



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

KELLEN DO ROCIO MALAMAN

ELABORAÇÃO DE UM PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO PARA
ANÁLISE DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES
INESPERADOS A MEDICAMENTOS OCORRIDOS EM ENSAIOS CLÍNICOS
REALIZADOS NO BRASIL

BRASÍLIA

2019

KELLEN DO ROCIO MALAMAN

ELABORAÇÃO DE UM PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO PARA ANÁLISE
DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES INESPERADOS A
MEDICAMENTOS OCORRIDOS EM ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro

Co-orientador: Dr. Ricardo Eccard da Silva.

BRASÍLIA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M1e MALAMAN, KELLEN DO ROCIO.
ELABORAÇÃO DE UM PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO PARA ANÁLISE DAS
NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES INESPERADOS A MEDICAMENTOS
OCORRIDOS EM ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS NO BRASIL / KELLEN DO ROCIO MALAMAN. –
2019.

62 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Farmacologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro. Coorientação: Prof. Dr. Ricardo Eccard da Silva.

1. EVENTO ADVERSO. 2. ENSAIO CLÍNICO. 3. MEDICAMENTO. 4. PROCEDIMENTO OPERACIONAL
PADRÃO. 5. SEGURANÇA. I. Título.

KELLEN DO ROCIO MALAMAN

ELABORAÇÃO DE UM PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO PARA ANÁLISE
DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES INESPERADOS A
MEDICAMENTOS OCORRIDOS EM ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Raquel Carvalho Montenegro (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Débora Castelo Branco De Souza Collares Maia
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Patrícia Ferrari Andreotti
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A Deus.

À minha família.

“Aos doentes tenha por hábito duas coisas -
ajudar, ou pelo menos não produzir danos.”

Hipócrates

RESUMO

Eventos adversos que ocorreram em ensaios clínicos que estão sendo conduzidos no Brasil devem ser notificados à Anvisa, conforme preconizado pela Resolução RDC nº 9/2015. Essa resolução aborda, entre outros aspectos, a segurança do participante de ensaios clínicos e, especificamente em seu art. 63, a resolução determina que todos os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação devem ser notificados à Anvisa. A garantia da segurança do participante é responsabilidade compartilhada entre os investigadores e os patrocinadores, conforme as Boas Práticas Clínicas (BPCs). Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é coletar e analisar as notificações de eventos adversos graves submetidas à Anvisa entre os anos de 2015 e 2018 recebidas pelo NotivisaEC. E, a partir de então, definir um procedimento para análise das notificações de eventos adversos graves inesperados ocorridos em ensaios clínicos com medicamentos em território nacional e, em seguida, elaborar um procedimento operacional padrão (POP), a ser utilizado pela área responsável na Anvisa. Dentre os resultados, algumas informações interessantes podem ser destacadas como a notificação inadequada de eventos adversos graves (EAG) provenientes de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade e de EAG esperados; a diminuição em cerca de 21% no número de notificações de EAG recebidas entre 2015 e 2018 e o grande número de estudos sendo desenvolvidos na área de oncologia. Pode-se evidenciar também que a presença de uma comorbidade não tem implicação na evolução do EAG, segundo os dados recebidos pelo NotivisaEC. Com a elaboração do POP - Análise de Notificações de Eventos Adversos Graves recebidos pelo NotivisaEC, a Anvisa padronizará e otimizará a análise dessas notificações e poderá utilizar dessa ferramenta para avaliar os protocolos de ensaios clínicos, programas assistenciais e seleção de ensaios para inspeções, além disso também poderá identificar risco potenciais decorrentes de EAG notificados e agir proativamente suspendendo ou descontinuando ensaios clínicos que estão sendo conduzidos no Brasil.

Palavras-chave: Evento adverso. Ensaio Clínico. Medicamento. Procedimento Operacional Padrão. Segurança.

ABSTRACT

Adverse events that have occurred in clinical trials being conducted in Brazil should be notified to Anvisa, as recommended by Resolution RDC No. 9/2015. This resolution addresses, among other aspects, the safety of the participant in clinical trials and specifically in his art. 63, the resolution determines that all unexpected serious adverse events occurring in the national territory, whose causation is possible, probable or defined in relation to the product under investigation, must be notified to Anvisa. Assurance of participant safety is shared responsibility between investigators and sponsors according to Good Clinical Practices (GCPs). In this context, the objective of this work is to collect and analyze the notifications of serious adverse events submitted to Anvisa between the years 2015 and 2018 received by NotivisaEC. And, from then on, to define a procedure for the analysis of reports of unexpected serious adverse events occurring in clinical trials with medicines in national territory and then to elaborate a standard operating procedure (SOP), to be used by the responsible area in Anvisa. Among the results, some interesting information can be highlighted such as inadequate reporting of serious adverse events (SAE) from bioequivalence / bioavailability studies and expected SAE; the decrease of 21% in the number of SAE notifications received between 2015 and 2018 and the large number of studies being developed in the area of oncology. It can also be evidenced that the presence of a comorbidity has no implication in the evolution of the SAE, according to data received by NotivisaEC. Anvisa will standardize and optimize the analysis of these notifications and will be able to use this tool to evaluate the protocols of clinical trials, assistance programs and selection of tests for inspections, in addition to the preparation of the SOP - Analysis of Notifications of Serious Adverse Events received by NotivisaEC. Will also be able to identify potential risks from reported SAE and act proactively by suspending or discontinuing clinical trials being conducted in Brazil.

Keywords: Adverse event. Clinical Trial. Drug. Standard Operational Procedure. Safety.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de notificações recebidas por ano de acordo com a fase de desenvolvimento.....	30
Gráfico 2 – Número de notificações de eventos adversos dispostos de acordo com a doença que está sendo estudada, conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) por ano.....	31
Gráfico 3 - Número de notificações de EAG segundo a condição clínica do participante de pesquisa clínica (O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante) e a evolução em relação ao EAG.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidas por ano de acordo com a origem do evento adverso.....	28
Tabela 2 – Tipo de evento adverso grave notificado de acordo com o ano.....	29
Tabela 3 – Relação entre a condição clínica do participante de pesquisa clínica com a causa do EAG na opinião do investigador.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNDES	Banco Nacional do Desenvolvimento
BPC	Boas Práticas Clínicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COPEC	Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
GGMED	Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
POP	Procedimento Operacional Padrão
QT	Queixa técnica
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Whoart	World Health Adverse Drug Reaction Terminology

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Regulação de ensaios clínicos: arcabouço legal brasileiro e internacional...	16
1.2	Monitoramento dos eventos adversos ocorridos em ensaios clínicos autorizados no Brasil	18
1.3	Notificação de eventos adversos à Anvisa	19
2	OBJETIVOS	21
2.1	Objetivo geral	21
2.2	Objetivos específicos	21
3	METODOLOGIA	21
3.1	Metodologia para caracterização do perfil das notificações de eventos adversos graves	21
3.2	Metodologia para elaboração do POP	23
3.2.1	Modelo de POP	23
3.2.2	Metodologia para definição dos procedimentos de análise das notificações de EAG inesperados	24
3.2.3	Notificação de eventos adversos provenientes de ensaios clínicos para outras autoridades regulatórias	25
3.2.4	Ações propostas no POP	25
3.2.5	Plano de implementação do POP utilizando indicadores	25
3.2.6	Contribuições internas	26
3.3	Aspectos éticos e institucionais	26
3.4	Relação causal evento adverso/medicamento	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1	Perfil das notificações de eventos adversos graves inesperados	28
4.2	Procedimento Operacional Padrão	33
4.2.1	Resultados das reuniões com a GFARM – área interna da Anvisa	33
4.2.1.1	Comparativo entre o NotivisaEC e o Vigimed	33
4.2.2	Contribuições de outras autoridades regulatórias	34
4.2.3	Verificação das ações propostas	34
4.2.4	Indicadores escolhidos	35
4.2.5	Relação causal evento adverso/medicamento	36
5	CONCLUSÃO	37

6	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	38
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE A – PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO.....	44
	ANEXO A – Modelo de POP.....	59
	ANEXO B – Descrição de todos os campos extraídos do NotivisaEC.....	61

1 INTRODUÇÃO

Segundo Oliveira, “um estudo clínico é um ensaio de pesquisa bem controlado, planejado para testar a hipótese que um possível novo produto farmacêutico é mais eficaz e/ou mais seguro em seres humanos” (OLIVEIRA, 2006).

Já a Resolução RDC nº 9/2015 define ensaios clínicos como pesquisas conduzidas em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental 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 (BRASIL, 2015).

Em um desenvolvimento de um novo medicamento, existem basicamente duas etapas: a etapa não clínica, realizada *in vitro* e modelos animais; e a etapa clínica, na qual o medicamento é administrado e avaliado em seres humanos. A etapa clínica é dividida em 5 fases, compreendendo a fase 0 à fase IV.

Os ensaios clínicos fase 0 não são muito comuns ainda e são denominados pela autoridade reguladora americana [FDA (*Food and Drug Administration*)] como estudos exploratórios; os quais envolvem exposição humana muito limitada (curta duração) e não tem intenção terapêutica ou diagnóstica. São exemplos, estudos de triagem, estudos de microdoses, estudos para avaliação da farmacocinética ou para verificação se um mecanismo de ação definido em sistemas experimentais também pode ser observado em humanos. Tais estudos são conduzidos antes dos estudos tradicionais de escalonamento de dose, segurança e tolerabilidade (FDA, 2006).

Já os estudos fase I tem por objetivo avaliar doses e determinar a maior dose tolerável e a mais segura do medicamento em voluntários saudáveis, com algumas exceções, como por exemplo os ensaios clínicos oncológicos, pois não é eticamente aceitável testar o medicamento contra o câncer em indivíduos sadios. Nesta fase também procura-se entender a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento. O estudo fase II é realizado em um maior número de participantes, nesse caso, pacientes que apresentam a patologia em estudo e tem como objetivo avaliação da relação dose-resposta e do perfil de segurança do medicamento. Nos estudos fase III, um número maior de pacientes é avaliado com o objetivo de comparar a eficácia e segurança do medicamento teste com o medicamento controle. Já os estudos fase IV são aqueles realizados quando o medicamento já tem registro em algum país e tem por principal objetivo a avaliação de aspectos de segurança (SILVA, 2018).

O desenvolvimento de novos medicamentos é um processo caro e que envolve muitos riscos. Dentre as moléculas descobertas, são poucas aquelas que serão registradas e disponíveis comercialmente. A cada 30.000 moléculas sintetizadas, 20.000 (66,7%) entram na fase de estudos não clínicos, 200 (0,67%) entram na fase I de estudos clínicos; 40 (0,13%) passam para a fase II, 12 (0,04%) entram na fase III e somente 9 (0,027%) são aprovados pelas autoridades regulatórias (CALIXTO; SIQUEIRA JUNIOR, 2008).

