EMENDAS A PROTOCOLOS CLÍNICOS

Todas as emendas substanciais a um protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à Anvisa na forma de petição secundária, e só devem ser implementadas após a aprovação da Anvisa e das instâncias éticas de acordo com a legislação vigente.

Uma emenda é considerada substancial quando a alteração no protocolo de ensaio clínico interferir na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes e/ou alterar o valor científico do protocolo de ensaio clínico. As emendas ao protocolo de ensaio clínico não substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico.

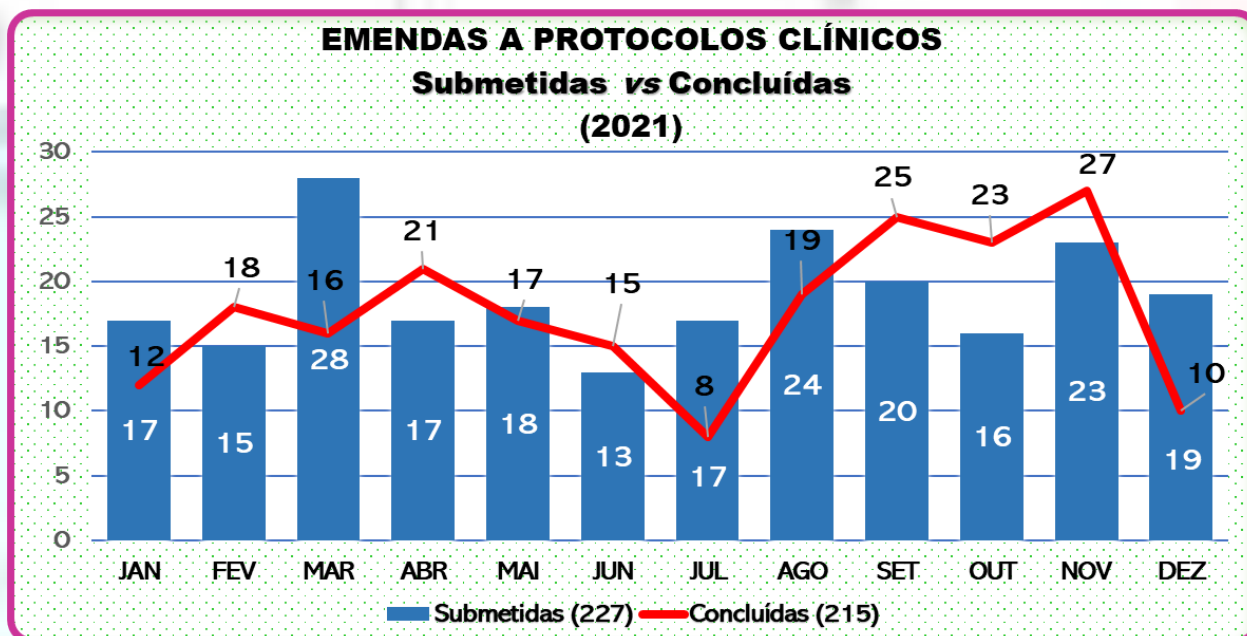
Em 2020 foram submetidas 190 petições referentes a emendas a protocolos clínicos, e foram concluídas 146 petições (Figura 14).

Figura 14 – Petições de Emendas a Protocolos Clínicos (2020).



Em 2021 foram submetidas 227 petições referentes a emendas a protocolos clínicos, e foram concluídas 215 petições (Figura 15).

Figura 15 – Petições de Emendas a Protocolos Clínicos (2021).



6.1 Petições de emendas a protocolos clínicos: Prazos de análise

Os prazos de análise das petições de emendas substanciais ao protocolo são os mesmos prazos estabelecidos para as respectivas petições de DEECs que lhes deram origem, conforme Art. 36 da RDC nº 09/2015. Aplicam-se a essas petições os mesmos critérios de priorização descritos na RDC nº 204 e 205/2017.

O Quadro 4 representa o panorama detalhado referente ao total de petições de Emendas a Protocolos Clínicos, concluídas em 2020 e 2021. Nesse panorama, encontram-se discriminadas as petições priorizadas de acordo com a RDC nº 204 ou 205/2017, tanto as classificadas como exceções, como não exceções (ordinárias), bem como o tempo de análise da Anvisa e o número de exigências técnicas exaradas. As petições liberadas por decurso de prazo, sem a análise técnica, conforme previsto no Art. 36 da RDC nº 9/2015, encontram-se destacadas na penúltima coluna do quadro abaixo (Quadro 4).

Quadro 4 – Emendas a Protocolos Clínicos.

Emendas a Protocolos Clínicos - (2020/2021)			Nº de Petições	Covid-19	TEMPO ANVISA (Entrada até Conclusão)							Decurso de Prazo	Nº de Exigências por petição		
					1M	2M	3M	4M	6M	>6M	0		1	2	
					até 30d	31-60d	61-90d	91-120d	121-180d	>180d					
EMENDAS	Exceção Art.36	Priorizados	RDC 204	70	59	41	20	4	0	4	1	0	57	10	3
			RDC 205	28		2	16	7	0	2	1	0	21	7	0
		Não Priorizados		106		2	7	11	11	18	57	0	80	23	3
			204		45	43	22	11	24	59	0	158	40	6	
	Exceção	Priorizados	RDC 204	33	31	15	9	5	3	1	0	1	28	4	1
			RDC 205	23		4	4	7	6	2	0	0	13	9	1
Não Priorizados			101	3		2	10	64	17	5	65	91	10	0	
		157		22	15	22	73	20	5	66	132	23	2		
TOTAL			361	90	67 (19%)	58 (16%)	44 (12%)	84 (23%)	44 (12%)	64 (18%)	66 (18%)	290 (80%)	63 (17%)	8 (2%)	

Como se observa no Quadro 4, em 2020 e 2021 foram concluídas 361 petições de Emendas a Protocolos Clínicos. Dessas, 103 petições foram priorizadas (90 petições relacionadas à desenvolvimento clínico para COVID-19), de acordo com a RDC nº 204/2017 e 51 de acordo com a RDC nº 205/2017 (Doenças raras). No que se refere aos prazos de análise, 56 das 103 petições priorizadas de acordo com a RDC nº 204/2017, foram concluídas em até 30 dias. Quanto às 51 petições priorizadas de acordo com a RDC nº 205/2017, somente 6 foram concluídas em até 30 dias, mas deve-se levar em conta que 16 petições tiveram pelo menos uma exigência técnica.

No tocante às petições enquadradas no Art. 36 da RDC nº 9/2015 e consideradas como não exceções e não priorizadas, cujo prazo de análise é de 90 dias, observa-se que 64 de 101 petições, foram liberadas entre 91 e 120 dias. Observa-se ainda que dessas, 65 foram liberadas por decurso de prazo, sem a análise técnica, revelando a dificuldade da área técnica de cumprir os prazos previstos na RDC nº 9/2015 para a emissão da primeira manifestação, em decorrência da priorização de análise das petições relacionadas aos ensaios clínicos para COVID-19, como mencionado no parágrafo anterior.

Foram concluídas 106 petições não priorizadas e enquadradas no Art. 36 da RDC nº 9/2015 como exceções, cujo prazo de análise foi de 121 a 180 dias para 18 (17%) petições e acima de 180 dias para 57 petições (54%).

