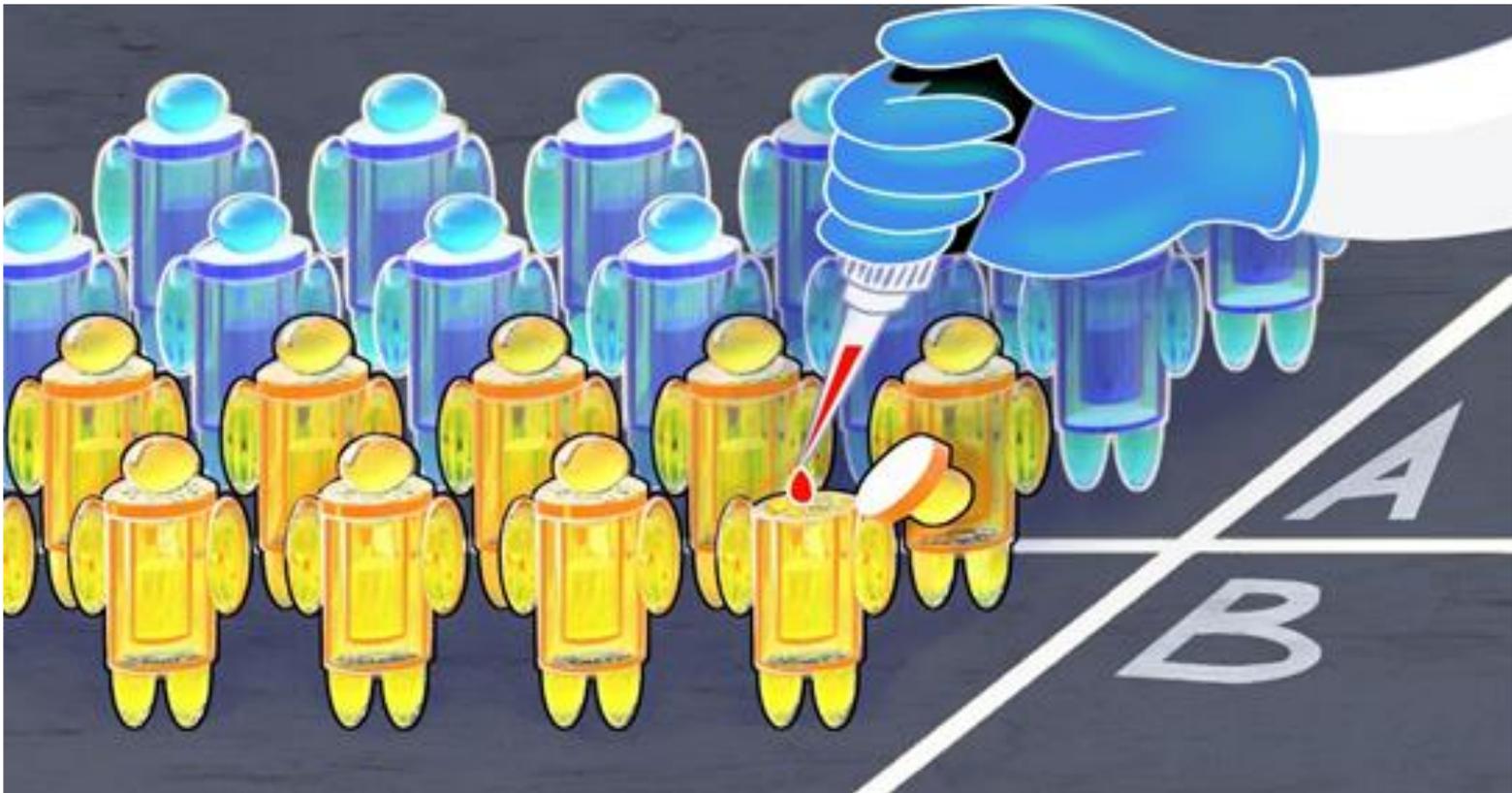


# RELATÓRIO DE ATIVIDADES

## 2019

COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS- COPEC



GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS - GG MED

SEGUNDA DIRETORIA



Agência Nacional  
de Vigilância Sanitária

3ª Edição

25 de junho de 2020

# **RELATÓRIO DE ATIVIDADES 2019**

COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM  
MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS-  
COPEC

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E  
PRODUTOS BIOLÓGICOS – GGMED  
SEGUNDA DIRETORIA

3ª Edição  
25 de junho de 2020

**FICHA TÉCNICA**

**Coordenação de Pesquisa Clínica de Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC**

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Fanny Nascimento Moura Viana

**Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**

Gustavo Mendes Lima Santos

**Equipe Técnica**

Adriane Alves de Oliveira

André Luis Carvalho Santos Souza

Bruno de Paula Coutinho

Carla Abrahao Brichesi

Carlos Augusto Martins Netto

Carolina Pingret Cintra

Cláudio Nishizawa

Edmilson Batista dos Santos

Fernando Casseb Flosi

Gláucia Pacheco Buffon

Kellen do Rocio Malaman

Mariella Zaroni

Miriam Motizuki Onishi

Sônia Costa e Silva

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	5
2. DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM) .....	8
2.1 Medicamentos Experimentais: Categorias e Patrocinadores .....	10
2.2 Medicamentos Experimentais: Status Regulatório Internacional .....	11
2.3 Deferimentos, Indeferimentos e Desistências .....	14
2.4 Notificações de Exigências .....	15
2.5 Prazos de Análise Ordinários e Priorizados de DDCMs .....	16
2.6 Modificações ao DDCM .....	Erro! Indicador não definido.
2.6.1 Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental .....	21
3. DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO (DEEC) .....	22
3.1 Responsabilidade pela submissão .....	23
3.2 Deferimentos, Indeferimentos e Desistências .....	25
3.3 Notificações de Exigências .....	26
3.4 Classificação dos Protocolos Clínicos .....	Erro! Indicador não definido.
3.5 Prazos de Análise Ordinários e Priorizados de DEECs .....	27
3.6 Fase do Desenvolvimento Clínico .....	29
3.7 Desenvolvimento Clínico por Área Terapêutica .....	31
3.8 Início dos Ensaios Clínicos após Deferimento .....	32
4. DEECs – EMENDAS A PROTOCOLOS CLÍNICOS .....	33
5. DOENÇAS RARAS .....	35
6. CENTROS DE ENSAIOS CLÍNICOS .....	37
7. ACESSO ASSISTENCIAL A MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS .....	41
8. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC) .....	45
9. OUTRAS ATIVIDADES .....	45

## 1. INTRODUÇÃO

---

A pesquisa clínica é uma parte essencial para o desenvolvimento e registro de medicamentos e para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. A legislação sanitária preconiza que a pesquisa clínica é aquela realizada em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou farmacocinéticos ou outros efeitos farmacodinâmicos e/ou qualquer reação adversa ao medicamento experimental, para verificar sua segurança e/ou eficácia. O conhecimento obtido por meio das pesquisas clínicas permite que novas e melhores opções terapêuticas sejam oferecidas à população, além de gerar inovação científica e tecnológica no setor de saúde do país. Ensaio clínico e estudo clínico são outros termos utilizados para denominar um processo de investigação científica envolvendo seres humanos.