Na fase clínica, cerca de 90% das novas drogas falham em alcançar os desfechos de eficácia ou segurança. Isso parece estar relacionado a diversos aspectos, dentre eles, a validação inadequada de alvos das drogas, valor preditivo limitado dos modelos animais e desfechos clínicos mal definidos (WORKMAN et al., 2017).

A falta de eficácia (56%), as questões de segurança (28%), as mudanças de estratégias (7%), as razões comerciais (5%) e os desafios operacionais (5%) foram as causas que resultaram na descontinuação dos ensaios clínicos fase II e III que haviam sido aprovados pela autoridade reguladora dos Estados Unidos (FDA) em 2012 (SCHUHMACHER; GASSMANN; HINDER; 2016).

Considerando os riscos envolvidos no desenvolvimento clínico de novos medicamentos, principalmente aqueles relacionados as questões de segurança, é necessário o estabelecimento de medidas e ações para o acompanhamento dos ensaios clínicos autorizados.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) atua na regulação de ensaios clínicos dos medicamentos e dispositivos médicos cujos dados possam ser usados num futuro registro sanitário para uso humano, no tocante às questões regulatórias (SILVA, 2018). Essa regulação sanitária tem como base a verificação da aplicação de Boas Práticas Clínicas (BPC) (Silva, 2018). Atualmente, são seguidos como guias de BPC, o Documento das Américas de 2005 (OPAS, 2005) e o guia do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* – E6 intitulado *Guideline for Good Clinical Practice* (ICH, 2016).

A Anvisa possui um papel importante na garantia da proteção dos participantes de ensaios clínicos tanto durante a avaliação dos projetos de ensaios clínicos quanto no acompanhamento dos ensaios clínicos já autorizados pela agência. As ações de inspeções em BPC, a análise de relatórios anuais e finais dos estudos, a análise de emendas ao protocolo e a análise das notificações de eventos adversos graves são os instrumentos utilizados pela Anvisa para o acompanhamento e proteção dos participantes de ensaios clínicos já autorizados pela agência.

Sendo assim, a Anvisa regulamenta a realização de ensaios clínicos com

medicamentos por meio da RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Porém, as questões éticas que envolvem os ensaios clínicos não são regulamentadas pela Anvisa, mas sim pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), comissão do Conselho Nacional de Saúde que atua conjuntamente com uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) organizados nas instituições onde as pesquisas serão realizadas (CNS, 2018).

A Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012 (BRASIL, 2012) estabelece em seu item VII que as pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à apreciação do Sistema CEP/CONEP. Apenas após a aprovação ética e sanitária, o ensaio clínico pode ser iniciado no país.

1.1 Regulação de ensaios clínicos: arcabouço legal brasileiro e internacional

A Anvisa por meio da RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015 (BRASIL, 2015), regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos e se aplica a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

A RDC nº 9/2015 (BRASIL, 2015) também aborda o monitoramento do perfil de segurança do medicamento experimental, definindo como responsabilidade do patrocinador o acompanhamento de todos os eventos adversos graves ou não, independente da causalidade com o medicamento experimental.

Na indústria farmacêutica, o monitoramento da segurança do medicamento ocorre em todo o seu desenvolvimento, iniciando nos estudos toxicológicos com o fármaco na fase não-clínica, passando pelos ensaios clínicos e continua na pós-comercialização com a farmacovigilância e nos ensaios clínicos fase IV (CRUZ; BITTENCOURT; PENIDO, 2013, p. 602).

Evento adverso (EA), segundo a RDC nº 9/2015 (BRASIL, 2015), é qualquer ocorrência médica adversa 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. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados laboratoriais fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não.

Já o evento adverso grave (EAG) (BRASIL, 2015) é aquele que resulta em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- Óbito;
- Ameaça à vida;
- Incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- Internação hospitalar ou prolonga a internação;
- Anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento;
- Evento clinicamente significativo.

E como evento adverso grave inesperado, entende-se como o evento não descrito como reação adversa na brochura do medicamento experimental ou em bula (BRASIL, 2015).

O ICH E2A - *Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting* (ICH, 1994), define termos básicos relacionados à segurança clínica, harmonizando os conceitos e facilitando o entendimento global desses (ICH, 1994). Tais conceitos são adotados pela Anvisa e estão dispostos na RDC nº 9/2015, como citado anteriormente.

O referido guia, E2A, prevê ainda o termo reação adversa, definido como todas as respostas nocivas e não intencionais a um medicamento relacionado com qualquer dose, quando ocorrer na fase clínica do desenvolvimento de um medicamento, portanto, antes de sua aprovação para comercialização. Em sua fase, pós-aprovação, o mesmo guia define como resposta a um fármaco que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doença ou para modificação da função fisiológica (ICH, 1994). Neste último conceito, pode-se observar a existência de uma relação causal entre o uso do medicamento e a ocorrência do evento. A reação adversa é considerada, assim, um tipo de evento adverso (ANVISA, 2018).

Durante o desenvolvimento clínico de um medicamento, é imprescindível a análise periódica das informações de segurança obtidas no decorrer da realização dos ensaios clínicos para garantir uma avaliação contínua dos riscos a que estão submetidos os participantes do ensaio clínico. Por esse motivo, as agências reguladoras e organizações técnicas internacionalmente reconhecidas, tais como ICH e Organização Mundial da Saúde (OMS), determinam uma periodicidade para os patrocinadores dos ensaios clínicos reportarem os eventos adversos sob a forma de relatórios (ICH, 2010).

O ICH E2F - *Guideline E2F on development safety update report* (ICH, 2010) propõe um modelo padrão de documento para relatórios periódicos sobre medicamentos experimentais (incluindo medicamentos comercializados que estão em estudo pós-

comercialização) para os membros do ICH. O Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento [*Development Safety Update Report (DSUR)*] delineado pelo guia é o formato sugerido pela Anvisa para a apresentação anual dos dados de segurança atualizados do medicamento experimental (BRASIL, 2015).

O guia ICH E2F também engloba particularidades, tais como as responsabilidades de alguns atores envolvidos nos ensaios clínicos, relatórios para associação de medicamentos em dose fixa, o formato do documento, dentre outras informações (ICH, 2010).

1.2 Monitoramento dos eventos adversos ocorridos em ensaios clínicos autorizados no Brasil

Em seu art. 63, a RDC nº 9/2015 determina que todos os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação sejam notificados à Anvisa. Nesse contexto, quando esses eventos adversos graves inesperados são fatais ou ameacem a vida, eles devem ser notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador. O investigador tem um prazo de até 24 horas a contar da data de conhecimento do evento adverso grave para informar ao patrocinador. A título de esclarecimento, entende-se por produtos sob investigação, à luz da RDC nº 09/2015, o medicamento experimental, o placebo, o comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico (BRASIL, 2015).

Além disso, excetuando-se os fatais ou que ameacem a vida, todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, 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. Os demais eventos adversos devem ser submetidos à Anvisa anualmente no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental (BRASIL, 2015).

A RDC nº 9/2015 prevê ainda em seu art. 58 que no caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente. E caso seja um evento adverso grave inesperado, também será necessário informar à Anvisa quais medidas foram adotadas, bem como apresentar um plano de ação caso aconteçam novos eventos da mesma natureza (BRASIL, 2015).

Nesse tocante, a RDC nº 9/2015 também deixa claro que o patrocinador é

responsável por todas as despesas relacionadas com procedimentos e exames, especialmente aquelas de diagnóstico, tratamento e internação do participante do ensaio clínico, e outras ações necessárias para a resolução de eventos adversos relativos ao ensaio clínico. E ressalta ainda em seu art. 24 que o investigador deve assegurar a assistência médica adequada aos participantes do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos relativos ao ensaio clínico, incluindo alterações de valores laboratoriais clinicamente significativos, sem qualquer ônus para o participante (BRASIL, 2015).

Diante de um evento adverso a um produto sob investigação, o participante pode ter seu tratamento interrompido temporariamente ou definitivamente, acarretando sua retirada do estudo, caso o risco seja maior que o benefício (BRASIL, 2015). A Anvisa pode ainda suspender ou cancelar um ensaio clínico por questões de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico (BRASIL, 2015).

1.3 Notificação de eventos adversos à Anvisa

Com o intuito de possibilitar o envio e recebimento pela Anvisa desses eventos adversos graves inesperados, a Agência disponibiliza em seu portal um formulário para notificação de EAGs em ensaios clínicos com medicamentos ou produtos biológicos, disponível pelo FormSUS, denominado NotivisaEC (ANVISA, 2017a).

A fim de evitar possíveis confusões, vale diferenciar o NotivisaEC do sistema Notivisa. O NotivisaEC é um formulário disponível pela plataforma de desenvolvimento e gerenciamento de formulários do DATASUS e abarca diversos questionamentos acerca do ensaio clínico, do participante de pesquisa acometido pelo evento adverso e especificamente sobre o evento adverso ocorrido no desenvolvimento clínico do medicamento, ou seja, na fase de pré-comercialização. Diferentemente do Notivisa (ANVISA, 2017b) que é um sistema informatizado na plataforma web, desenvolvido para receber quaisquer notificações de incidentes, EA e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária após sua comercialização.

Vale pontuar que o NotivisaEC também recebe notificações de eventos adversos provenientes de programas assistenciais como acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Segundo a resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013, programa de acesso expandido caracteriza-se por um programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um

grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados. Já programa de fornecimento de medicamento pós-estudo destina-se à disponibilização gratuita de medicamento aos sujeitos de pesquisa, aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada sua participação. Como programa de uso compassivo entende-se pela disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país (ANVISA, 2013).

A Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) da Anvisa possui como atribuição, dentre outras, acompanhar e determinar ações para a verificação do cumprimento das medidas imediatas de segurança propostas para proteger os participantes do ensaio clínico. Em seu art. 71, a RDC nº 9/2015, prevê que 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. E como resultado dessas inspeções, poderá determinar:

- a interrupção temporária do ensaio clínico;
- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;
- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil;
- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC (BRASIL, 2015).

Já a agência tem como missão “proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária” (ANVISA, 2018). Sob este tocante, a análise e tratamento adequado dos dados provenientes do NotivisaEC está em consonância com a missão da agência e permite adotar medidas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente, caso esse risco seja identificado.

Dessa forma, este projeto terá aplicabilidade teórico-prática na COPEC e poderá melhorar a análise, o acompanhamento das notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC e, conseqüentemente, permitirá contribuir para a proteção dos participantes de ensaios clínicos com possíveis intervenções proativas da Anvisa.