7. ENSAIOS CLÍNICOS EM DOENÇAS RARAS

Em 30 de janeiro de 2014, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199, que instituiu a Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). A RDC nº 205/2017, já mencionada anteriormente, estabeleceu procedimento especial para reduzir os prazos de análise de anuência de ensaios clínicos, além da certificação de boas práticas de fabricação (CBPF) e do registro de medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.

No Brasil, considera-se como rara a doença que afete até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Portaria nº 199/2014, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica.

A RDC nº 205/2017 estabelece o prazo máximo de 30 dias para a emissão de notificações de exigências técnicas ou conclusão da análise pela Anvisa, de qualquer pedido de anuência de ensaios clínicos que tenha por finalidade estudar um medicamento experimental para tratar, diagnosticar ou prevenir uma doença rara e que seja utilizado em condição séria debilitante e se proponha a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença.

Destaca-se que a RDC nº 205/2017 desobriga o patrocinador a apresentar à Anvisa o parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) como requisito obrigatório para a anuência de ensaios clínicos. A ausência do referido parecer não impede, portanto, a submissão e a anuência do ensaio clínico, mas continua sendo obrigatório para o início do ensaio clínico. Essa medida permite que a análise regulatória e ética do ensaio clínico possa ser realizada paralelamente e de forma independente pelas instâncias regulatória e ética reduzindo-se assim o tempo total para autorização do início do ensaio clínico.

A RDC nº 9/2015 estabelece que para todo ensaio clínico submetido para análise pela Anvisa, independentemente de estar relacionado ou não para a doenças raras, deve ser apresentado um comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)*. O *ClinicalTrials.gov* sediada na Biblioteca Nacional de Medicina do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos desde 2008, é uma das bases mais utilizadas, e disponibiliza gratuitamente o acesso a informações sobre ensaios clínicos em todo o mundo. Utilizando-se o número fornecido na última coluna do Quadro 5 e 6, é possível acessar no site *ClinicalTrials.gov* todas as informações sobre os ensaios clínicos. A EudraCT é outra base de dados semelhante ao *ClinicalTrials*, sediada na Europa.

Quadro 5 – Ensaios clínicos autorizados para Doenças Raras (2020).

Nº	Medicamento experimental	Protocolo	Indicação Terapêutica	Clinicaltrials.gov
1	Rilzabrutinibe	PRN1008-12	PFE	NCT03762265
2	IDASANUTLIN	NP39761	Policitemia Vera	NCT03287245
3	Miransertib	ARQ 092-	Supercrescimento (PIK3CA)	NCT03094832
4	Malato de venglustat	EFC15299	Doença de Tay-Sachs/Sandhoff	EudraCT: 2019-002375-34
5	ABP 959	20150168	HPN	NCT03818607
6	Selexipague	AC-065A310	HAP	NCT04175600
7	Isatuximabe	ACT15378	LCM/LMA	NCT03860844
8	CRN00808.HCl	CRN00808-05 - (ACROBAT ADVANCE)	Acromegalia	NCT Nº 03792555
9	BIVV001	EFC16293	Hemofilia A	NCT04161495
10	AKCEA-TTR-LRX (ION-682884)	ION-682884-	Amiloidose	NCT04136171
11	Isatuximabe	EFC15992	MM	EudraCT Number: 2019-003139-47
12	Cusatuzumabe	74494550MDS2001	MDS/CMML	2019-003576-40 NCT04264806

RELATÓRIO DE ATIVIDADES 2020 / 2021
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

13	MARSTACIMABE	B7841005	Hemofilia A ou B	NCT03938792
14	SEPOFARSEN	PQ-110-003	Amaurose congênita de Leber	NCT03913143
15	AMG 510	20190009 (CodeBreak200)	NSCLC	EudraCT – 2019-003582-18
16	Maralixibat	MRX-502	PFIC	NCT Nº 03905330
17	belantamabe mafodotina	207495 - DREAMM 3	MM	NCT04162210
18	VUTRISIRAN	ALN-TTRSC02-003	Amiloidose	NCT04153149
19	MBG453	CMBG453B12301	LMC	NCT04266301
20	Maralixibat	MRX-503	PFIC	NCT Nº 04185363
21	Spesolimab	1368-0027	Psoríase pustulosa generalizada	EUCTR2018-003081-14-BE
22	Entrectinibe / Assoc.	BO41932 (TAPISTRY)	Neoplasia maligna não especificada	Não há
23	JR-171	JR-171-101	Mucopolissacaridose do tipo I	NCT04227600
24	AMG 404	20180143	Tumores sólidos avançados	NCT03853109
25	BMS-986278	IM027-040	Fibrose pulmonar	NCT04308681
26	Capmatinibe	CINC280A2301	NSCLC	EudraCT 2020-001578-31
27	SAR442168	EFC16034	Esclerose Múltipla	NCT04410991
28	Lazertinibe/Amivantamabe	73841937NSC3003	Neoplasia maligna	EudraCT number 2020-000743-31
29	belantamabe mafodotina	207503 - DREAMM7	MM	NCT04246047
30	AG10	AG10-333	Amiloidose	NCT04418024
31	Amivantamabe	61186372NSC3001	NSCLC	EudraCT number 2020-000633-40
32	JNJ-56136379	73763989HPB2004	Co-Infecção - Hepatite B e Hepatite D	EudraCT: 2020-001249-37
33	Danicopan	ALXN2040-PNH-301	HPN	NCT04469465
34	Entrectinibe / Assoc.	MO41552	NSCLC	Eudract: 2019-003859-11

Quadro 6 – Ensaio clínico aprovados para Doenças Raras (2021).

Nº	Medicamento experimental	Protocolo	Indicação Terapêutica	Clinicaltrials.gov
1	Capmatinibe	CINC280J12201	NSCLC	NCT04323436
2	Cetrelimabe	42756493BLC2002	Neoplasia maligna da bexiga	NCT03473743
3	Crovalimabe	BO42162	HPN	NTC04434092
4	Crovalimabe	BO42161	HPN	NCT04432584
5	JR-171	JR-171-102	Mucopolissacaridose do tipo I	NCT04453085
6	LNP023	CLNP023C12302	HPN	NCT04558918
7	Nusinersena	232SM203	Atrofia Muscular Espinhal (AME)	NCT04089566
8	Casimersena + Golodirsena	4045-301	Distrofia Muscular de Duchenne - DMD	NCT02500381
9	Carfilzomibe	20140106	LLA	NCT 02303821
10	Pegcetacoplan	APL2-C3G-20	Glomerulopatia	NCT04572854
11	Cloridrato de ponatinibe	Ponatinib-1501	LLA	NCT04501614
12	Obinutuzumabe	WA41937	Nefropatia membranosa primária	NCT04629248
13	APL-2	APL2-ALS-206	Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	NCT04579666
14	JR-141	JR-141-GS31	Mucopolissacaridose do tipo II	NCT04573023
15	Malato de venglustat			
16	PTC743	PTC743-NEU-003-FA	Ataxia de Friedreich	NCT04577352
17	Crovalimabe	BO42353	Síndrome hemolítico-urêmica	Eudract: 2020-002475-35
18	PRM-151	WA42293	Fibrose Pulmonar Idiopática	NCT04552899
19	PRM-151	WA42294	Fibrose Pulmonar Idiopática	NCT04594707
20	Pamrevlumabe	FGCL-3019-095	Fibrose Pulmonar Idiopática	NCT03955146
21	Niraparibe / Abiraterona	67652000PCR3002	Neoplasia maligna da próstata	NCT04497844
22	TL-895	TL-895-201	mielofibrose recidivante	NCT 04655118
23	Sotatercept	A011-11	Hipertensão pulmonar primária	NCT04576988
24	Pentosano Polissulfato Sódico	PARA-MPSVI-001	Mucopolissacaridose tipo VI	Em progresso