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

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

seu desembaraço no território nacional conforme RDC nº 172 de 08 de setembro de 2017.

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

O ICH reúne as mais importantes autoridades sanitárias do mundo, como a Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, a European Medicines Agency (EMA) da Europa, a Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) do Japão. Em 2016 a Anvisa foi aceita como membro regulador e em 2019 como membro do Comitê Gestor do ICH. Como membro do Comitê Gestor do ICH, a Anvisa tem poder decisório junto ao órgão, passando a gozar do direito de participar das discussões e realizar proposições à Assembleia sobre temas prioritários para harmonização, eleição de novos membros, supervisão dos grupos de trabalho, treinamentos, entre outros. O Comitê Gestor do ICH é composto pelos membros permanentes (Estados Unidos, União Europeia, Japão, Canadá e Suíça) e há quatro vagas para membros eleitos, das quais três foram ocupadas em 2018 (Coreia do Sul, China e Singapura) e, agora, pelo Brasil.

De acordo com o Regimento Interno da Anvisa, RDC nº 303 de 13 de setembro de 2019, a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) tem como competência avaliar petições de anuência de Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos

(DDCMs), de Dossiês Específicos de Ensaios Clínicos (DEECs) e petições relacionadas, além de realizar inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC) e ações decorrentes, prestar assistência em denúncias de irregularidades e avaliar solicitações dos programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento pós estudo de medicamentos.

Visando o aprimoramento constante do processo de avaliação de ensaios clínicos, a COPEC disponibiliza no portal oficial da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica>) Manuais para Instrução de processos, notas técnicas, orientações de serviço e um documento contendo Perguntas e Respostas sobre as dúvidas mais frequentes relacionadas à instrução de processos e outros temas.

A COPEC também disponibiliza no portal oficial da Anvisa uma ferramenta para consulta a ensaios clínicos autorizados (<http://portal.anvisa.gov.br/consulta-de-ensaios-clinicos-autorizados>) e um formulário para notificação de eventos adversos graves em ensaios clínicos (<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisaclinica/eventosadversos>). Uma lista com todo o conteúdo do portal relacionado à pesquisa clínica pode ser consultada no endereço <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/informes//buscar?tagsName=pesquisa%20cl%C3%ADnica>.

Este relatório tem o objetivo de dar publicidade de forma ampla e detalhada a todas as atividades realizadas pela COPEC no ano 2019. Dentre as atividades realizadas destacam-se a análise e conclusão de petições de DDCMs e DEECs, incluindo os prazos de análise, as autorizações de programas assistenciais e outras atividades relacionadas.

## 2. DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)

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

Os principais documentos técnicos requeridos para instrução e submissão de DDCM são: Plano de Desenvolvimento do Medicamento, a Brochura do Investigador (BI), que reúne dados clínicos e não clínicos relevantes sobre o medicamento experimental a ser estudado, o Dossiê do Medicamento Experimental com informações sobre o processo produtivo e controle de qualidade e o Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC). O DEEC consiste de um compilado de documentos, incluindo o protocolo de pesquisa, com informações referentes aos ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental.

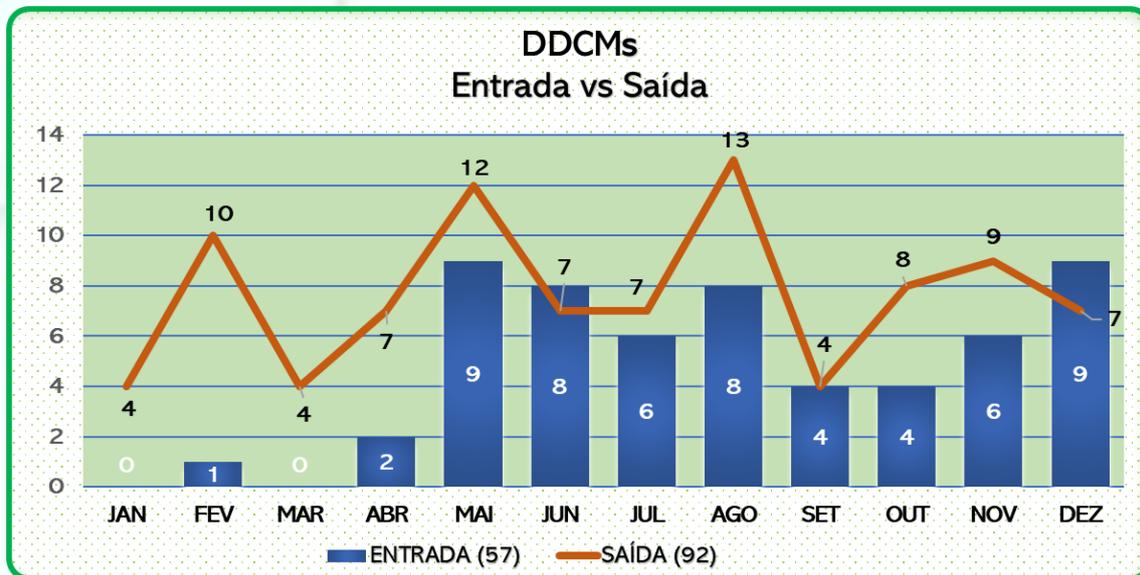
Os ensaios clínicos a serem realizados com medicamentos registrados no Brasil, quando fornecerem subsídios para nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração ou forma farmacêutica, ampliação de uso, nova posologia, novas associações ou qualquer alteração pós-registro, incluindo renovação de registro, devem atender ao que estabelece a RDC nº 09/2015.

A partir da vigência da RDC nº 09/2015, estabeleceu-se que cada medicamento experimental deverá ter um DDCM ao qual são vinculados todos os ensaios clínicos a serem conduzidos com esse medicamento

experimental. Assim, o número de DDCMs submetidos à agência corresponde à quantidade de novas moléculas em desenvolvimento clínico, ou de moléculas já registradas no Brasil ou no exterior ou em ambos. No caso de moléculas já registradas, a finalidade dos ensaios clínicos geralmente é de investigar novas indicações terapêuticas.

Em 2019 foram concluídas 92 petições de DDCMs, período em que 57 novas petições foram submetidas (Figura 1).