Além disso, a obtenção de informações sobre os eventos adversos ocorridos em

ensaios clínicos com medicamentos experimentais permitirá ainda ter uma visão geral de todas as classes terapêuticas que estão sendo estudadas no território nacional.

Outro ponto importante, é dar uma resposta aos notificadores e à população. A retroalimentação contínua evita que os notificadores se desinteressem pelo trabalho ou descumpram a legislação.

Sendo assim, propõem-se revisar o modelo atual de avaliação das notificações de eventos adversos graves recebidos pela Anvisa, visando a melhoria e otimização da análise desses eventos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Definir diretrizes para a análise das notificações de eventos adversos graves inesperados ocorridos em ensaios clínicos.

2.2 Objetivos específicos

- Traçar o perfil das notificações de eventos adversos graves inesperados ocorridos em ensaios clínicos conduzidos no Brasil, notificados entre 2015 e 2018;
- Elaborar um procedimento operacional padrão (POP) para análise das notificações de eventos adversos graves inesperados.

3 METODOLOGIA

3.1 Metodologia para a caracterização do perfil das notificações de eventos adversos graves inesperados

Este é um estudo descritivo e documental, o qual foi desenvolvido na modalidade teórica, utilizando dados provenientes do NotivisaEC e literatura científica.

A coleta de dados relacionadas às notificações recebidas pela Anvisa foi realizada no NotivisaEC, abrangendo os eventos adversos graves notificados no período de janeiro de

2015 a dezembro de 2018. Esse período foi escolhido considerando o ano da publicação da RDC nº 09/2015 se estendendo até 2018 para que se tivesse um banco de dados robusto ao analisar as notificações de eventos adversos recebidas em quatro anos. O período de realização da coleta de dados ocorreu em janeiro de 2019 após a aprovação do Comitê de Ética e das demais autorizações necessárias para esse procedimento. Como critério de inclusão, abarcamos os eventos adversos graves com medicamentos e produtos biológicos ocorridos em ensaios clínicos, estudos de bioequivalência e biodisponibilidade e programas assistenciais. Tanto os campos obrigatórios como os opcionais foram coletados dentre as fichas publicadas. A discriminação desses campos encontra-se no Anexo A.

Todas as notificações de eventos adversos tanto as oriundas de ensaios clínicos, como de programas assistenciais foram coletadas, incluindo as provenientes de estudo de bioequivalência/biodisponibilidade. Apenas a título de conhecimento, segundo o art. 4º da RDC nº 9/2015, os estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa não fazem parte do escopo da referida resolução e, portanto, não são avaliados pela COPEC, porém a notificação de EAG provenientes desses estudos foi avaliada e discutida no presente trabalho, uma vez que a existência dessas notificações é algo contrário ao preconizado pela RDC nº 9/2015 e, portanto, foi objeto de discussão. Tanto as notificações de eventos adversos graves inesperados quanto esperados foram extraídos do NotivisaEC. Vale ressaltar que o art. 63 da RDC nº 9/2015 dispõe que somente os eventos adversos graves inesperados devem ser notificados pelo patrocinador à Anvisa. Essa situação será objeto de análise no decorrer dessa dissertação.

A partir da extração desses elementos do NotivisaEC, um banco de dados foi construído no Microsoft Excel com todos os campos, sendo que as planilhas foram separadas por ano de notificação, contendo, portanto, quatro planilhas com todas as notificações dos anos de 2015, 2016, 2017 e 2018.

Para fins de tabulação das informações, foram selecionadas as seguintes variáveis para serem analisadas: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (Capítulo CID 10), Severidade/intensidade da doença em estudo, Fase de desenvolvimento do produto, Whoart para o EA, Gravidade do evento adverso e Evolução em relação ao evento adverso.

Tais variáveis foram escolhidas devido à importância dessas para classificar e categorizar os eventos adversos e traçar, assim, um panorama geral das notificações que estão sendo recebidas pela COPEC, bem como avaliar o impacto da gravidade do evento adverso na evolução, segurança e integridade do participante de pesquisa. As demais informações de

caráter consultivo, tais como guias internacionais e consulta direta às autoridades regulatórias, foram obtidas dos sítios eletrônicos de outras agências reguladoras, de bases de dados indexadas ou reconhecidas internacionalmente por sua reputação sobre o tema ou via consulta realizada diretamente ao regulador, por meio da assessoria de assuntos institucionais da Anvisa.

3.2 Metodologia para elaboração do POP

3.2.1 Modelo de POP

A GGMed possui procedimentos de qualidade que visam padronizar os modelos de documentos utilizados na gerência. E, para tanto, descreveu os procedimentos necessários para elaboração e gerenciamento de procedimentos operacionais padrão no POP-GGMed-001 - Gerenciamento de Documentos no Âmbito da GGMed.

Segundo o POP-GGMed-001 - Gerenciamento de Documentos no Âmbito da GGMed, procedimentos são diretrizes para a realização de uma determinada atividade ou processo de trabalho, podendo ser, no contexto da GGMed, um Procedimento Operacional Padrão ou uma Instrução de Trabalho. Ainda define, Procedimento Operacional Padrão (POP) como o procedimento elaborado conforme a padronização descrita neste procedimento (POP-GGMed-001) e autorizado para sua inclusão na rotina de trabalho.

Nesse contexto, como o intuito é padronizar nosso procedimento de análise das notificações de eventos adversos graves inesperados, o POP foi o modelo de documento escolhido.

O POP seguiu o modelo estabelecido no anexo II do POP-GGMed-001 - Gerenciamento de Documentos no Âmbito da GGMed, que se encontra no Anexo A dessa dissertação.

O cabeçalho padrão para os procedimentos da GGMed e suas áreas subordinadas está contido no Anexo II e Anexo III do POP-GGMed-001 - Gerenciamento de Documentos no Âmbito da GGMed e deve ser preenchido de acordo com as instruções abaixo:

- O número deve obedecer ao padrão POP-GGMed-YYY. YYY representa um número sequencial obtido a partir da Lista Mestra de Controle de Documentos, de acordo com a ordem de inclusão do tipo de procedimento na lista mestra de controle de documentos;

- O campo “Versão” deve ser preenchido com numeração a partir de 00 para a primeira versão, seguindo sequencialmente para cada uma das versões posteriores;
- A data de revalidação deve ser preenchida de acordo com a validade de três anos estabelecida para os procedimentos e deve constar na Lista Mestra no campo “Data Revalidação”;
- A data da efetividade deve ser preenchida com a data em que o procedimento deve ser considerado vigente pelas áreas abrangidas.

Após a avaliação do POP pelo grupo de trabalho da COPEC, o POP segue para aprovação da coordenação da COPEC. E, em seguida, deve ser encaminhado para o Gabinete da GGMed. Fica a critério do Gabinete da GGMed avaliar o fluxo do procedimento, podendo realizar as alterações solicitadas; encaminhar o procedimento ao elaborador para efetuar as alterações ou ainda arquivar o documento.

Depois da aprovação do procedimento, o Gabinete da GGMed deve informar a área emissora o prazo para realização do treinamento, que deve ser de até 30 dias após a aprovação. O treinamento é de responsabilidade da área emissora do procedimento.

3.2.2 Metodologia para definição dos procedimentos de análise das notificações de EAG inesperados

Um grupo de trabalho foi instituído na COPEC para estabelecer procedimentos para análise das notificações de eventos adversos graves inesperados. O método utilizado pelo grupo baseou-se em referências teóricas sobre como reportar os eventos adversos (FDA, 2005; FDA, 2012; HEALTH CANADA, 2013), e nas atividades práticas da rotina da coordenação, discutidas durante as reuniões internas, e com outras áreas da Anvisa. Além disso, os procedimentos de análise dos eventos adversos por outras agências reguladoras também foram pesquisados, conforme item 3.2.3.

Em seguida, como objetivo específico dessa dissertação, o POP foi construído tendo como base, mas não somente, a gravidade do evento adverso, as informações prestadas pelo patrocinador no documento Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental, os dados descritos no Formulário de notificação do NotivisaEC, a necessidade de agilidade na ação a ser tomada, as ações tomadas por outras agências reguladoras para gerenciar essas notificações, caso disponíveis; e os alertas de segurança

divulgados por agências regulatórias e organismos internacionais relacionados ao tema, se encontrados nos respectivos sítios eletrônicos.

3.2.3 Notificação de eventos adversos provenientes de ensaios clínicos para outras autoridades regulatórias

As autoridades reguladoras americana [FDA (*Food and Drug Administration*)], europeia [EMA (*European Medicines Agency*)] e canadense (Health Canada), dentre outras, também possuem guias sobre como notificar os eventos adversos oriundos de ensaios clínicos e sobre gerenciamento de risco a ser realizado pelo patrocinador (FDA, 2005; FDA, 2012; HEALTH CANADA, 2013). No entanto, aparentemente as informações relativas aos procedimentos para o gerenciamento e análise das notificações de eventos adversos graves inesperados, além das ações da autoridade reguladora, não são públicas, pois até o momento não foram encontradas informações em seus respectivos sítios eletrônicos.

Como não foram encontradas informações públicas sobre como essas autoridades regulatórias recebem e gerenciam as notificações de eventos adversos graves, e-mails foram encaminhados via Assessoria de Assuntos Internacionais (AINTE) para consultar o procedimento utilizados pelas agências americana, europeia e dinamarquesa.

3.2.4 Ações propostas no POP

Após a elaboração do POP, foi realizada uma simulação para verificação das ações propostas no documento. Partiu-se de um caso real identificado em um documento de Relatório de Atualização de Segurança do Medicamento Experimental recebido pela COPEC. Os detalhes não serão citados por se tratar de documento sigiloso.

De acordo com o caso, seguimos os passos a partir do item 8.2.2.1 do POP, que serão descritos na seção 4. Resultados e Discussão dessa dissertação.

3.2.5 Plano de implementação do POP utilizando indicadores

A fim de acompanhar se a implementação do POP está sendo efetiva para os fins que se propõe, alguns indicadores devem ser estabelecidos para compor o plano de acompanhamento da implementação do POP. Com base nesses indicadores, a COPEC poderá

avaliar se o POP está sendo utilizado corretamente e, ainda, medir sua efetividade. A partir de então, outras ações de correções e melhorias poderão ser propostas.

Para a escolha dos indicadores tomou-se como premissa os objetivos determinados no POP – Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC. E, assim, estabeleceu-se alguns indicadores da efetividade do POP.