RELATÓRIO DE ATIVIDADES 2020 / 2021
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

25	Rilzabrutinibe	PRN1008-018	Trombocitopenia imune (ITP) persistente ou crônica	2020-002063-60
26	Venglustat	PDY13949	Doença de Gaucher Tipo 3	EudraCT 2014-002550-39
27	TL-895	MS200662_0001	malignidades de células B	NCT02825836
28	RO7121661/RO7247669	BP42772	Neoplasia maligna do esôfago	Eudract: 2020-004606-60
29	Satralizumabe	WN42636	Miastenia gravis	Eudract: 2020-004436-21
30	Inclacumab	GBT2104-131	transtornos falciformes	EudraCT: 2020-005286-13
31	Sotatercept	A011-12	Hipertensão pulmonar primária	NCT04796337
32	Sepofarsen	PQ-110-005	amaurose congênita de Leber	EudraCT nº: 2020-000535-45
33	Crovalimabe	BO42354	Síndrome hemolítico-urêmica	Eudract: 2020-002437-15
34	BIVV001/ rFVIIIIC-VWF-XTEN	LTS16294 (XTEND-ed	Hemofilia A	NCT04644575
35	Inclacumab	GBT2104-132	transtornos falciformes	EudraCT: 2020-005287-60
36	Ocrelizumabe	CN42097	Esclerose Múltipla (EM)	Eudract: 2020-005448-48
37	Inclacumab	GBT2104-133	transtornos falciformes	EudraCT: 2020-005289-32
38	VX-147	VX19-147-101	Glomeruloesclerose segmentar focal mediada por APOL1 (GESF)	NCT04340362
39	Crovalimabe	BO42451	Episódios vaso-oclusivos (VOE) na doença falciforme heterozigóticos duplos.	Eudract: 2020-004839-25
40	Paltusotina	CRN00808-09	Acromegalia	NCT Nº 04837040
41	KRT-232	KRT-232-114	Mielofibrose Aguda	Eudra-CT: 2020-005642-42
42	Polatuzumabe vedotina	MO40598	Linfoma não-Hodgkin difuso, grandes células (difuso)	NCT04182204
43	KRT-232	KRT-232-101	Mielofibrose	NCT03662126
44	Obinutuzumabe	CA42750	Lupus Eritematoso Disseminado (Sistêmico)	EudaCT nº: 2020-005760-57
45	Linerixibate	212620	Tratamento de prurido colestatóico	EudraCT: 2021-000007-21
46	Selumetinibe	D134BC00001	Neurofibromatose	Ainda não disponível
47	acapatamabe	20180319	Neoplasia Maligna da Próstata	Ainda não disponível
48	Encorafenibe/binimetinibe/pembrolizumabe	C4221016	Melanoma (v600e/k)	NCT04657991

RELATÓRIO DE ATIVIDADES 2020 / 2021
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

49	Sotatercept	A011-13	Hipertensão primária	NCT04811092
50	LNP023	CLNP023B12301	glomerulopatia por C3	NCT04817618
51	Iptacopna	CLNP023F12301	Síndrome hemolítico-urêmica	NCT04889430
52	TOFERSENA	233AS303	Doença do Neurônio Motor	NCT04856982
53	Zalifrelimab/Balstilimab	C-750-01/GOG-3028	Neoplasia maligna de colo do útero	NCT03894215
54	Secuquinumabe	CAIN457R12301	Outras arterites de células gigantes	NCT04930094
55	belantamabe mafodotina	207499 – DREAMM 8	Mieloma múltiplo recidivante/refratário	NCT04484623
56	1Amivantamabe /Lazertinibe	61186372NSC3002	Neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões	NCT04988295
57	Inebilizumabe	VIB0551.P3.S1	Miastenia Gravis	NCT04524273
58	Miransertib	MK7075-006.MK7075-006-00	hipercrescimento precoce	EudraCT number 2021-001369-19
59	Linerixibate	212358	Tratamento de prurido colestático	EudraCT: 2019-003158-10 NCT04167358
60	Zelvalimabe	20210036	NSCLC	EudraCT – 2021-002912-29
61	Spesolimab	1368-0059	Doença de Crohn	EudraCT: 2020-005770-99 NCT05013385
62	Ocrelizumabe	WN42086	Esclerose múltipla	Eudract: 2020-005448-48

HAP - Hipertensão Arterial Pulmonar; LCM - Leucemia Linfoblástica Aguda; LMA - Leucemia Mieloide Aguda; MM - Mieloma Múltiplo; MDS - Síndrome Mielodisplásica; CMML - Leucemia Mielomonocítica Crônica; NSCLC - Câncer de pulmão de células não pequenas; PFIC - **colestase intra-hepática familiar progressiva**; LMC - Leucemia monocítica crônica; LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda em população; PFE - **Pênfigo Foliáceo** Endêmico; HPN - Hemoglobinúria Paroxística Noturna

8. CENTROS E INVESTIGADORES EM ENSAIOS CLÍNICOS

Os centros de ensaios clínicos são organizações públicas ou privadas, legitimamente constituídas, devidamente cadastradas no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), onde são realizados os ensaios clínicos. Os centros de ensaios clínicos devem possuir instalações adequadas à condução dos protocolos de ensaios clínicos, no tocante à estrutura física, equipamentos, instrumentos e recursos humanos, e serem também condizentes à população dos ensaios clínicos, como idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros.

Consideram-se como ensaios clínicos multicêntricos aqueles protocolos conduzidos em vários centros clínicos. Em cada um dos centros haverá um pesquisador responsável e, normalmente se elege um centro coordenador. O patrocinador é responsável pela supervisão dos ensaios clínicos, pelas informações necessárias para a correta execução do desenvolvimento clínico, pela seleção de investigadores e centros qualificados, garantindo, assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os protocolos e as BPCs.

Se um ensaio clínico for conduzido por um grupo de pessoas, o investigador é o líder do grupo e será chamado de investigador principal. Há também o Investigador-Patrocinador que é a pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente. Esses ensaios clínicos são desenvolvidos geralmente com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos.

A vinda de mais pesquisas clínicas para o Brasil é de importância fundamental, como o é para todos os países. Assim, os países competem entre si como candidatos para condução dos ensaios clínicos e para a escolha desses países, bem como dos centros e dos investigadores, levam-se em conta vários critérios de viabilidade (*Feasibility*). O processo de *feasibility* tem como objetivo

avaliar a viabilidade de condução de um determinado ensaio clínico em um país e/ou centro clínico. No que se refere à escolha do país e/ou centro clínico, consideram-se, por exemplo os aspectos epidemiológicos da população, infraestrutura, a prática clínica local (tratamentos/comparadores) e aspectos ético-regulatórios.