Figura 1 - Entrada e saída mensal de DDCMs.



O número de petições de DDCMs concluídas em 2019 foi 38% maior que o número de petições submetidas no mesmo período (57). À exceção dos meses de junho e dezembro, a saída de petições de DDCMs foi maior que a entrada em todos os outros meses. Em média foram submetidas 7 petições de DDCMs por mês, a partir do mês de maio de 2019.

Em 2019, dentre as 92 petições de DDCMs concluídas, 43 (47%) foram submetidos em 2018, o que é justificado pelo tempo total de análise retratado adiante neste relatório.

## 2.1 Medicamentos Experimentais: Categorias

---

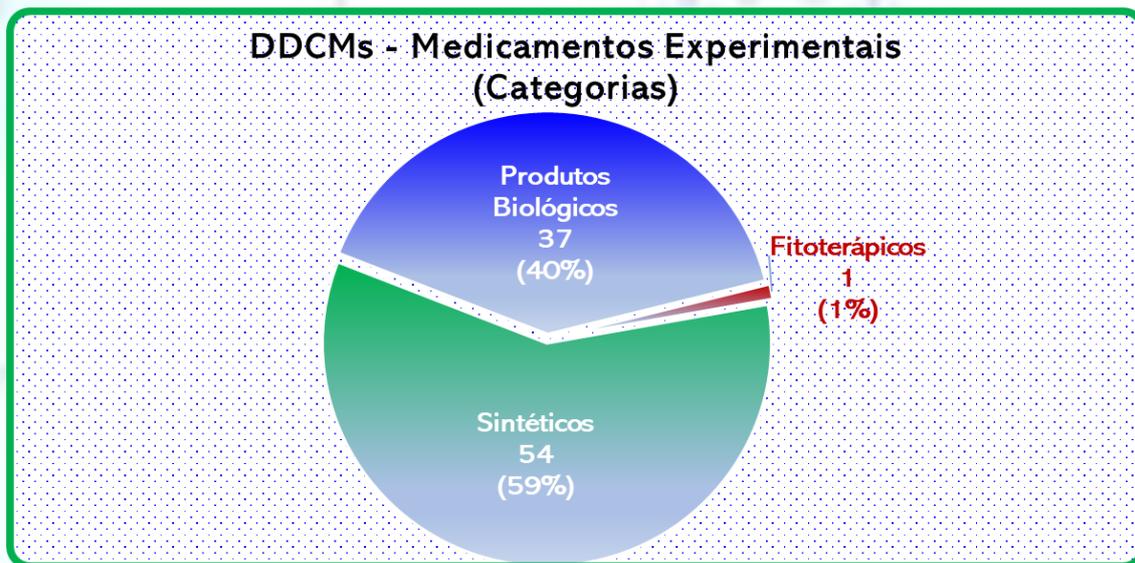
A categoria do medicamento experimental é uma das características que determinam o seu nível de complexidade e o tempo necessário para análise do respectivo DDCM. São quatro as principais categorias de medicamentos experimentais, a saber: Biológico, Sintético ou Semi-sintético, Fitoterápico e Radiofármaco.

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

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

A RDC nº 09/2015 estabelece o prazo de 180 dias para primeira manifestação da agência em relação ao desenvolvimento clínico de produtos biológicos, incluindo vacinas. Dentre as petições de DDCMs analisadas e concluídas em 2019, a maioria [54 (59%)] correspondeu a medicamentos sintéticos (Figura 2).

Figura 2 – Categorias de Medicamentos Experimentais.



Os medicamentos experimentais sintéticos corresponderam a 54 (59%) das 92 petições de DDCMs concluídas em 2019, contra 37 (40%) de produtos biológicos. Dentre os produtos biológicos verificou-se que 17 (46%) foram da classe de anticorpos monoclonais.

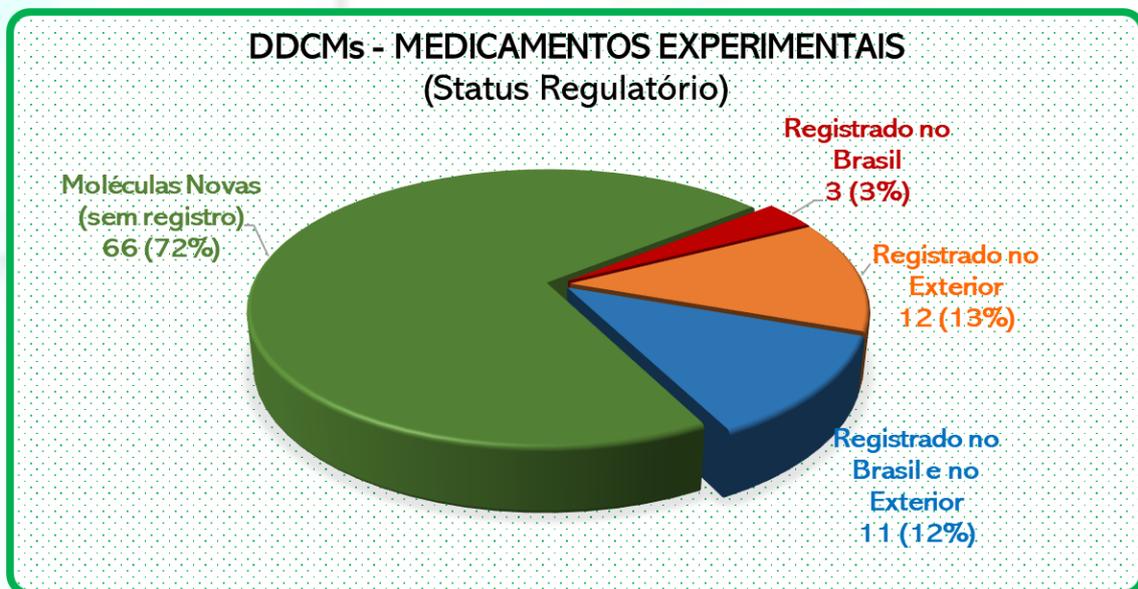
## 2.2 Medicamentos Experimentais: Status Regulatório

Como preconizado pela RDC nº 09/2015, para cada medicamento experimental a ser estudado deve ser submetido um DDCM correspondente, independentemente de se tratar de medicamento experimental já registrado no Brasil ou em qualquer outro país. No caso de medicamentos experimentais já registrados, a finalidade dos ensaios clínicos geralmente é a de investigar sua eficácia em outras indicações

terapêuticas, diferentes populações, novos regimes posológicos, entre outros.

Em 2019, das 92 petições de DDCMs concluídas, 66 (72%) foram referentes a medicamentos experimentais novos, sem registro em nenhum país e 14 (15%) registrados no Brasil e 12 (13%) registrados no exterior (Figura 3).