3.2.6 Contribuições internas

A fim de conhecer o método para avaliação das notificações de eventos adversos de outros setores da Anvisa, estabeleceu-se contato com a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) para compartilhamento do conhecimento da área nesse quesito. Já realizamos reuniões entre a COPEC e a GFARM para conhecer o sistema Notivisa, utilizado atualmente pela referida gerência para recebimento das notificações de eventos adversos relacionados à medicamentos comercializados no mercado brasileiro (pós-comercialização). Vale ressaltar que esse sistema está sendo substituído por outro, denominado VigiMed. Está previsto que a COPEC também utilize esse novo sistema para recebimentos das notificações de eventos adversos com medicamentos oriundos de ensaios clínicos e reuniões entre as áreas também já foram realizadas para discutir as futuras ações nesse tocante.

3.3 Aspectos éticos e institucionais

Todos os servidores lotados na COPEC têm permissão para acessar a base de dados do NotivisaEC por meio de login e senha. Com relação à utilização dos dados dispostos nessa base, solicitou-se autorização da coordenação da COPEC, bem como da área responsável pela segurança institucional da Anvisa, denominada Coordenação de Segurança Institucional (CSEGI), por meio de formulários específicos. As autorizações foram concedidas em novembro de 2018.

Considerando que o NotivisaEC guarda informações de participantes de pesquisa e tais dados são confidenciais, submeteu-se o projeto para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará, o qual foi aprovado em 30 de novembro de 2018 (Número do Parecer: 3.048.179).

3.4 Relação causal evento adverso/medicamento

As reações adversas suspeitas são um subconjunto de todos os eventos adversos para os quais há uma possibilidade razoável de o medicamento ter causado o evento. Inerente a esta definição, e na exigência de relatar reações adversas suspeitas, está a necessidade de o patrocinador avaliar as evidências disponíveis e fazer um julgamento sobre a probabilidade de que o medicamento realmente tenha causado o evento adverso. (FDA, 2012).

Hill (Hill, 1965) cita em seu artigo “*The Environment and Disease: Association or Causation?*” nove aspectos relevantes para a determinação da associação evento adverso-medicamento, dentre os quais fatores ambientais e doença, que devem ser considerados para se chegar a uma decisão sobre a causalidade. Esses aspectos seriam a força da associação, consistência da associação observada, especificidade, temporalidade da associação, curva dose-resposta, plausibilidade, coerência, experimento e analogia.

Considerando que a causalidade é um fator essencial e determinante para a avaliação da relação entre os eventos adversos e o medicamento, duas ferramentas foram consideradas plausíveis a serem utilizadas: um algoritmo e métodos de categorização, tal como as categorias de causalidade da OMS para determinar a relação de causalidade entre o evento adverso e o medicamento experimental.

Uma discussão desses dois procedimentos será feita na seção 4.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Perfil das notificações de eventos adversos graves inesperados

A partir dos dados obtidos do NotivisaEC, foi possível dimensionar a quantidade de eventos adversos notificados entre os anos de 2015 e 2018. Nesse período, tivemos uma média anual de 1114,5 notificações de eventos adversos (Tabela 1). Vale ressaltar que o número se refere à quantidade de notificações recebidas e não ao número de eventos adversos ocorridos. Isso deve ao fato de que o NotivisaEC permite a partir do momento que o notificante faz a primeira notificação, designada como notificação inicial, fazer atualizações da notificação informando a evolução do evento adverso. Estas atualizações recebem o nome de acompanhamento e são numeradas cardinalmente (Acompanhamento 1, Acompanhamento 2 e, assim, sucessivamente). Sendo assim, não foi possível quantificar somente os eventos adversos notificados, devido a essa limitação do formulário e ao grande número de notificações.

Nota-se também uma queda no número de notificações (tabela 1), cerca de 21%. Porém não se pode afirmar que houve uma diminuição na ocorrência de EAGs, devido à limitação citada acima no que diz respeito às notificações iniciais e suas atualizações/acompanhamentos. À título de conhecimento, foram autorizados pela COPEC 187 ensaios clínicos em 2017 e 173 ensaios clínicos em 2018.

Tabela 1 - Quantidade de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidas por ano de acordo com a origem do evento adverso

Origem do evento adverso	2015	2016	2017	2018
Ensaio clínico	907	859	590	683
Estudo de bioequivalência/Biodisponibilidade	3	13	0	12
Fornecimento pós-estudo	0	23	69	84
Programa de Acesso expandido	157	368	138	66
Uso compassivo	96	155	161	74
Total	1163	1418	958	919

Pode-se observar também na Tabela 1 que a Anvisa tem recebido notificações de eventos adversos oriundos de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade, os quais não fazem parte do escopo da RDC nº 9/2015, como citado anteriormente. Um motivo para essa notificação desnecessária pode ser o desconhecimento da resolução vigente. O mesmo pode estar acontecendo quanto ao tipo de evento adverso grave que está sendo comunicado (Tabela 2), uma vez que a referida resolução exige que somente os EAGs inesperados sejam notificados. Essa restrição quanto ao tipo de evento adverso que será notificado se deve ao caráter de conhecimento dos demais EAG, pois os esperados já estão previstos na Brochura do Investigador e na bula do medicamento, se esse já estiver registrado. Vale ressaltar que a RDC nº 9/2015 foi publicada em março de 2015 e os dados foram extraídos desde janeiro de 2015. Ressalta-se que resolução anterior, RDC nº 39/2008, não fazia essa distinção na notificação do EAG (BRASIL, 2008). A RDC nº 39/2008 solicitava que os eventos adversos graves fossem notificados.

Ainda com relação ao tipo de evento grave notificado, em 2015 cerca de 41,3% das notificações eram de EAGs esperados. Porém, ao longo dos anos, pode-se observar uma queda no número de notificações desse tipo de EAG, chegando a 17,2% em 2018 (Tabela 2).

Tabela 2 - Tipo de evento adverso grave notificado de acordo com o ano

Tipo de evento adverso grave	2015	2016	2017	2018
Esperado	480	558	296	158
Inesperado	681	858	662	761
Não informado	2	2	0	0

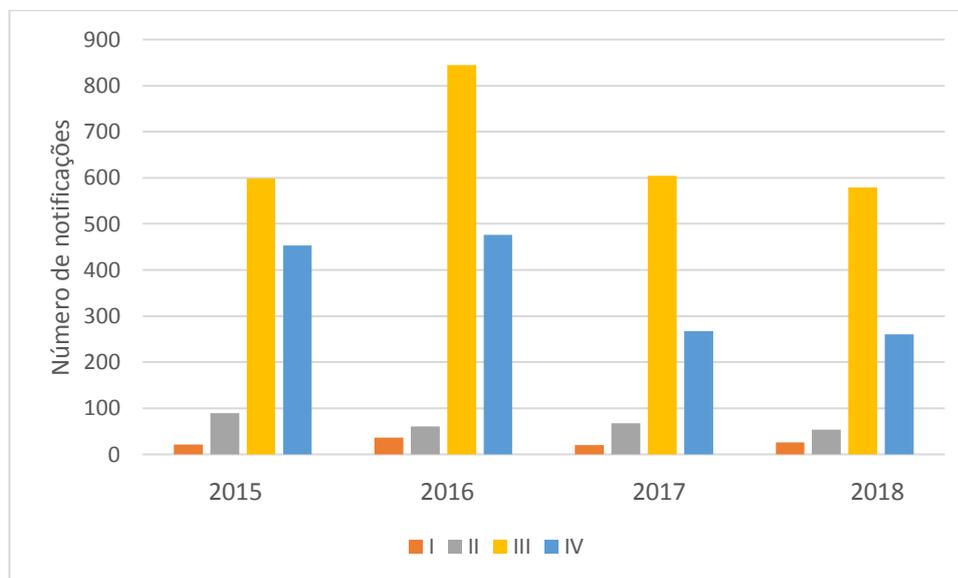
Quando correlacionamos as notificações de EAGs com a fase de desenvolvimento do medicamento, pode-se verificar que a maioria, cerca de 58,9% (média de 656,75 notificações por ano), das notificações é proveniente de ensaios clínicos que se encontram na fase clínica III (Gráfico 1). Essa informação reflete o cenário dos ensaios clínicos que ocorrem no Brasil, pois a maior parte é composta por estudos clínicos fase III.

Um estudo do BNDES (BNDES; 2012) aponta fatores que determinam a competitividade dos ensaios clínicos em um país e destaca custo, recrutamento de pacientes, infraestrutura e ambiente ético-regulatório como alguns desses fatores. Cita ainda que o Brasil obteve crescimento expressivo nos últimos anos anteriores à pesquisa, acima de dois dígitos, embora os principais países emergentes tenham avançado de forma mais rápida. Vale ressaltar que o estudo menciona que os ensaios realizados no país se concentram em fases de menor densidade e risco tecnológicos, como os de fase III, onde as etapas finais do processo são as mais internacionalizadas e nas quais as principais características do novo medicamento já estão, em sua maior parte, definidas. Algo interessante a se destacar também nesse estudo, é que na visão dos autores, os testes internacionalizados que são multicêntricos e liderados pelas matrizes, possuem baixa interveniência dos profissionais dos países em desenvolvimento, que se dedicam principalmente a executar os testes dentro de padrões preestabelecidos e monitorar a geração de dados. Mas atentam que apesar de serem mais simples em relação às demais atividades farmacêuticas de pesquisa e desenvolvimento, essas competências envolvem um considerável desafio e constituem um passo necessário para capacitar os centros e criar a cultura de pesquisa clínica, permitindo que eles realizem atividades mais complexas quando demandados.

Outro fator que poderia estar influenciando em um desenvolvimento maior de ensaios clínicos fase III seria o interesse da indústria farmacêutica em empenhar esforços para encontrar novos usos para medicamentos já aprovados (CALIXTO; SIQUEIRA JUNIOR, 2008). A legislação vigente para registro de medicamentos inovadores no Brasil solicita a realização de ensaios clínicos fase III com o medicamento experimental e comprovação das

informações que seriam dadas com os estudos fase I e II por meio de literatura científica, salvo algumas exceções (BRASIL, 2017).