Não há interferência da Anvisa em relação à escolha dos centros clínicos e dos investigadores, mas os patrocinadores e ORPCs precisam apresentar à agência a lista com os nomes desses centros e investigadores para cada ensaio clínico. Mais de um protocolo clínico pode ser conduzido em um mesmo centro, da mesma forma que um mesmo investigador poderá estar envolvido em mais de um protocolo clínico. No entanto, os números apresentados a seguir representam a quantidade total de centros e investigadores relacionados e informados à agência, para condução dos 493 ensaios clínicos autorizados em 2020 e 2021.

Figura 16 – Distribuição por estado dos centros clínicos relacionados (2020).

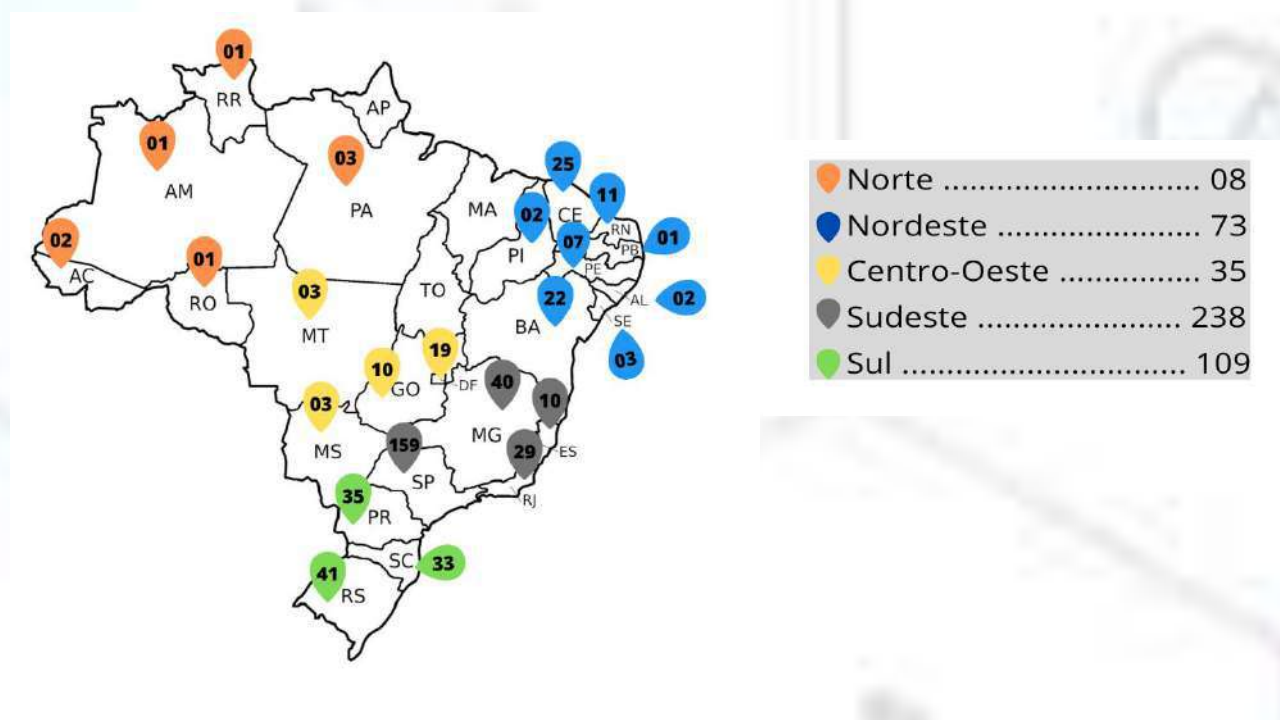
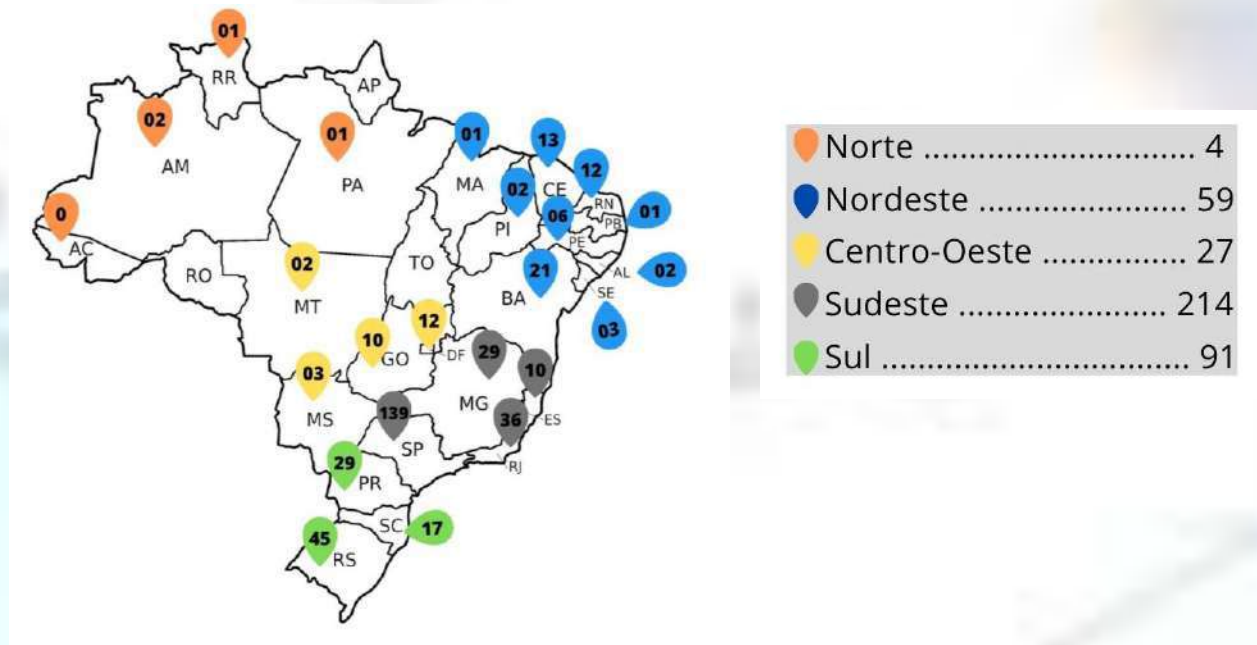
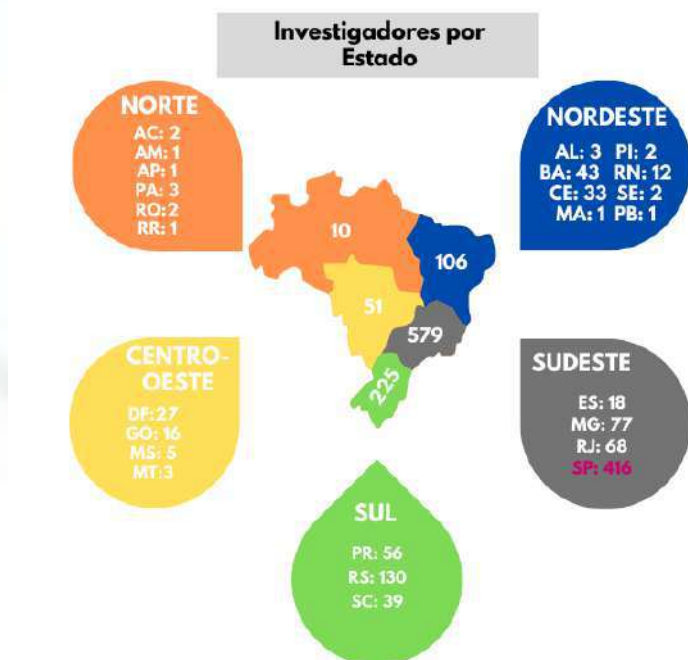


Figura 17 – Distribuição por estado dos centros clínicos relacionados (2021).