Figura 3 – Status regulatório dos medicamentos experimentais.



Aproximadamente um terço, 26 (31%) das petições de DDCMs concluídas em 2019 referiu-se a medicamentos experimentais já registrados, sendo 3 (3%) registrados no Brasil, 12 (13%) no exterior e 11 (12%) em ambos. No entanto, 66 (72%) referiram-se a medicamentos experimentais novos, sem registro em nenhum país.

No caso de medicamento experimental registrado no Brasil, a RDC nº 09/2015 permite a supressão das informações referentes à qualidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do medicamento experimental (processo produtivo, controle de qualidade, estabilidade, por exemplo). Caso tenha havido alguma alteração de qualidade do medicamento experimental em relação ao medicamento registrado no Brasil, toda a

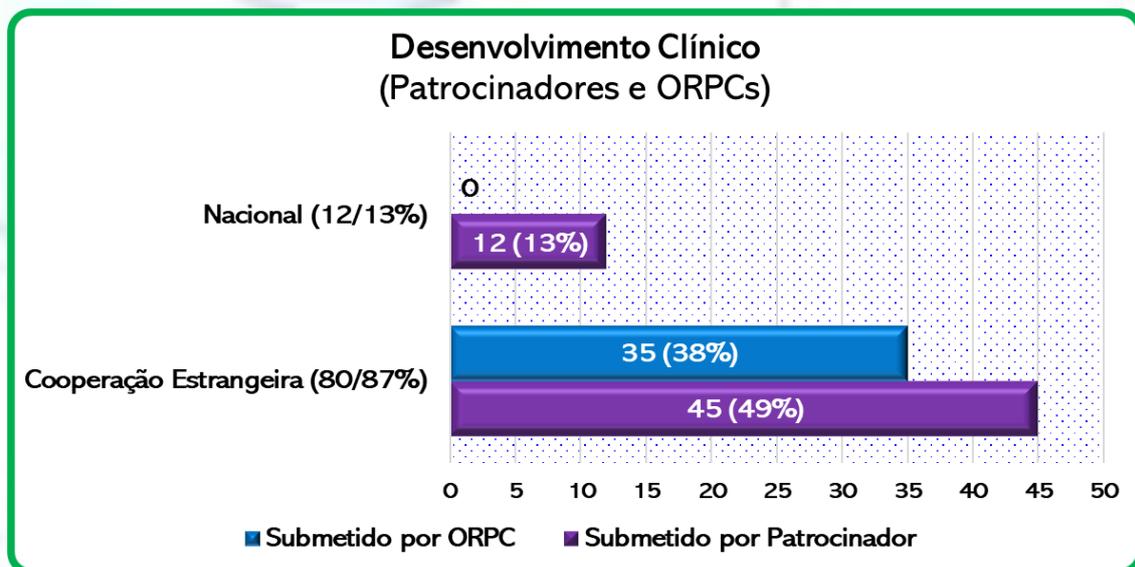
documentação correspondente à alteração deverá ser apresentada no DDCM.

### 2.3 Desenvolvimento Clínico (DDCM): Patrocinadores

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

Os patrocinadores estrangeiros foram responsáveis pela submissão de 80 (87%) das 92 petições de DDCMs concluídas em 2019, seja por submissão direta ou por ORPCs contratadas (Figura 4).

Figura 4 – Patrocinadores de Desenvolvimento Clínico (DDCM).



Os patrocinadores nacionais foram responsáveis pela submissão de 12 (13%) das 92 petições de DDCMs analisadas e concluídas em 2019, sendo um desses DDCMs referente a um medicamento fitoterápico. Dentre as 80 (87%) petições de DDCMs de patrocinadores estrangeiros, 35 (38%) foram submetidas por ORPCs.

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

#### 2.4 Deferimentos, Indeferimentos e Desistências

Conforme preconizado pela RDC n° 204, de 6 de julho de 2005, após análise técnica de qualquer petição, há o ato com resultado satisfatório (Deferimento) e o Insatisfatório (Indeferimento). Se durante a análise da petição houver a necessidade de informações ou esclarecimentos adicionais sobre a documentação apresentada, a agência pode emitir notificações de exigências, que devem ser cumpridas pelo patrocinador em até 120 dias corridos, conforme descrito na RDC n° 23, de 5 de junho de 2015.

Ainda não tendo sido proferida a decisão da agência o patrocinador poderá, a seu critério, solicitar a desistência da petição ou o seu cancelamento, caso a agência já tenha proferido a decisão final. Uma vez cancelado o DDCM, nenhum ensaio clínico vinculado a ele poderá ser continuado no País.

Somente 12 (13%) petições foram indeferidas, dentre as 92 petições de DDCMs concluídas em 2019, sendo 73 (79%) deferidas, e 7 tiveram a análise interrompida por desistência a pedido dos patrocinadores (Figura 5).

Figura 5 – Análise e conclusões de DDCMs.



Mesmo após deferido, a Anvisa também 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.

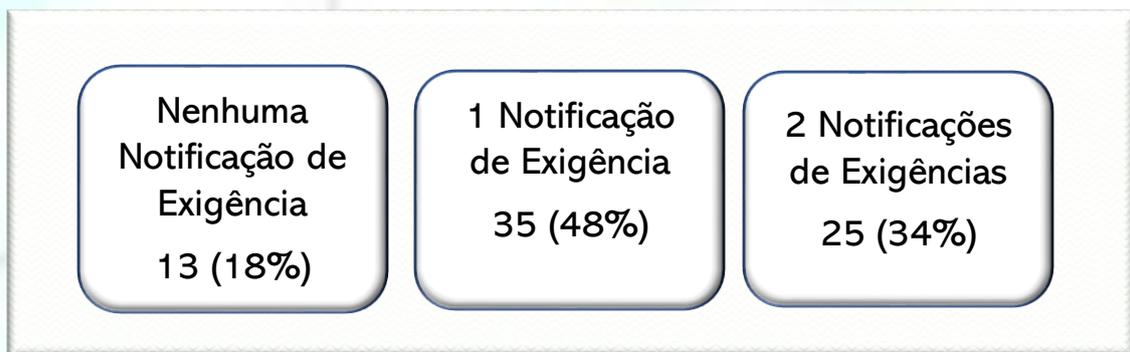
## 2.5 Notificações de Exigências

Havendo a necessidade de informações ou esclarecimentos adicionais ao DDCM a agência poderá emitir notificações de exigências técnicas ao patrocinador ou ORPC. A legislação não determina o número máximo de notificações de exigências que podem ser emitidas, no entanto, a RDC nº 204, de 06 de julho de 2005 estabelece que não são passíveis de exigências técnicas as petições que não estiverem instruídas com a

documentação exigida conforme legislação vigente, quando do seu protocolo.