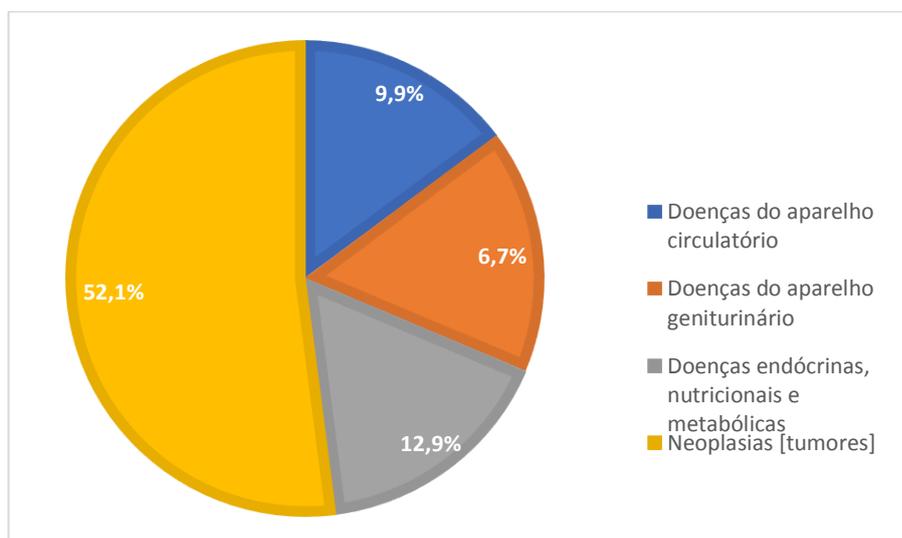
Gráfico 1 - Número de notificações recebidas por ano de acordo com a fase de desenvolvimento



Ao elencar as notificações recebidas em todos os anos conforme a doença que está sendo estudada, categorizando pela CID10 (Gráfico 2), pode-se notar que Neoplasias [tumores] (C00 - D48) correspondem à 52,1% das notificações recebidas entre os anos de 2015 e 2018, seguido por Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00 - E90) com 12,9%, Doenças do aparelho circulatório (I00-I99) (9,9%) e Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99) (6,7%). Vale ressaltar que o NotivisaEC ainda trabalha com a CID10, não tendo sido atualizado para a CID11, lançada em 2018 pela OMS.

Essa informação está em consonância com a Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil, publicada pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer), que estima que no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer (INCA, 2018). Segundo o mesmo artigo, as estimativas apresentadas para o Brasil refletem o perfil semelhante ao de países desenvolvidos. A última estimativa da OMS (WHO, 2018) relata que a incidência de câncer subiu para 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes por câncer em 2018. Sendo assim, com o aumento da incidência há um nicho de mercado não atendido e aumentam as pesquisas acerca do tema, buscando novas terapias e novos medicamentos.

Gráfico 2 - Número de notificações de eventos adversos dispostos de acordo com a doença que está sendo estudada, conforme Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)



Ao cruzar os dados para avaliar a relação da causa do EAG segundo a opinião do investigador com a presença ou não de condição clínica ou doença concomitante (O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante) e com a evolução em relação ao EA, restringindo à morte, não recuperado e recuperado com sequela (Tabela 3); verificamos que a maioria (85,7%) não tinha ou não teve doença ou condição clínica concomitante e o investigador considerou como causa do EAG, outras causas ou o medicamento do estudo. Sendo que, dentre os que não tinham doença ou condição clínica concomitante, a maioria evoluiu a óbito.

Se considerarmos os participantes que tinham ou tiveram doença ou condição clínica concomitante, a maioria dos investigadores consideraram o medicamento do estudo (medicamento experimental) como a causa do EAG. E, dentre esses, a maioria se recuperou do EA.

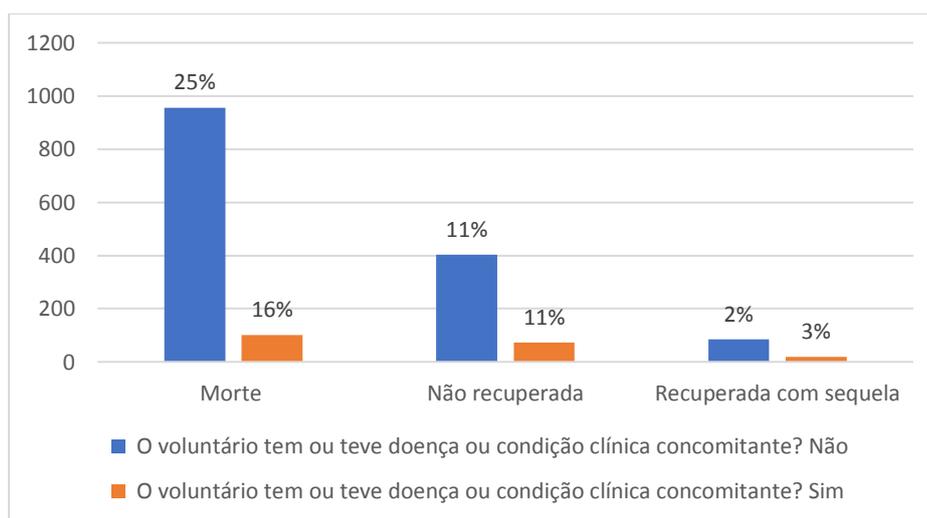
Tabela 3 - Relação entre a condição clínica do participante de pesquisa clínica com a causa do EAG na opinião do investigador

O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante?								
2015		2016		2017		2018		
Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
140	1022	198	1220	148	810	151	768	
Causa do EAG na opinião								

do investigador								
Doença do estudo	5	164	7	219	6	117	7	45
Medicamento do estudo	69	300	97	358	112	352	113	399
Outras causas	51	502	79	582	27	315	25	299
Outras doenças	10	41	8	41	3	21	2	25
Tratamento concomitante	5	13	7	18		5	4	
Violação de protocolo		1						
Campo vazio		1		2				

Ao avaliar a presença ou ausência de comorbidades versus a evolução do EAG, restringindo ao pior cenário (morte, não recuperado e recuperado com sequelas) (Gráfico 3) compilando todos os anos; observamos que no total, foram notificadas 956 mortes, 404 notificações apontaram a não recuperação do participante e em 85 notificações o participante se recuperou com sequelas, no universo de participantes sem doença ou condição clínica concomitante (3820).

Gráfico 3 - Número de notificações de EAG segundo a condição clínica do participante de pesquisa clínica (O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante) e a evolução em relação ao EAG



Sendo assim, após a avaliação desses dados, uma hipótese a ser considerada é que ter uma doença ou condição clínica concomitante não influencia a gravidade da evolução do EA, ou seja, a presença de uma comorbidade pode não ter implicação na evolução do EA segundo os dados recebidos pela COPEC pelo NotivisaEC. Nesse universo de notificações de eventos adversos selecionado na pesquisa, há a possibilidade de que outros fatores, incluindo o uso do medicamento experimental, possam estar influenciando mais na evolução do EA do que

uma comorbidade. Lembrando que há uma limitação na contagem dessas notificações, como explicado anteriormente, pois não foi possível quantificar somente os eventos adversos notificados, mas sim as notificações iniciais e suas atualizações.

4.2 Procedimento Operacional Padrão

A partir da definição dos procedimentos para análise de eventos adversos graves inesperados foi elaborado o Procedimento Operacional Padrão – Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados, disponível no Apêndice A.

A seguir, serão apresentados os resultados e discussão no que diz respeito à elaboração do POP.

4.2.1 Resultados das reuniões com a GFARM – área interna da Anvisa

Após as reuniões realizadas entre a GFARM e a COPEC, pode-se basear na experiência da GFARM na análise de notificações de EAG pós-comercialização e estabelecer também nossos procedimentos de análise.

Também foi possível traçar um comparativo entre o formulário NotivisaEC e o sistema a ser adotado futuramente, Vigimed.

4.2.1.1 Comparativo entre o NotivisaEC e o Vigimed

NotivisaEC	VigiMed
Permite atualizar as notificações de um mesmo EAG já notificado, facilitando o acompanhamento/evolução do evento.	Não permite atualizar uma notificação de EAG por meio de acompanhamentos. Uma nova notificação deve ser feita.
Tem um EAG por notificação.	Pode ter mais de um EAG em uma mesma notificação.
Permite busca pelo protocolo do ensaio clínico	Permite busca pelo protocolo do ensaio clínico
Permite a inclusão de Eventos adversos graves e não graves, bem como esperados e inesperados	Permite a inclusão de Eventos adversos graves e não graves, bem como esperados e inesperados
Permite informar o uso concomitante com outros medicamentos e as comorbidades do participante.	As informações sobre o uso concomitante com outros medicamentos e as comorbidades não são campos específicos do Vigimed.
Utiliza a terminologia para eventos adversos da Organização Mundial da	Utiliza a terminologia internacional médica para eventos adversos da ICH (Conselho

Saúde é o WhoArt (<i>World Health Adverse Drug Reaction Terminology</i>)	Internacional sobre Harmonização (<i>International Council fo Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>), o MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
Não possui ferramentas para análise de causalidade.	Possui ferramentas para análise de causalidade e permite monitorar com indicadores quais os participantes que tiveram mais de um EAG.

4.2.2 Contribuições de outras autoridades regulatórias

A autoridade regulatória americana em seu guia sobre relatos de segurança (FDA, 2012) cita que os investigadores devem fornecer uma avaliação de causalidade para cada evento adverso grave relatado ao patrocinador. Para eventos adversos graves inesperados, o patrocinador considera a avaliação de causalidade do investigador, mas apresenta um relatório de segurança do produto sob investigação apenas para os eventos para os quais o patrocinador determina que há uma possibilidade razoável de que o medicamento causou o evento, independentemente da avaliação de causalidade do investigador.

Como resposta aos e-mails encaminhados via AINTE, até o momento da finalização dessa dissertação, somente a agência da Dinamarca havia respondido o contato. A autoridade regulatória informou que utiliza o guia intitulado “*Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (CT-3)*”. O qual basicamente orienta sobre como e o que o patrocinador deve reportar para a agência, bem como a responsabilidade de cada um, investigador e patrocinador, quanto à notificação e estabelecimento da causalidade entre o evento adverso grave e o produto sob investigação.

Sendo assim, permanecemos sem conhecer a metodologia utilizada pela referida agência para gerenciar o recebimento e análise dos eventos adversos graves.

4.2.3 Verificação das ações propostas

O medicamento experimental que foi utilizado como caso concreto para verificação das ações propostas no POP tinha um sinal de alerta com relação à segurança hepática e outro relacionado a uma interação medicamentosa. No documento encaminhado pela própria

empresa, ela já propunha regras para a interrupção do tratamento, com base no gerenciamento da segurança hepática, de acordo com os valores das enzimas hepáticas.

Como resultado da verificação das ações propostas no POP, foram encontradas 7 (sete) notificações de EAG no ano de 2018, sendo um EA relacionado à preocupação de segurança apontada pela empresa. Essas notificações eram oriundas de 6 pacientes. Dentre esses, um participante tinha a preocupação de segurança e outros 2 participantes tinham um EAG inesperado que poderiam ter relação com a preocupação. Nesse caso, conforme o POP, um ofício poderia ser enviado à empresa para esclarecer os pontos levantados e solicitar mais detalhes sobre o plano de acompanhamento dos participantes, informações atualizadas da evolução dos eventos adversos, descrição detalhada da análise de causalidade entre o evento adverso e o medicamento experimental realizada pelo investigador principal e pelo patrocinador do ensaio clínico.