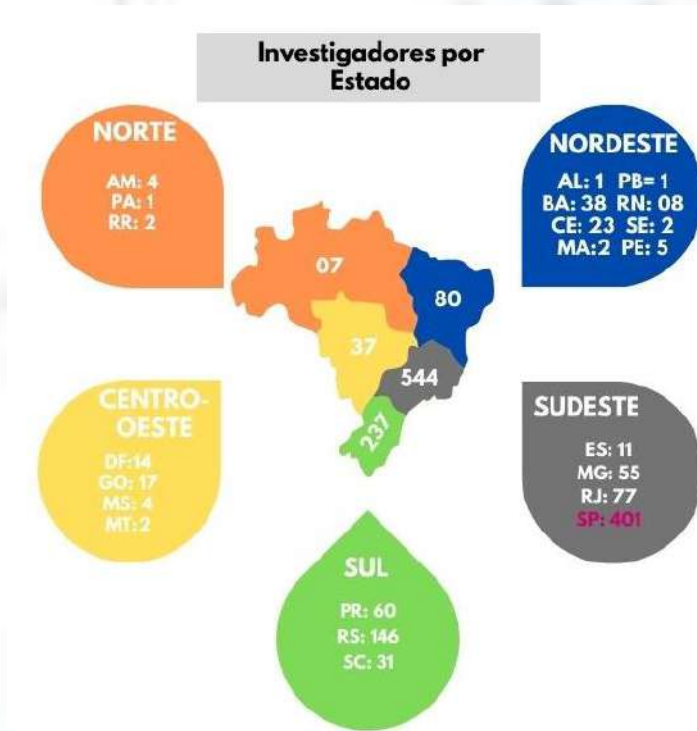
Em 2020 e 2021, as regiões sul e sudeste tiveram o maior número de centros clínicos relacionados, 347 (75%) e 305 (77%), respectivamente, em comparação às demais regiões brasileiras, sendo que o estado de São Paulo liderou com 159 (34%) centros em 2020, e 139 (35%) em 2021, seguido pelo Rio Grande do Sul com 41(9%) e 45(11%), respectivamente.

Figura 18 – Distribuição por estado de Investigadores relacionados (2020).



O número de investigadores relacionados foi proporcional ao número e a distribuição de centros relacionados pelos patrocinadores ou ORPCs no Brasil, o que correspondeu a 971 investigadores em 2020, e 905 em 2021, com maior número nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, respectivamente.

Figura 19: Distribuição por estado de Investigadores relacionados (2021).



Como mencionado anteriormente alguns centros e investigadores podem ser relacionados mais de uma vez para conduzirem diferentes protocolos clínicos ao mesmo tempo. Em 2020, dos 159 centros relacionados no estado de São Paulo, 17 foram relacionados para a condução de pelo menos 20 diferentes protocolos clínicos, cada um. Adicionalmente, dos 41 centros relacionados no estado do Rio Grande do Sul, verificou-se que 3 foram relacionados para condução de pelo menos 37 diferentes protocolos clínicos, cada um.

9. ACESSO ASSISTENCIAL A MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS

Os ensaios clínicos promovem inovação no âmbito dos sistemas de saúde e podem proporcionar novos tratamentos e benefícios à população. No entanto, o desenvolvimento de um novo medicamento deve cumprir um complexo e demorado processo que assegure que o medicamento é seguro, eficaz e de qualidade para o uso terapêutico que se pretende, até ser registrado e autorizado para comercialização. Nesse contexto, como alternativa à longa espera para acesso aos novos medicamentos surgiram novas possibilidades de acesso especial a esses medicamentos ainda em investigação, através de programas assistenciais, como o uso compassivo ou programas de acesso expandido.

De acordo com a Resolução CNS/MS nº 466 de 12 de dezembro de 2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, as pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, deverão assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes. Nesse sentido, o programa de fornecimento de medicamento pós-estudo foi incluído na regulamentação como programa assistencial.

A Resolução CNS/MS nº 563 de 10 de novembro de 2017, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) estabelece que nas pesquisas em doenças ultrarraras, o patrocinador deve se responsabilizar e assegurar a todos os participantes de pesquisa ao final do estudo, o acesso gratuito aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes pelo prazo de cinco anos após obtenção do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para fins desta Resolução, considera-se ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes.

A RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013 estabelece os critérios e procedimentos para condução desses programas. Os dados de segurança coletados durante os programas de acesso expandido e uso compassivo não substituirão os ensaios clínicos para fins de registro do medicamento, embora possam ser submetidos de forma complementar no momento do registro do medicamento. Quem pode solicitar anuência para o programa de uso compassivo é o Patrocinador ou Organização Representativa do Patrocinador (ORPC), atendendo à solicitação de um médico assistente, com o consentimento do paciente.

De acordo com a RDC nº 38/2013, são as seguintes as características de cada um dos programas assistenciais (Quadro 7).

Quadro 7 – Características dos Programas Assistenciais

	Fornecimento pós-estudo	Acesso Expandido	Uso Compassivo
Fase do Desenvolvimento Clínico do Medicamento	Ensaio clínico encerrado ou saída antecipada do participante.	Pelo menos um ensaio clínico de Fase III em andamento ou concluído na indicação em que se pretende usar.	Ensaio clínico em qualquer fase com dados iniciais promissores ou evidência científica para a indicação em que se pretende usar.
Quem pode participar	Participantes da pesquisa clínica.	Grupo de pacientes.	Para uso pessoal (Individual) não participantes de acesso expandido ou de pesquisa clínica
Quando usar	Enquanto houver benefício, a critério médico.	Ausência de alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados.	Ausência de alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados.
Condição para uso	Na indicação terapêutica estudada.	Doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida sem alternativas terapêuticas.	Doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida sem alternativas terapêuticas.
Situação regulatória do medicamento	Medicamento com ou sem registro	Medicamento não registrado no Brasil na indicação pretendida	Medicamento não registrado no Brasil na indicação pretendida

As solicitações de anuência dos programas de acesso expandido e uso compassivo são concluídas de acordo com alguns critérios, como: gravidade e estágio da doença; ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país para a condição clínica e seus estágios; gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades; e avaliação da relação risco benefício do uso do medicamento solicitado.