Considerando-se as 92 petições de DDCMs concluídas em 2019, somente 13 (18%) foram concluídas sem notificações de exigências técnicas (Quadro 1).

Quadro 1 – Número de notificações de exigências emitidas por petição de DDCM.



Destacam-se as 25 (34%) petições de DDCMs que receberam duas notificações de exigências técnicas cada, e 35 (48%) que receberam uma notificação de exigência cada.

## 2.6 Prazos de Análise Ordinários e Priorizados de DDCMs

De acordo com o Art. 36 da RDC nº 09/2015, após o recebimento do DDCM, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos, quando não se enquadrar em nenhuma das exceções definidas no referido artigo. Caso se atinja esse prazo sem que a agência se manifeste, o ensaio clínico apresentado no DEEC poderá ser iniciado. Deverá ser emitido um Documento para Importação de Produtos sob investigação do DDCM, para permitir o início do ensaio clínico. A agência deve publicar no Diário Oficial da União a sua manifestação referente à petição como “Liberado por Decurso de Prazo”. Nesse caso, considera-se o prazo de 90 dias como prazo ordinário e a petição enquadra-se como “não exceção”.

São consideradas “exceções” as petições de DDCMs cujos medicamentos experimentais sejam de desenvolvimento nacional ou no caso de desenvolvimento clínico de produtos biológicos, incluindo vacinas, ou ainda que tenham pelo menos um Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC) referente a ensaio clínico fase I ou fase II. Para esses casos o prazo ordinário para primeira manifestação da agência é de até 180 dias, não sendo permitido o início do ensaio clínico sem a prévia manifestação da agência. A agência deve publicar no Diário Oficial da União a sua manifestação referente à petição como “Deferido” ou “Indeferido”, e emitir o Comunicado Especial (CE) para importação dos Produtos sob investigação do DDCM, no caso de deferimento da petição.

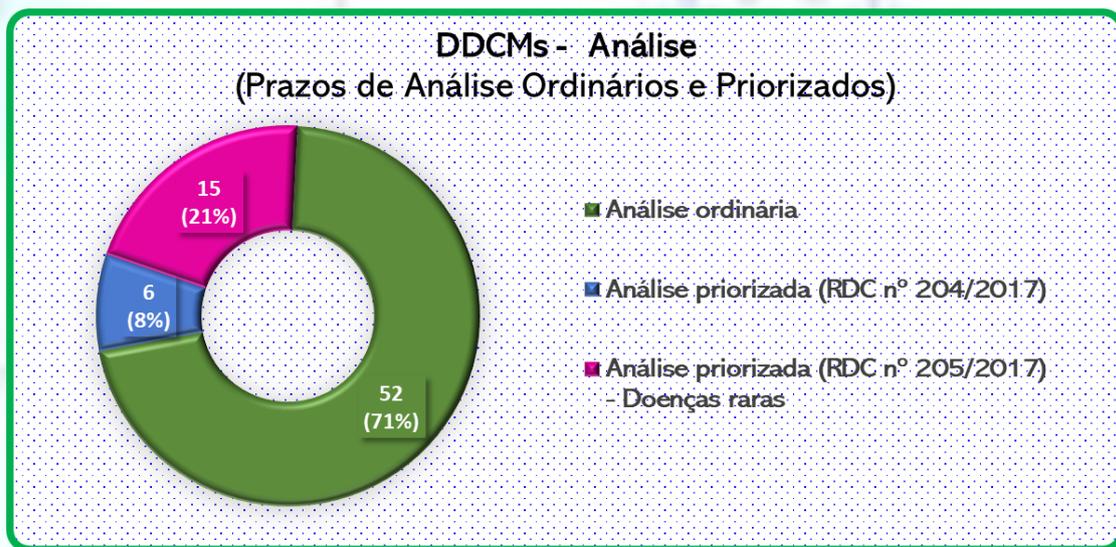
Os prazos ordinários de 90 e 180 dias para primeira manifestação da agência podem ser reduzidos nos casos em que o DDCM atender a pelo menos um dos critérios de priorização estabelecidos pelas RDCs nº 204, de 27 de dezembro de 2017 e nº 205, de 28 de dezembro de 2017.

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

A análise do DDCM também pode ser priorizada se o protocolo do ensaio clínico (DEEC) tiver como finalidade a condução de ensaio clínico

para doença considerada rara, conforme preconizado pela RDC n° 205/2017. Nesse caso, o prazo para conclusão da análise pela agência é de 30 dias. Caso haja necessidade de emissão de exigência o patrocinador terá 30 dias corridos para cumpri-la e a agência terá 30 dias adicionais para analisar o cumprimento de exigência (Figura 6).

Figura 6 – Prazos de análise ordinários e priorizados de DDCMs.

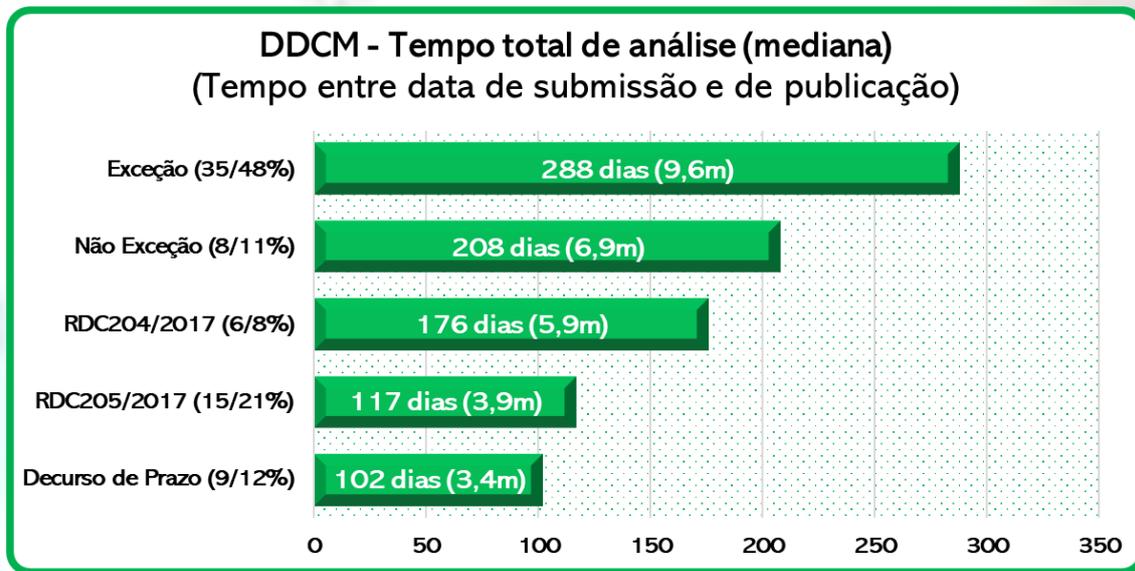


Aproximadamente um terço [21 (29%)] das 73 petições de DDCMs deferidas em 2019 atenderam aos critérios de priorização de análise preconizados pela RDC n° 204/2017 ou RDC n° 205/2017, enquanto 52 (71%) foram enquadradas nos prazos ordinários.