Após essa validação, propõem-se ainda estabelecer uma avaliação do POP pelos especialistas da COPEC, no modelo de estudo piloto. Esse estudo piloto teria como objetivo, validar os passos descritos antes da implementação do referido POP.

4.2.4 Indicadores escolhidos

A partir da metodologia apresentada na subseção 3.2.5, definiu-se os seguintes indicadores para verificação da utilização e efetividade do POP:

- Verificação de uso do POP nas avaliações de ensaios clínicos, programas assistenciais e seleção de ensaios para inspeções por meio de um instrumento/ferramenta de pesquisa entre os especialistas da COPEC:
 - ✓ Determinar o número de petições e de ensaios clínicos selecionados para inspeção que foram analisadas e escolhidos com base no POP - Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados. E, a partir, desse número, fazer um comparativo entre as petições avaliadas/ensaios inspecionados sem a utilização do POP com as realizadas com esse instrumento.
- Identificação de risco decorrente de EAG levando à suspensão ou descontinuação de ensaios clínicos por determinação da Anvisa após utilização do POP.

- ✓ Determinar o número de ensaios clínicos que foram descontinuados ou suspensos com base nos critérios estabelecidos no POP - Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados.

4.2.5 Relação causal evento adverso/medicamento

Como descrito no item 3.5, avaliou-se as características de cada método e como cada algoritmo tem sua aplicabilidade e diante da particularidade de cada um, como por exemplo, se a reação adversa já está relatada na literatura como relacionada ao medicamento ou se há a informação de re-introdução do medicamento após a descontinuação; entendeu-se, portanto, que a utilização de um algoritmo não seria factível para fazermos a avaliação dos eventos adversos recebidos pela COPEC (MENEZES; CHINCHILLA, 2011; HILL, 2011). Uma vez que nem sempre teremos essa informação de re-introdução do medicamento experimental.

Sendo assim, as categorias de causalidade definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (ANVISA, 2008; OPAS, 2011) descritas abaixo, seria o método escolhido:

- Definida: Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta à suspensão do uso do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve estar definido farmacológica ou fenomenologicamente, usando-se um procedimento de reintrodução satisfatória, se possível.
- Provável: Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável a suspensão do uso do medicamento. Informações sobre a reintrodução não são necessárias para completar esta definição.
- Possível: Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento podem estar ausentes ou obscuras.

- Improvável: Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, em que a associação temporal com a administração do medicamento torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.
- Condicional/Não classificada: Trata-se de evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo um evento adverso, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.
- Não acessível/Não classificável: Trata-se de notificação que sugere um evento adverso que não pode ser avaliado, porque as informações são insuficientes ou contraditórias e não podem ser completadas ou verificadas.

Esse método de categorização estabelecido pela OMS é o utilizado pelos patrocinadores para estabelecer a relação de causalidade no momento do preenchimento do formulário do NotivisaEC.

Esclarece-se que, a princípio, a relação de causalidade não será aplicada pela COPEC na análise dos EAG inesperados recebidos, pois o objetivo da pesquisa é elaborar um POP para acompanhar os eventos adversos e analisar o risco envolvido com o intuito de intervir precocemente na condução do ensaio clínico. Essa avaliação poderá ser considerada nos futuros passos.

5 CONCLUSÃO

Como conclusão mais importante dessa dissertação, tem-se a elaboração do POP - Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados. O qual será o primeiro passo para uma abordagem completa e efetiva na análise de notificações de eventos adversos graves inesperados provenientes de ensaios clínicos que estão sendo desenvolvidos no Brasil.

A aplicabilidade do POP elaborado será avaliada com os indicadores propostos e, assim, será possível traçar um perfil de efetividade das ações adotadas pela COPEC.

Além disso, também será possível verificar o cumprimento das medidas informadas pelo patrocinador do ensaio clínico no momento da notificação do evento adverso grave, durante inspeção de ensaio clínico realizada pela Anvisa, prevista no art.71 da RDC nº 9/2015 (BRASIL, 2015), ao utilizarmos o POP como ferramenta para a tomada de decisão nesse tocante.

Além do POP, pode-se delinear um perfil das notificações de EAG recebidos pela

COPEC entre os anos de 2015 e 2018, podendo ser assim resumido:

- A maioria dos EA notificações são provenientes de ensaios clínicos, principalmente fase III de desenvolvimento;
- Há notificações de EAG esperados;
- Mais da metade das notificações de EAG ocorreram em ensaios clínicos com medicamentos para o tratamento de neoplasias;
- A maioria das notificações relatam participantes de pesquisa que não tinham ou não tiveram doença ou condição clínica concomitante. Nesse caso, o investigador considerou como causa do EAG, outras causas ou o medicamento do estudo. Como evolução, a maioria evoluiu a óbito.
- A presença de uma comorbidade pode não ter implicação na evolução do EA segundo os dados recebidos pela COPEC pelo NotivisaEC. Um ponto muito importante a ser destacado, pois nos permite presumir que outras causas, tal como o medicamento experimental, pode ser o motivo do EAG em questão.

Como ressaltado no decorrer dessa dissertação, após por em prática o POP sugerido e as ações indicadas nele, poderemos partir para um segundo passo no que diz respeito à relação de causalidade e, assim, ampliar nossos objetivos futuros.

6 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Dentre as limitações encontradas nessa dissertação, pode-se citar também a inexistência de literatura publicada com esse tema, com perfil de eventos adversos abordados nessa pesquisa. Portanto, durante a discussão, não foi realizada uma comparação com outros artigos semelhantes ao contexto do tema.

Não foi possível também correlacionar a Evolução em relação ao EAG com a Severidade/Intensidade da doença em estudo, devido à grande quantidade de dados faltantes, não preenchidos pelos notificadores. Essa informação teria grande valor para a dissertação e para o conhecimento do perfil das notificações que recebemos pelo NotivisaEC. Com base nessa informação, seria possível avaliar se a um participante com uma doença de intensidade mais grave teria uma evolução pior, como morte.

Nota-se que a característica do NotivisaEC quanto à notificação inicial e atualizações foram limitantes para uma aferição mais exata. Nesse tocante, pode-se fazer uma comparação com o novo sistema, VIGIMED, pois esse não permitirá atualizar uma notificação

de EAG por meio de acompanhamentos e uma nova notificação deve ser feita. Além disso, poderá ter mais de um EAG em uma mesma notificação. Essa característica pode ser uma vantagem como também uma desvantagem do sistema, pois cada notificação deverá ser avaliada individualmente para saber seu conteúdo e a limitação da quantidade de notificação versus a quantidade de eventos adversos notificados persistirá.

Vale citar uma ferramenta importante do VIGIMED para os próximos passos da COPEC na análise das notificações de EAG inesperados, pois esse sistema permite estabelecer uma relação de causalidade, além de monitorar com indicadores quais os participantes que tiveram mais de um EAG.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Versão 12 mar. 2008. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2893724/Diretrizes+para+o+Gerenciamento+do+Risco+em+Farmacovigilância/c24b0770-edb4-4367-944d-6f4994c56bd1>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Missão da Anvisa. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTIVISA [Internet]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>>. Acesso em: 13 fev. 2017.

Agência Nacional de vigilância Sanitária. NOTIVISAEC: Notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Medicamentos ou Produtos biológicos [Internet]. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=3961>. Acesso em: 13 fev. 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perguntas frequentes – Farmacovigilância. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2895429/Perguntas+frequentes+%E2%80%93+Farmacovigil%C3%A2ncia/f8935efb-7ba4-404e-96a7-271871f5f9d2>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

BNDES. GOMES, Renata de Pinho et al. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. Biblioteca Digital. BNDES Setorial 36, p. 45-84. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1504/2/A%20set.36_Ensaios%20cl%C3%ADnicos%20no%20Brasil.pdf>. Acesso em: 03 jun 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 39, de 05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008.html>. Acesso em: 30 abr. 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 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. Diário Oficial da União. 13 ago 2013; Seção 1:48.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. 03 mar 2015; Seção 1:69-72.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC_200_2017_COMP.pdf/3b8c3b31-24cb-4951-a2d8-8e6e2a48702f>. Acesso em: 03 jun 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 12 nov. 2018.

CALIXTO JB, SIQUEIRA JÚNIOR JM. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008;78(1):98-106. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/adm/arquivos/artigo19_2008sup1.pdf>. Acesso em: 03 jun 2019.

Conselho Nacional de Saúde. Comissões CNS – CONEP. Atribuições. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/conep/atribuicoes.html>. Acesso em: 12 nov. 2018.

COSTA, Neuza M.N. Estudos Clínicos de Fase 0 no contexto dos Ensaio Clínicos: um novo paradigma a considerar?. 2018. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2018. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/82292/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Neuza%20Costa.pdf>>. Acesso em: 18 jan 2019.

CRUZ, Fernanda Santa; BITTENCOURT, Milena Oliveira; PENIDO, Carolina Souza. Pesquisa clínica. In: VIEIRA, Fernanda Pires; REDIGUIERI Carolina Fracalossi; REDIGUIERI Camila Fracalossi. (Org). *A regulação de medicamentos no Brasil*. Porto Alegre, 2013. P.602-634.

FDA - Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers - Exploratory IND Studies. Jan 2006. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm078933.pdf>>. Acesso em: 18 jan 2019.

FDA - Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Premarketing Risk Assessment. Mar 2005. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072002.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

FDA - Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Investigators – Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies. Dec 2012. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM227351.pdf>>. Acesso em: 03 abr. 2019.

Health Canada. Guidance Document. For Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications. Mai 2013. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/clinical-trials/clinical-trial-sponsors-applications.html>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

HILL, AB. The Environment and Disease: Association or Causation?. Proc R Soc Med. 1965;58(5):295-300. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

Hill, R. The Upsalla Monitoring Centre. Causality assessment in individual case reports. Disponível em: <<http://media.medfarm.uu.se/flvplayer/data/causassess/video2.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. Integrated addendum to ICH E6(R2): Guideline for Good Clinical Practice. E6(R2). Disponível em:

<https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2018.

ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting - E2A. 27 out 1994. Disponível em:

<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2017.

ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. Development Safety Update Report - E2F. 17 ago 2010. Disponível em:

<http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2F/Step4/E2F_Step_4.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2017.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Revista Brasileira de Cancerologia 2018; 64(1): 119-120. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2019.

MENEZES, T.; CHINCHILLA, I. Determinação De Causalidade em Processos em Farmacovigilância. Disponível em:

<<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/THIAGO%20VINICIUS%20NEVES%20DE%20MENEZES.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2018.