Os pedidos de autorização de programas assistenciais recebidos pela COPEC em 2020 e 2021 estão descritas a seguir (Figuras 20 e 21 e Quadros 8 e 9)

Figura 20 – Programas Assistenciais autorizados (2020)



No ano de 2020 foram atendidos 79 pedidos de autorização para fornecimento de medicamento no programa de uso compassivo. Os usos terapêuticos e os medicamentos dessas solicitações estão descritos no quadro a seguir. No mesmo período foram aprovadas 8 solicitações de programa assistencial em Acesso Expandido e 50 de fornecimento pós-estudo.

Quadro 8 – Programas de Uso Compassivo autorizados: Medicamentos e indicações terapêuticas (2020).

Indicação Terapêutica	Qtde	Medicamento
Neurofibroma do tipo 1	6	Selumetinib
Sarcoma de partes moles avançado	2	Olaratumabe
Tumores sólidos	5	LOXO-292
Câncer de tireoide	1	Entrectinibe
Leucemia linfóide aguda	1	Daratumumabe
Câncer de Pulmão	19	Lorlatinibe, Tepotinib hydrochloride hydrate (INN), cloridrato de tepotinibe monoidratado, Capmatinibe, Brigatinib mobocertinibe e crizotinibe
Leucemia Mielóide aguda	12	Gemtuzumab Ozogamicin e Gilteritinibe
Leucemia Mielóide Crônica	2	Asciminibe
Câncer de mama	7	Alpelisibe
Adenocarcinoma de colo uterino	3	Anticorpo monoclonal humanizado (igG4)
Atrofia muscular espinhal do tipo 1 ou 2 (AME/SMA)	11	Risdiplam
Neuromielite óptica (NMO)	2	Satralizumab
Deficiência de piruvato Desidrogenase (PDHD)	1	tri-heptanoína
Síndrome de McCune Albright	2	Murosumabe
Linfoma de Hodgkin	1	Brentuximabe Vedotina
Neoplasia maligna do cólon	1	Pembrolizumabe

No ano de 2021 foram atendidas 63 solicitações de autorização para fornecimento de medicamento no programa de uso compassivo. Os usos terapêuticos e os medicamentos dessas solicitações estão descritos no Quadro 6. No mesmo período foram aprovadas 13 solicitações de programa assistencial em Acesso Expandido e 46 de fornecimento pós-estudo.

Figura 21 – Programas Assistenciais autorizados (2021)



Quadro 9 – Programas de Uso Compassivo autorizados: Medicamentos e indicações terapêuticas (2021).

Indicação Terapêutica	Qtde	Medicamento
GIST	1	Avapritinibe
Síndrome do nevus epidérmico gigante	1	Burosumabe
Anemia hemolítica autoimune / aplasia pura de glóbulos vermelhos	1	Daratumumabe
Cancer de Pancreas Metastático	1	Devimistat
Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)	1	Dimaleato de afatinibe
Glioblastoma multiforme	1	Erdafitinibe
Virus da Imunodeficiência Humana (HIV-1)	2	Fostemsavir
Leucemia Mielóide aguda	5	Gemtuzumab Ozogamicin
Síndrome Mielodisplásica de Alto Risco	3	INC424 (fosfato de ruxolitinibe)
leucemia linfoblástica aguda (LLA)	1	Inotuzumab Ozogamicin
Doenças Renais Direcionadas pelo Complemento - (CDRDs)	1	LNP023
Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	3	Lorlatinibe (Lorbrena [®])
Tumores sólidos avançados ou metastáticos com ativação reorganizada durante a transfecção (RET)	3	LOXO-292
Síndromes Mielodisplásicas (SMD)	1	Luspartecepte
Câncer de pulmão metastático de células não pequenas (NSCLC)	20	Mobocertinibe
Neoplasia maligna do cólon	13	Pembrolizumabe
COVID-19	1	REGEN-COV
Tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene NTRK	1	Selitrectinibe
Tumores sólidos avançados ou metastáticos com ativação reorganizada durante a transfecção (RET)	2	Selpercatinibe
Neurofibroma do tipo 1 (NFI)	1	Selumetinib

Ainda relacionado ao acesso excepcional a medicamentos e vacinas, de modo particular no contexto da pandemia, a Anvisa aprovou a RDC nº 568, de 29 de setembro de 2021, para permitir o uso de medicamentos e produtos biológicos para tratamento e prevenção da COVID-19, desde que possuam registro sanitário ou autorização de uso emergencial e que sejam provenientes de estoques remanescentes dos ensaios clínicos conduzidos ou em andamento no Brasil.

10. MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

A regulamentação sobre Ensaio Clínico com medicamentos no Brasil (RDC nº 9/2015) estabelece as regras e procedimentos para o monitoramento de segurança e alertas de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa. O patrocinador deve monitorar todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves, durante o desenvolvimento do medicamento experimental, e estabelecer um plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios. Adicionalmente, os ensaios clínicos Fase III devem ser acompanhados por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador. Ainda conforme a RDC nº 9/2015, o patrocinador e investigador devem assegurar a assistência médica adequada aos participantes do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos relativos ao ensaio clínico, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, sem qualquer ônus para o participante.

De acordo com a RDC nº 9/2015, qualquer ocorrência médica adversa, que resulte em um sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento é considerado como Evento Adverso (EA). Os EAs que resultarem em: óbito, ameaça à vida, incapacidade/invalidez persistente ou significativa, que exige internação hospitalar ou prolongue a internação e qualquer anomalia congênita ou defeito de nascimento e qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento, ou qualquer evento clinicamente significativo, são considerados Eventos Adversos Graves (EAGs). Os eventos não descritos na documentação de segurança do medicamento experimental como reação adversa ou na bula, no caso de medicamentos registrados, são considerados como EAs inesperados.

No caso de EAGs, o investigador deve comunicar ao patrocinador em até 24h, a contar da data de conhecimento do evento. No caso de qualquer EAG

inesperado que seja fatal ou que ameace a vida, ocorrido no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação, o patrocinador deverá notificar à Anvisa, em até 7 dias, a contar da data de conhecimento. E em até 8 dias após essa notificação, o patrocinador deverá apresentar as informações complementares sobre a investigação e conclusões sobre o EAG ocorrido, e sobre os procedimentos e medidas adotadas, e sobre a reavaliação dos riscos e benefícios para os participantes. Para os demais EAGs inesperados que não sejam fatais e nem ameacem a vida, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação, devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.

Até 2020 os EAGs eram notificados à Anvisa por meio de Formulário específico disponibilizado na rede FormSUS do DataSUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) do Ministério da Saúde (MS). No entanto, o FormSUS foi indisponibilizado em 2020 pelo MS, e em 2021 a Anvisa disponibilizou uma nova ferramenta chamada Vigimed para a notificação de EAGs. O Vigimed é como é chamado no Brasil o sistema Vigiflow da OMS, fornecido por Uppsala Monitoring Centre (UMC) - centro vinculado à OMS que operacionaliza o Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos. Na página da COPEC, no portal da Anvisa encontra-se disponível o Manual de Uso do Vigimed, além de um e-mail específico (vigimed.pesquisa@anvisa.gov.br) para orientar patrocinadores, ORPCs, centros de pesquisa e investigadores em relação ao cadastro de empresas no sistema VigiMed-PesquisaClínica e à notificação de EAGs.