## 2.7 Tempo Total de Análise de DDCMs

O tempo total de análise das petições de DDCMs corresponde à soma do tempo gasto pela Anvisa, que compreende ao tempo de fila (data de entrada na agência até a data de início de análise), somado ao tempo de análise efetiva e o tempo gasto pela empresa para cumprimento de exigências, quando for o caso (Figura 7).

Figura 7 – Tempo total de análise de petições de DDCMs.



O maior tempo total de análise observado foi de 288 dias (9,6 meses), referente a 35 (48%) petições de DDCMs deferidas em 2019, enquadradas como “exceções”, nos termos da RDC nº 09/2015. Referente às 8 (11%) petições de DDCMs enquadradas como “não exceções”, o prazo total de análise observado foi de 208 dias (6,9 meses). O tempo total mediano gasto pelas empresas para cumprimento de exigências referentes a essas petições, quando aplicável, foi de 50 dias (1,7 mês) e 31 dias (1 mês), respectivamente. Esses tempos estão incluídos nos cálculos dos tempos totais de análise.

Referente às 6 (8%) petições de DDCMs priorizadas conforme RDC nº 204/2017, o prazo total de análise observado foi de 176 dias (5,9 meses), e de 117 dias (3,9 meses) para 15 (21%) petições priorizadas conforme RDC nº 2015/2017. O tempo total mediano gasto pelas empresas para cumprimento de exigências referentes a essas petições, quando aplicável, foi de 56 dias (2 meses) e 33 dias (1 mês), respectivamente. Esses tempos estão incluídos nos cálculos dos tempos totais de análise.

Houve 9 (12%) petições que foram liberadas por decurso do prazo legal estabelecido pela RDC nº 09/2019 para primeira manifestação da Anvisa, cujo prazo observado foi de 102 dias (3,4 meses).

## 2.8 Modificações ao DDCM

---

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

Para instrução da petição de modificações ao DDCM deve-se consultar o Manual de modificações ao DDCM, emendas aos protocolos clínicos, suspensões e cancelamentos, disponível no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/pesquisaclinica/manuais?tagsName=pesquisa%20cl%C3%ADnica#>). O Manual tem o objetivo de fornecer as orientações necessárias para submissão dessas modificações, conforme descrito nos capítulos IV, V e VI da RDC nº 09/2015. O Manual descreve diversos exemplos de modificações consideradas substanciais e não substanciais.

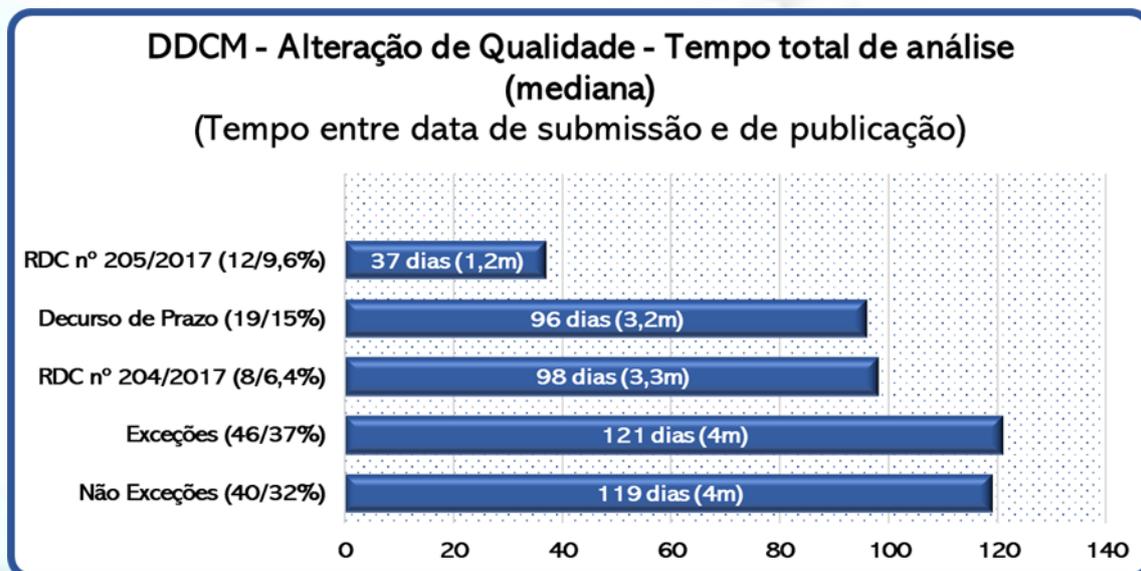
Todas as modificações devem ser apresentadas à Anvisa, inclusive antes da manifestação final, mesmo antes da conclusão da análise do DDCM relacionado. As modificações substanciais devem ser protocolizadas quando de sua realização e sua implementação deve aguardar manifestação, enquanto as não-substanciais devem ser apresentadas como parte do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

### 2.8.1 Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental

A Inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento enquadra-se como modificação ao DCCM, no entanto, por já ter sido tratado anteriormente na seção referente a DEECs, aqui serão tratadas somente as Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental.

Em 2019 foram concluídas 125 petições de modificações ao DDCM por Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental (Figura 8).

Figura 8 – Prazos de Análise de Modificações de DDCMs



O prazo total de análise (mediano) das 125 petições de modificações ao DDCM por Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental variou de aproximadamente 37 dias (1,2 mês) para as 12 (9,6%) petições priorizadas pela RDC nº 205/2017 a aproximadamente 121 dias (4 meses) para as 46 (37%) petições categorizadas como “Exceções”.