OLIVEIRA, Granville Garcia de; NUNES, Rodolfo Navarro, DANTAS, Luiz Antônio de Pádua. In: OLIVEIRA, Granville Garcia de. Ensaios Clínicos-Princípios e Prática. Brasília, 2006. P.217-231.

Organização Pan-Americana da Saúde. Documento das Américas. 04 mar 2005. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=353478&_101_type=document)

[1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=353478&_101_type=document](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=353478&_101_type=document)>. Acesso em: 05 nov. 2018.

Organização Pan-Americana da Saúde. Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. Documento Técnico nº 5 - Boas práticas de farmacovigilância

para as Américas. Jul 2011. Disponível em:
<<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

SCHUHMACHER A, GASSMANN O, HINDER M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *J Transl Med.* 2016; 14: 105. Disponível em: <<https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12967-016-0838-4>>. Acesso em: 03 jun 2019.

SILVA, Ricardo Eccard. Tendências, implicações éticas e regulatórias da globalização de ensaios clínicos com novos medicamentos em países das Américas, Ásia, África e Europa. 2018. 298 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2018.

WHO – World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Press Release nº 263. Set 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>>. Acesso em: 03 jun. 2019.

WORKMAN P, DRAETTA GF, SCHELLENS JHM, BERNARDS R. How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell.* 2017 Feb 9;168(4):579-583. Disponível: <<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2817%2930124-1>>. Acesso em: 03 jun 2019.

**APÊNDICE A – PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO - ANÁLISE DE
NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES RECEBIDOS PELO
NOTIVISAEC**

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

FOLHA DE APROVAÇÃO

Elaborador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Kellen do Rocio Malaman	Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	COPEC	

Revisor Técnico:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
André Luis Carvalho Santos Souza	Técnico em Regulação e Vigilância Sanitária	COPEC	
Carlos Augusto Martins Netto	Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	COPEC	
Claudio Nishizawa	Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	COPEC	
Fanny Nascimento Moura Viana	Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	COPEC	
Glauca Pacheco Buffon	Especialista em Regulação	COPEC	

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

	e Vigilância Sanitária		
Ricardo Eccard da Silva	Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	COPEC	

Revisor da Qualidade:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Geslaynne de Oliveira Goncalves	Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	GGMED	

Aprovador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data
Flávia Regina Souza Sobral	Coordenadora	COPEC	

 ANVISA	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

1. INTRODUÇÃO

A Anvisa por meio da RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, regulamenta a realização de ensaios clínicos com medicamentos, os quais terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

A RDC nº 9/2015 também aborda o monitoramento do perfil de segurança do medicamento experimental, definindo como responsabilidade do patrocinador o acompanhamento de todos os eventos adversos graves ou não, independente da causalidade com o medicamento experimental.

Em seu art. 63, a RDC nº 9/2015 determina que todos os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação sejam notificados à Anvisa. Podem ser notificadores, o patrocinador, a OPRC e o patrocinador-investigador. Nesse contexto, quando esses eventos adversos graves inesperados são fatais ou ameacem a vida, eles devem ser notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador. O investigador tem um prazo de até 24 horas a contar da data de conhecimento do evento adverso grave para informar ao patrocinador.

Além da responsabilidade do patrocinador do estudo pelo acompanhamento e assistência integral dos eventos adversos, a análise de eventos adversos graves ocorridos em ensaios clínicos e programas assistenciais é um instrumento de monitoramento de risco a ser utilizado pela Anvisa.

Vale salientar que, segundo o art. 54 da RDC nº 9/2015, 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. OBJETIVOS

- Padronizar a análise das notificações de eventos adversos graves a medicamentos recebidas pelo NotivisaEC, otimizando a análise e as ações a serem tomadas em face das ocorrências recebidas.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

- Estabelecer procedimentos para a utilização das informações das notificações de eventos adversos graves durante a análise dos DDCMs, DEECs, Relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental, cancelamento de estudo a pedido, programas assistenciais e na fase de acompanhamento dos ensaios clínicos já autorizados, como por exemplo, na tomada de decisão da escolha do ensaios clínico ou centro de pesquisa a ser inspecionado.

3. ABRANGÊNCIA

Este procedimento é aplicável aos especialistas e técnicos em regulação da COPEC que realizam análise de notificações de eventos adversos graves a medicamentos ocorridos em ensaios clínicos ou programas assistenciais.

4. REFERÊNCIAS

Lei nº 6.360, de 23 de dezembro de 1976 – Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

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

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Versão 12 mar. 2008. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2893724/Diretrizes+para+o+Gerenciamento+do+Risco+em+Farmacovigilância/c24b0770-edb4-4367-944d-6f4994c56bd1>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

Organização Pan-Americana da Saúde. Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. Documento Técnico nº 5 – Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Jul 2011. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

5. DEFINIÇÕES

- **Boas Práticas Clínicas:** padrão para o planejamento, a condução, a realização, o

 ANVISA	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6).

- **Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento:** compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto.
- **Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico:** compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental
- **Evento Adverso:** qualquer ocorrência médica adversa 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. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não.
- **Evento Adverso Grave:** aquele que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:
 - a) óbito;
 - b) ameaça à vida;
 - c) incapacidade/invalides persistente ou significativa;
 - d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;
 - e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;

 ANVISA	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

- f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;
- g) evento clinicamente significativo.
- **Evento Adverso Inesperado:** evento não descrito como reação adversa na brochura do medicamento experimental ou na bula.
 - **Inspeção:** ato por parte de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como relativos ao ensaio clínico e que podem estar localizados onde o ensaio é conduzido, nas instalações do patrocinador, da Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) ou em outros locais que a autoridade regulatória considerar apropriados.
 - **Investigador:** pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o ensaio é conduzido. Se o estudo for conduzido por um grupo de pessoas, o investigador é o líder do grupo e será chamado de investigador principal.
 - **Investigador-Patrocinador:** pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, desenvolvidos 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.
 - **Medicamento experimental:** produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro.
 - **NotivisaEC:** formulário disponível pela plataforma de desenvolvimento e gerenciamento de formulários do DATASUS que abarca diversos questionamentos acerca do ensaio clínico, do participante do ensaio clínico acometido pelo evento adverso e sobre o evento adverso especificamente ocorridos somente durante o desenvolvimento clínico do medicamento.
 - **Patrocinador:** pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

- **Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental:** relatório periódico harmonizado contendo informações de segurança e desenvolvimento de um medicamento experimental.
- **VigiMed:** novo sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos e profissionais de saúde relatarem eventos adversos a medicamentos e vacinas, contribuindo para a avaliação de segurança dos medicamentos. Até o momento, o sistema ainda não recebe notificações de empresas.

6. SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

BPC – Boas Práticas Clínicas

DDCM: Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento

DEEC: Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico

EA – Evento Adverso

EAG – Evento Adverso Grave

EAGI – Evento Adverso Grave Inesperado

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

GGMED – Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica

POP – Procedimento Operacional Padrão

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

7. RESPONSABILIDADES

Área	Responsabilidades
Especialista em Vigilância Sanitária	Analisar as notificações de eventos adversos recebidas pelo NotivisaEC.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

Técnico em regulação	Analisar as notificações de eventos adversos recebidas pelo NotivisaEC.
Coordenador COPEC	Orientar o especialista e decidir as ações a serem tomadas diante das conclusões geradas a partir das análises das notificações de eventos adversos.

8. AÇÕES

Considerando que a base de dados NotivisaEC será substituída pelo sistema VigiMed e devido à limitação da análise retrospectiva dos dados recebidos, o procedimento padrão definido será aplicado a partir da data de aprovação do POP.

8.1. Periodicidade da busca por notificações

A busca por notificações de eventos deve ser realizada diariamente, considerando o art. 66 da RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que exige que o patrocinador notifique os casos fatais ou que ameacem a vida à Anvisa no prazo máximo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento.

Além disso, deve-se também realizar buscas por notificações específicas durante a análise de cada DDCM, DEEC, Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental, cancelamento a pedido, programas assistenciais (Uso compassivo e acesso expandido) e na seleção de ensaios clínicos e centros de pesquisa.

8.2. Análise das notificações

8.2.1. Busca por notificações:

8.2.1.1. O Especialista ou Técnico em Regulação deve entrar no NotivisaEC (<http://formsus.datasus.gov.br/site/default.php>), inserindo os dados, usuário e senha, solicitados para acessar o FormSus.

8.2.1.2. Em seguida, deve clicar em ‘Busca ficha’ no canto direito da tela. Na tela seguinte, adicionar os seguintes filtros nos respectivos campos:

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

8.2.1.3. Data de criação → as datas de início e fim são a mesma e sempre será inserida a data anterior ao dia em que está se fazendo a busca

8.2.1.4. Selecionar ‘Fichas publicadas’

8.2.1.5. Selecionar arq TXT e sep.;

8.2.1.6. Clicar em Selecionar campos. Na tela que se abrirá, escolher todos os campos.

8.2.1.7. Logo após essas seleções, as notificações cadastradas na data escolhida aparecerão.

8.2.1.8. Rolar até o fim da tela e clicar com o botão direito do mouse no campo arquivo TXT.

8.2.1.9. Salvar o arquivo na área de trabalho.

8.2.1.10. Em seguida, abrir o Microsoft Excel e buscar pelo arquivo salvo na área de trabalho.

8.2.1.11. Aparecerá um assistente de importação. Selecionar o campo ‘delimitado’ → avançar → clicar em tabulação e ponto e vírgula → avançar → concluir.

8.2.1.12. Salvar o arquivo na extensão Excel com a denominação: NotivisaEC_data da busca (exemplo: NotivisaEC_18032019)

8.2.1.13. Com a planilha aberta, formatar as colunas e linhas, conferindo se as informações contidas em cada campo refletem o enunciado do campo; pois erros podem ter ocorrido durante a importação dos dados.

8.2.1.14. Inserir filtros nos campos da primeira linha.

8.2.2. Para análise de ensaios clínicos (dossiês DDCM e DEEC)

8.2.2.1. Verificar se há na árvore do processo o documento referente ao Relatório

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

de atualização da segurança do desenvolvimento do medicamento experimental ou o documento referente ao cancelamento do estudo a pedido.

Se há algum desses documentos, seguir os passos abaixo:

8.2.2.1.1. Filtrar no campo “medicamento A” das planilhas Excel (a partir de 2010) se existem eventos adversos graves com o medicamento experimental em avaliação. Observar se há outras denominações/sinônimos para o nome do medicamento experimental na base de dados Cortellis, fazendo a pesquisa para cada um dos termos.

8.2.2.1.2. Filtrar no campo “WHOART para evento adverso” se existem como eventos adversos as preocupações de segurança identificadas nas petições de Relatório de atualização de segurança ou Cancelamento de estudo a pedido, se for o caso. Verificar se os termos WHOART tem relação direta ou indireta com a preocupação de segurança ou com a condição clínica relacionada à preocupação de segurança. Pode-se verificar também a narrativa do caso contida na notificação, as comorbidades e a evolução em relação ao EA.