Dentre as ações implementadas pela COPEC para o enfrentamento da pandemia do novo coronavírus, destaca-se a criação de um grupo interno de especialistas que vem atuando desde maio de 2020, na avaliação sistemática de todas as notificações de EAGs com medicamentos e produtos biológicos investigados em ensaios clínicos para tratamento e profilaxia de COVID-19.

A COPEC segue aprimorando as ferramentas de detecção e avaliação de EAGs em ensaios clínicos, a fim de ampliar e avançar em estratégias para proteger a saúde dos participantes de ensaios clínicos. Assim, é fundamental que os notificantes de EAGs preencham corretamente todos os campos do Formulário do Vigimed e, especialmente no tocante à avaliação de causalidade, é de suma importância que essa seja feita com base em metodologias específicas para essa finalidade (algoritmos, classificação OMS, dentre outros), prezando pela imparcialidade, avaliação criteriosa e técnica, bem como pela reprodutibilidade da avaliação realizada por outros organismos e/ou instituições de saúde e autoridades regulatórias internacionais.

11. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)

Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes do ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados a serem obtidos ou submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções em BPC nos centros de ensaios clínicos, patrocinador, ORPC, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental para verificar o grau de adesão à legislação brasileira vigente e o cumprimento das BPC, além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e ao Estado.

Dependendo do resultado da inspeção em BPC a Anvisa poderá determinar: I- a interrupção temporária do ensaio clínico; II- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão; III- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou IV- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC.

Devido a situação da pandemia não foram realizadas inspeções presenciais de BPC no ano de 2020, mas foi publicada a Nota Técnica nº 3 e suas atualizações com orientações aos patrocinadores, centros e investigadores envolvidos na condução de pesquisas clínicas autorizadas pela Anvisa e estudos de

bioequivalência a fim de viabilizar a continuidade dos estudos clínicos no Brasil durante esse período. Além disso, em 11/09/2020 foram publicados dois guias de inspeção de BPCs: o guia nº 35 de 2020 sobre inspeção em BPC referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em centros de ensaio clínico; e o guia nº 36 de 2020 sobre inspeção em BPC referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em patrocinadores e Organização Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC). Os guias disponibilizados para contribuições da sociedade no período de 14/09/2020 à 11/03/2021.

Adicionalmente, em 17 de dezembro de 2020 foi publicada a RDC nº 449 de que altera a RDC nº 9/2015, e estabelece o mecanismo de inspeção remota, em substituição à inspeção sanitária presencial, para fins de verificação do cumprimento de Boas Práticas Clínicas (BPCs), e dá outras providências. Com base nessa RDC foi possível realizar inspeções remotas. Dessa forma, em 2021 a COPEC inspecionou 4 centros de pesquisa nessa nova modalidade. E no final de 2021 a COPEC acompanhou a Agência Europeia (*European Medicines Agency* – EMA) em uma inspeção presencial de BPC, realizada no patrocinador.

12. OUTRAS ATIVIDADES

12.1 Atendimento ao Público

A Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, conhecida como Lei de Acesso à Informação (LAI), estabelece procedimentos, prazos e obrigações para que a administração pública responda a pedidos de informações requeridos por qualquer pessoa, física ou jurídica, sem que seja necessária a apresentação de motivos para a solicitação. Assim sendo, a Anvisa criou mecanismos para o atendimento ao público e a prestação de informações aos cidadãos-usuários, como a Central de Atendimento ao Público e o Serviço de Informações ao Cidadão, conforme Portaria nº 52/Anvisa de 27 de janeiro de 2021.

Os principais canais de acesso à informação da Anvisa são: Serviço de informações ao Cidadão – SIC – executa o monitoramento dos registros de pedido de informação; Atendimento Presencial – destina-se ao atendimento ao público quanto ao acesso à Informações; Fale Conosco – para esclarecimento de dúvidas e solicitação de informações, é o melhor caminho se o questionamento é de natureza mais técnica e específica; Parlatório da Anvisa - é o local destinado para a realização de audiências podendo ocorrer por iniciativa de particulares, representantes ou não do setor regulado, ou de agentes públicos representantes das unidades organizacionais da Anvisa ou de outros órgãos e entidades públicas; Sistema de Agendamento de Audiências pela Internet, em consonância ao Decreto nº 4.334, de 12 de agosto de 2002 e, Fala.BR - a Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação permite o tratamento de manifestações de ouvidoria e pedidos de acesso à informação a partir de uma única solução tecnológica, entre outras.

Figura 22 – Número de reuniões com empresas realizadas pela COPEC e respostas a pedidos de informações (2020).



Figura 23 – Número de reuniões com empresas realizadas pela COPEC e respostas a pedidos de informações (2021).



Considerando a Portaria N° 1.244, de 25 de julho de 2017, que dispõe sobre os procedimentos para solicitação e concessão de audiências presenciais ou virtuais, por meio do Sistema Parlatório, e a necessidade de otimizar o atendimento técnico em reuniões, a COPEC publicou uma Orientação de Serviço que fornece informações sobre a solicitação de reuniões com a área (<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/informes//buscar?tagsName=pesquisa%20cl%C3%ADnica>)

12.2 Elaboração e revisão de instrumentos regulatórios

Durante o ano de 2020 e 2021, devido a situação da pandemia, uma série de instrumentos regulatórios, incluindo Notas Técnicas, Orientações de Serviço e RDCs, além dos Guias n° 35 e 36 de Inspeção em BPC foram publicados. Destaca-se ainda o início da revisão da RDC n° 9/2015, conforme Termo de Abertura de Processo publicado pela COPEC em 2021:

12.2.1 Ano de 2020

Março

NOTA TÉCNICA Nº 3/2020/SEI/CETER/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA - 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 sendo 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 e prazos para análise de novas pesquisas clínicas e dar suporte para aquelas já em andamento. Nesse sendo, elaboramos a nota técnica com orientações aos patrocinadores, centros e investigadores envolvidos na condução de pesquisas clínicas autorizadas pela Anvisa e estudos de bioequivalência e nos colocamos a disposição para viabilizar a condução dos estudos clínicos no Brasil com a celeridade e abrangência que o momento exige.

Julho

Nota técnica nº 23 de 28 de julho de 2020 - Nota técnica com orientações aos patrocinadores, centros e investigadores envolvidos na condução de pesquisas clínicas autorizadas pela Anvisa e estudos de bioequivalência (BE), considerando as medidas de enfrentamento do novo coronavírus (substitui as NT 03/2020, NT 14/2020 e NT 22/2020). Referir-se à NT 33/2021 para alteração dos prazos de análise.

Orientação de Serviço nº 01 de 28 de julho de 2020 – Estabelece o procedimento para autorização de Licenciamento de Importação (LI) de medicamentos para programas assistenciais de Uso Compassivo (UC), Acesso Expandido (AE) e Fornecimento de Medicamento pós estudo (FMPE).

**A OS nº 01/2020 estabeleceu o procedimento para autorização de Lis dos programas assistenciais no âmbito da COPEC e da Gerência de Produtos Controlados (GPCON) e da Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF), permitindo que que a importação de medicamentos desses programas seja submetida somente à fiscalização pela*

autoridade sanitária pós-embarque dos medicamentos no exterior, excetuando os medicamentos sujeitos ao controle especial.