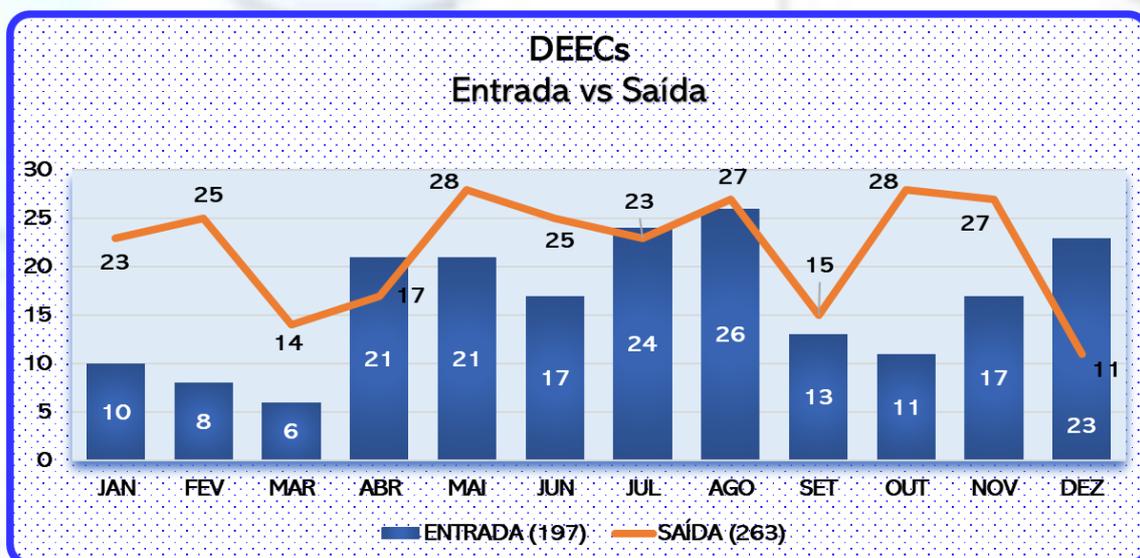
### 3. DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO (DEEC)

O Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC), conforme definido pela RDC nº 09/2015, consiste em um 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. Os DEECs devem ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico e vinculados ao processo do DDCM.

Para fins de análise das petições de DDCMs, deve ser protocolizado pelo menos um DEEC a ser realizado no Brasil. Após análise da petição de DDCM e da petição de DEEC, caso se conclua por seu deferimento, procede-se com sua publicação no DOU e emite-se o Comunicado Especial (CE) a ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico.

Em 2019 foram concluídas 263 petições de DEECs, período em que 197 novas petições foram submetidas (Figura 9).

Figura 9 - Entrada e saída mensal de DEECs em 2019

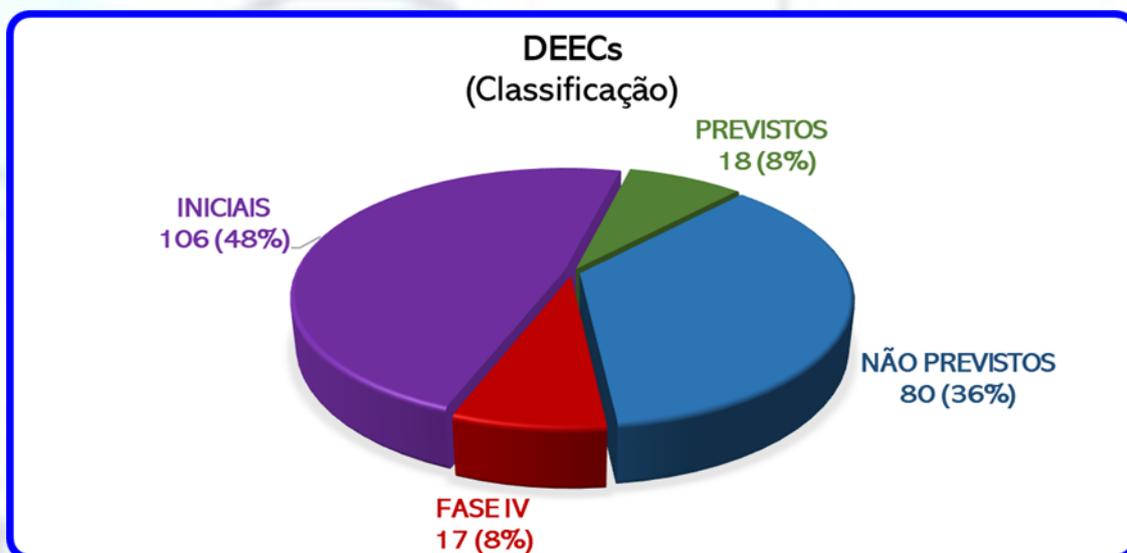


Como mencionado, cada petição de DDCM para ser analisada deve ter pelo menos uma petição de DEEC vinculada. Tendo em vista que foram concluídas 92 petições de DDCMs em 2019, a saída de 263 petições de DEECs nesse período se justifica já que é possível que seja submetida mais de uma petição de DEEC por vez à mesma petição de DDCM inicial, como também é possível que após a aprovação de cada petição de DDCM outras petições de DEECs possam ser incluídas posteriormente, sejam DEECs previstos no plano de desenvolvimento ou não, como apresentadas mais adiante neste relatório.

### 3.1 Classificação dos Protocolos Clínicos

Como anteriormente mencionado, para a análise de uma petição de DDCM é obrigatório que tenha pelo menos uma petição de DEEC vinculada. Além dos DEECs “Iniciais” que são submetidos juntos ao DDCM, outros DEECs podem ser anexados a esse mesmo DDCM, após sua aprovação, sejam como DEECs referentes a protocolos clínicos “Previstos” no plano de desenvolvimento ou como modificação do DDCM por inclusão de DEECs contendo protocolos clínicos novos, isto é “Não previstos” (Figura 10).

Figura 10 – Classificação dos protocolos clínicos (DEECs).



Em 2019 foram analisados e concluídos 106 (48%) DEECs contendo protocolos clínicos “Iniciais”, submetidos com os respectivos DDCMs e 18 (8%) DEECs contendo protocolos clínicos “Previstos” no Plano de desenvolvimento, protocolizados após a aprovação dos DDCMs. Adicionalmente, 80 (36%) DEECs contendo protocolos novos foram analisados e concluídos, como modificações aos DDCMs por inclusão de protocolos clínicos não previstos inicialmente no Plano de Desenvolvimento.

### 3.2 Desenvolvimento Clínico (DEEC): Patrocinadores

Como descrito no item 2.3, referente à submissão de DDCMs, a responsabilidade pela submissão de DEECs é do patrocinador, sendo facultado à contratação de uma ORPC para fazê-lo. Os patrocinadores foram responsáveis pela submissão da maioria das 263 petições de DEECs analisadas e concluídas em 2019 (Quadro 2).

Quadro 2 – Desenvolvimento clínico (DEEC): Patrocinadores.