8.2.2.1.2.1. Se de acordo com o passo anterior, foi verificado que existem EA relativos à preocupação de segurança, exarar exigência eletrônica, solicitando informações sobre o plano de acompanhamento dos participantes, informações atualizadas da evolução dos eventos adversos, informações detalhadas da análise de causalidade entre o evento adverso e o medicamento experimental pelo investigador principal e patrocinador do ensaio clínico e quais as medidas de segurança que foram implementadas diante do risco potencial, caso ainda não tenham sido informadas.

8.2.2.1.2.2. Caso as respostas dadas no cumprimento de exigência não consigam esclarecer os pontos levantados, a petição deve ser indeferida.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

8.2.2.2. Se não houver na árvore do processo (fluxo de petições) o documento Relatório de atualização da segurança do desenvolvimento do medicamento experimental ou Cancelamento do estudo a pedido, seguir os seguintes passos:

8.2.2.2.1. Filtrar no campo “medicamento A” da planilha criada no Excel se existem eventos adversos graves com o medicamento experimental.

8.2.2.2.2. Filtrar o campo “evolução do EA” e verificar se existem mortes, eventos não resolvidos ou recuperado com sequela.

8.2.2.2.3. Filtrar também o campo Causalidade, selecionando ‘causalidade definida, possível, provável’.

8.2.2.2.4. Se de acordo com os filtros anteriores, houver evento adverso grave, exarar exigência solicitando informações da análise crítica da relação risco/benefício do uso do medicamento experimental e as medidas de gerenciamento dessas preocupações de segurança no ensaio clínico.

8.2.2.2.4.1. Caso o cumprimento de exigência não consiga esclarecer os pontos levantados, a petição deve ser indeferida.

8.2.3. Para ensaios clínicos já autorizados pela Anvisa: seguir os passos do item 8.2.2.1, mas ao invés de exarar exigência, enviar um ofício eletrônico solicitando informações sobre o plano de acompanhamento dos participantes, informações atualizadas da evolução dos eventos adversos, descrição detalhada da análise de causalidade entre o evento adverso e o medicamento experimental realizada pelo investigador principal e patrocinador do ensaio clínico.

8.2.3.1. Caso a resposta ao ofício não consiga esclarecer os pontos levantados, analisar a possibilidade de inspeção em BPC em algum ensaio clínico com o medicamento experimental em questão.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

8.2.4. **Para os programas assistenciais (Uso compassivo e Acesso expandido):** devem ser seguidos os passos do item 8.2.2.2.

8.2.5. **Em caso de seleção de ensaios clínicos e centros de pesquisa para realização de inspeção em BPC:** seguir os passos abaixo:

8.2.5.1. Filtrar o campo “evolução do EA” da planilha criada no Excel e verificar se existem mortes, eventos não resolvidos ou recuperados com sequela.

8.2.5.2. Filtrar o campo Causalidade, selecionando ‘causalidade definida, possível, provável’.

8.2.5.3. Após aplicar os filtros, buscar dentre os estudos envolvidos, o medicamento com maior envolvimento nessa situação.

8.2.5.4. Verificar nos campos Código do Sujeito, Iniciais e data de nascimento, se as notificações se referem a um mesmo paciente com mais de um evento adverso grave e menos comorbidades.

8.2.6. A seleção de um ensaio clínico ou centro de pesquisa quando já existe uma preocupação de segurança em relação ao medicamento experimental, deve seguir os seguintes passos:

8.2.6.1. Filtrar no campo “medicamento A” da planilha criada no Excel se existem eventos adversos graves com o medicamento experimental.

8.2.6.2. Filtrar no campo “WHOART para evento adverso” se existem como eventos adversos as preocupações de segurança já conhecidas.

8.2.6.3. Filtrar o campo “evolução do EA” e verificar se existem mortes, eventos não resolvidos ou recuperados com sequela.

8.2.6.4. Filtrar o campo Causalidade, selecionando ‘causalidade definida, possível, provável’.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

8.2.6.5. Verificar nos campos Código do Sujeito, Iniciais e data de nascimento, o(s) participante(s) com mais de um evento adverso grave e menos comorbidades.

8.2.7. Em caso de ensaio clínico que foi selecionado para inspeção em BPC por outro critério que não seja evento adverso, como por exemplo, alta taxa de recrutamento, deverá ser realizada a busca por notificações de eventos adversos graves no planejamento da inspeção. Os seguintes passos devem ser seguidos:

8.2.7.1. Filtrar no campo “medicamento A” da planilha criada no Excel se existem eventos adversos graves com o medicamento experimental.

8.2.7.2. Imprimir a planilha e considerar a análise de todos os eventos adversos graves durante a inspeção.

8.2.7.3. Verificar se todos os eventos adversos graves inesperados com causalidade definida, possível e provável ocorridos no centro foram notificados.

8.2.7.4. Analisar a descrição do evento adverso na planilha referente a notificação e comparar com as evoluções nos prontuários dos participantes.

8.2.7.5. O relatório de atualização de segurança e brochura do investigador devem sempre ser consultados para uma avaliação mais detalhada.

8.2.7.6. O especialista/técnico deve consultar as planilhas dos anos anteriores, tendo como base a data de início do estudo clínico no Brasil. Filtrar pelo Número do Protocolo Clínico, identificar os outros eventos adversos que ocorreram nesse ensaio clínico, tentando correlacionar os eventos e delinear um cenário mais próximo possível da situação.

As planilhas dos anos de 2010 a 2018 estão disponíveis na pasta pública \\anvssdf17\copec\Pesquisa_Clinica\1. ATIVIDADES FINALÍSTICAS\1.14

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade: XX/XX/XXXX
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação: XX/XX/XXX
Título: Análise de notificações de eventos adversos graves inesperados recebidos pelo NotivisaEC				

[Monitoramento\Eventos adversos em pesquisa clínica - dados Formsus\)](#)

8.3. Ações que podem ser tomadas

- 8.3.1. Emissão de exigência eletrônica
- 8.3.2. Indeferimento de petições (DDCM e DEEC) pela Anvisa.
- 8.3.3. Inspeção em ensaios clínicos já autorizados pela Anvisa para verificar *in loco* como está sendo conduzido o ensaio clínico e particularidades observadas na análise das notificações.

9. HISTÓRICO

Versão	Item	Alteração
00	N/A	Emissão Inicial

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade:
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação:
Título:				

Anexo A - Modelo de POP

FOLHA DE APROVAÇÃO

Elaborador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Revisor Técnico:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Revisor da Qualidade:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

Aprovador:

Nome	Cargo	Área	Assinatura/Data

1. INTRODUÇÃO

2. OBJETIVO

3. ABRANGÊNCIA

4. REFERÊNCIAS

5. DEFINIÇÕES

6. SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

7. RESPONSABILIDADES

Cargo	Responsabilidades
Técnico Administrativo	
Técnico em Regulação	
Quadro específico nível	

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL			Data de Efetividade:
	Identificador: POP-GGMED-YYY	Versão: 00	Folha: xx/xx	Data para Revalidação:
Título:				

médio	
Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	
Analista Administrativo	
Quadro específico nível superior	
Terceirizado	

8. AÇÕES**9. ANEXOS****10. HISTÓRICO**

ANEXO B – DESCRIÇÃO DE TODOS OS CAMPOS EXTRAÍDOS DO NOTIVISAEC

Data Atualização ou Criação da notificação

País onde ocorreu o EA

Notificação de evento adverso para ensaios clínico, Programa de acesso expandido, Uso compassivo, Fornecimento pós-estudo, Estudo de Bioequivalência/Biodisponibilidade

Número internacional do caso

Número do relato

Situação da notificação

Encaminhamentos

Número expediente

Número do CE ou CEE

Número Protocolo clínico

Mascaramento do estudo (Quem está cego neste estudo?)

Capítulo CID 10 (Grupo CID 10, Categoria CID 10, Sub-categoria CID 10)

Indicação clínica

Severidade/Intensidade da doença em estudo

Fase de desenvolvimento do produto

O patrocinador no Brasil sabe qual a alocação de cada sujeito de pesquisa?

Informações do notificante (CPF, Nome, Categoria, Especificar outra categoria)

Razão social da empresa

E-mail para contato

Telefone

Informações participante de pesquisa (Sexo, Idade, Data de Nascimento, Faixa Etária, Código do sujeito de pesquisa, Iniciais, Alocação)

Descrição do procedimento de intervenção

Tipo da notificação do evento adverso (Inicial o acompanhamento)

Fatores e outras comorbidades

O voluntário tem ou teve doença ou condição clínica concomitante?

Informações da(s) doença(s) ou condição(ões) clínicas concomitantes (sub-categoria CID10, Data de início, Data de término)

Instituição Mantenedora do centro de pesquisa (órgão/unidade, serviço/sub-unidade, telefone do investigador principal, nome investigador principal, número de sujeitos previstos no centro, número de sujeitos admitidos no centro)

Evento Adverso (código MedDRA, WHOART para o EA, Termo WHOART para o evento adverso, data de início do EA, data de término do EA, narrativa sobre o caso, gravidade do EA, data de conhecimento do Evento adverso, causa do EA na opinião do investigador, tipo de evento adverso)

Instituição Mantenedora do serviço de saúde no qual o participante foi atendido (Número CNES do serviço, órgão/unidade, serviço/sub-unidade, Unidade da federação/Estado, Código Postal do local de atendimento)

Foi atendido com recursos providos pelo patrocinador?

Alguma ação foi necessária?

Ação adotada

Número da AIH (autorização de internação hospitalar)

Data da interrupção do tratamento experimental ou controle

Outro procedimento

Tratamento (Dose, Data de início da intervenção no EA, Data de término do tratamento para o EA)

Unidade em que houve internação (código Postal do local de internação, Número CNES do serviço, Data da internação)

Evolução em relação ao EA

Foi necessária a quebra do código de mascaramento?

Descrição do medicamento experimental (Dose do Medicamento, forma farmacêutica, via de administração, fabricante do Medicamento, Lote(s), Categoria, Data de início do uso, Data de término do uso, Causalidade OMS)

O evento voltou a ocorrer?

O sujeito de pesquisa fez/faz uso de outros produtos/medicamentos?

Se sim, descrição de todos os medicamentos (Dose do Medicamento, forma farmacêutica, via de administração, fabricante do Medicamento, Lote(s), Categoria, Data de início do uso, Data de término do uso, Causalidade OMS)

Declaração do notificante assumindo civil e criminalmente a inteira responsabilidade pelos dados apresentados

Data de envio da notificação