Setembro:

Os guias de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC), guias nº 35 e nº 36, foram publicados em 11/09/2020, e a partir desta data abriu-se o período para contribuições, até 11/03/2021.

Dezembro

RDC nº 449 de 15 de dezembro de 2020, que Altera a RDC nº 9/2015.

**Estabelece que o comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados internacionais seja apresentado no momento de notificação de início de ensaio clínico e permitida a utilização temporária e emergencial de mecanismos de inspeção remota, em substituição à inspeção sanitária presencial para fins de verificação do cumprimento de Boas Práticas Clínicas.*

12.2.2 Ano de 2021

Maio

Nota técnica nº 12 de 21 de maio de 2021 - Orientação para agendamento de audiências com a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos da Anvisa (COPEC).

Junho

Orientação de Serviço nº 104 de 17 de junho de 2021 – Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos para submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e das alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo (substitui a OS nº 88 de 2020)

Orientação de Serviço nº 103 de 17 de junho de 2021 – Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos nas petições de “Anuência em Processo de Pesquisa Clínica”, “Modificação de DDCM – Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento” e de “Emenda Substancial ao Protocolo Clínico”, durante o período da pandemia do novo coronavírus.

Agosto

RDC nº 534 de 23 de agosto de 2021 que dispõe de forma extraordinária e temporária sobre submissão contínua de dossiês de desenvolvimento clínico de vacinas COVID-19 pelas universidades públicas brasileiras ou instituições com financiamento público.

Setembro

RDC nº 568 de 29 de setembro de 2021: Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre a permissão de uso dos medicamentos e produtos biológicos utilizados no tratamento e prevenção da COVID-19, provenientes do estoque remanescente dos ensaios clínicos conduzidos ou em andamento no Brasil, em virtude emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Outubro

RDC nº 573 de 29 de outubro de 2021: Altera de forma emergencial e temporária a RDC nº 9/2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. **Reduz de 180 para 120 dias o prazo para primeira manifestação em relação aos DDCMs enquadrados como exceções conforme §3º do art. 36 da RDC nº 9/2015 e permitiu o aproveitamento das análises realizadas por autoridades estrangeiras membros do ICH (Reliance).*

Novembro

Portaria nº 598/Anvisa de 9 de novembro de 2021: Institui o Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registros e Alterações Pós-Registro de Medicamentos e

Produtos Biológicos para a Prevenção ou Tratamento da COVID-19 e para mitigação de casos de desabastecimento de medicamentos e produtos biológicos com impacto para a saúde pública devido à COVID-19.

Dezembro

Publicado no Portal da Anvisa o Termo de Abertura de Processo (TAP) nº 129, de 27/12/2021 – para revisão da RDC nº 9/2015.

Publicado no Portal da Anvisa o Termo de Abertura de Processo (TAP) nº 135, de 30/12/2021 – para revisão da RDC nº 38/2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.

Nota técnica nº 33 de 1 de dezembro de 2021 - Contém informações complementares ao constante na Nota Técnica 23/2020, que traz orientações aos patrocinadores, centros de pesquisas e investigadores envolvidos na proposição ou condução de ensaios clínicos relacionados ao tratamento ou manejo da COVID-19. Readequação dos prazos de análise.

Nota técnica nº 34 de 1 de dezembro de 2021 - Substitui a Nota Técnica 01/2021 sobre as orientações emitidas aos patrocinadores, ORPCs, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa para o desenvolvimento clínico de vacinas contra COVID-19 com relação à notificação de eventos adversos graves e inesperados ocorridos nesses estudos no país.

REFERÊNCIAS

RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015: Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012: Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos

RDC nº 172 de 08 de setembro de 2017: Dispõe sobre os procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências

Portaria nº 188/GM/MS, de 3 de fevereiro de 2020: Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV).

Portaria nº 598/ANVISA de 09 de novembro de 2021 (Antes OS nº 81/DIRE2/ANVISA, de 6 de abril de 2020) Boletim de Serviço nº 49 de 08/11/2021: institui o Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registros e Alterações Pós-Registro de Medicamentos e Produtos Biológicos para a Prevenção ou Tratamento da COVID-19 e para mitigação de casos de desabastecimento de medicamentos e produtos biológicos com impacto para a saúde pública devido à COVID-19

RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017: Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.

RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017: aprovado o procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação, registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras

Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017: regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras.

RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010: Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

RDC nº 23/2015 de 5 de junho de 2015: Altera a Resolução RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, que dispõe sobre o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a Resolução RDC nº 206, de 14 de julho de 2005, que dispõe sobre normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária e dá outras providências.

Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014: Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.

RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013: Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.

Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011: Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências.

Portaria Nº 1.244, de 25 de julho de 2017: Dispõe sobre os procedimentos para solicitação e concessão de audiências presenciais ou virtuais, por meio do Sistema Parlatório, a particulares no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Outras informações relacionadas disponíveis no endereço:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica>

Notas técnicas

Nota técnica nº 118 de 2016 - Nota técnica relacionada aos estudos farmacocinéticos comparativos para DDCMs de biossimilares.

Nota técnica nº 09 de 2015 - Nota técnica relacionada aos estudos de biodisponibilidade relativa para demonstração de interação farmacocinética nos casos de Associação em Dose Fixa (ADF).

Manuais e guias

Guia de Boas Práticas Clínicas ICH E6(R2) – 02/12/2019

Documento das Américas - Boas Práticas Clínicas

Documento das Américas - Boas Práticas Clínicas - Versão em espanhol

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos - Inspeção em centros de Ensaio Clínicos - Guia nº 35/2020.

Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos - Inspeção em patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica - Guia nº 36/2020.

Guia sobre estudos não clínicos necessários ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos - Guia nº 22/2019 - versão 1 - Anvisa

Manuais referentes à RDC 09/2015

MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS - 1ª Edição. Publicado em 21/09/2016

MANUAL PARA SUBMISSÃO DE RELATÓRIOS DE ACOMPANHAMENTO E FORMULÁRIOS DE INÍCIO E TÉRMINO DE ENSAIO CLÍNICO - 1ª Edição.
Publicado em 21/09/2016

MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM) E DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO - 3ª Edição

Anexo do Manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) e dossiê específico de ensaio clínico em formato DOC - 09/08/2017

MANUAL DE SUBMISSÃO DOS REQUISITOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS - MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS - 3ª Edição, 2019

MANUAL DE SUBMISSÃO DOS REQUISITOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 3ª Edição, 2019

ANEXO do Manual de Submissão dos Dados de Qualidade Referente aos Produtos sob Investigação - 3ª Edição, 2019

MANUAL PARA SUBMISSÃO DE MODIFICAÇÕES, EMENDAS, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS - 5ª Edição, 26/04/2021

ANEXOS do Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos - 5ª Edição - 26/04/2021

Outros

Manual de Instruções para utilização da consulta de ensaios clínicos autorizados.
GUIA PARA A CONDUÇÃO DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS DE TOXICOLOGIA E SEGURANÇA FARMACOLÓGICA NECESSÁRIOS AO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS - Versão 2 de 31/01/2013