	<b>Patrocinador</b>	<b>ORPC</b>
<b>Previstos</b>	20	4
<b>Não Previstos</b>	85	0
<b>Fase IV</b>	26	0
<b>Iniciais</b>	64	64
<b>Totais</b>	195 (74%)	68 (26%)

Dos 263 DEECs concluídos em 2019 os patrocinadores foram responsáveis pela submissão de 195 (74%) petições, enquanto as ORPCs submeteram 68 (26%) DEECs. Como as ORPCs foram responsáveis pela submissão de 35 (38%) petições de DDCMs, das 92 analisadas e concluídas, como visto anteriormente, a submissão de no mínimo 35 DEECs “Iniciais” teria sido realizada também por ORPCs. No entanto,

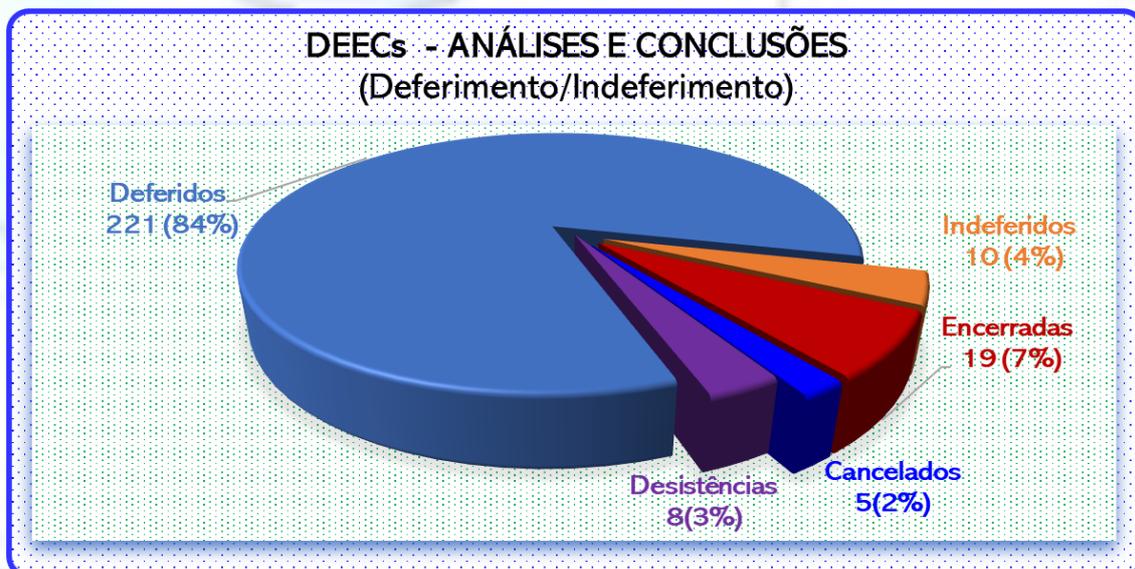
como as ORPCs submeteram 64 DEECs “iniciais”, conclui-se que parte dos 35 DDCMs continha mais de um DEEC inicial vinculado, tomando-se por base o número de DEECs que excedeu 35 DEECs.

### 3.3 Deferimentos, Indeferimentos e Desistências

Do mesmo modo que ocorre com as petições de DDCMs, conforme preconizado pela RDC nº 204/2005, após análise técnica da petição de DEEC, a conclusão poderá ser de Deferimento ou de Indeferimento, podendo ainda o patrocinador ou ORPC solicitar desistência ou cancelamento da petição. Caso o DDCM inicial tenha uma única petição de DEEC e o patrocinador ou ORPC resolva desistir dessa petição, automaticamente desistirá também do DDCM, uma vez que, conforme RDC nº 09/2015, o DDCM só poderá ser analisado se houver uma petição de DEEC vinculada.

Como se observa na figura a seguir, o número de petições de DEECs deferidas supera com grande margem o número de petições indeferidas (Figura 11).

Figura 11 - Deferimentos, Indeferimentos e Desistências de DEECs.

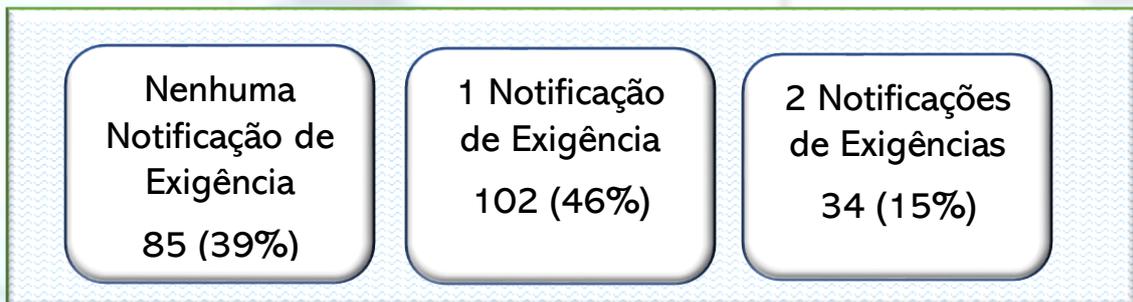


Foram 221 (84%) petições de DEECs deferidas, das 263 petições concluídas em 2019. Somente 10 (4%) petições foram indeferidas e 32 (12%) compõem o grupo de petições que não chegaram a ter a análise finalizada por desistência [8(3%)] ou cancelamento [5(2%)] a pedido dos patrocinadores. Houve 19 (7%) petições encerradas, por motivos diversos, geralmente por falhas na instrução e/ou peticionamento.

### 3.4 Notificações de Exigências

Caso durante a análise das petições de DEECs houver a necessidade de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instrui a petição em análise, a agência pode emitir uma exigência técnica, que deve ser cumprida pelo patrocinador em até 120 dias corridos (RDC n° 23/2015). No caso específico das petições de DEECs vinculadas às petições de DDCMs, as exigências geralmente contemplam ambas as petições. As petições de DEECs deferidas em 2019 receberam, em sua maioria, pelo menos uma notificação de exigência técnica (Quadro 3).

Quadro 3 – Frequência de Notificações de Exigências emitidas referentes aos DEECs concluídos em 2019.



Dentre as 221 petições de DEECs deferidas em 2019, cerca de 85 (39%) não receberam nenhuma notificação de exigência, enquanto 102 (46%) receberam uma notificação de exigência e 34 (15%) receberam duas notificações de exigências.

### 3.5 Prazos de Análise Ordinários e Priorizados de DEECs

---

Os prazos de análise definidos na RDC nº09/2015 para análise das petições de DEECs atendem aos mesmos critérios de prazos de ordinários e priorizados descritos anteriormente referentes às petições de DDCMs, ou seja, 90 dias para primeira manifestação, sendo permitido o início do ensaio clínico caso não haja manifestação da agência até esse prazo, ou de 180 dias, para os casos considerados “Exceções”.

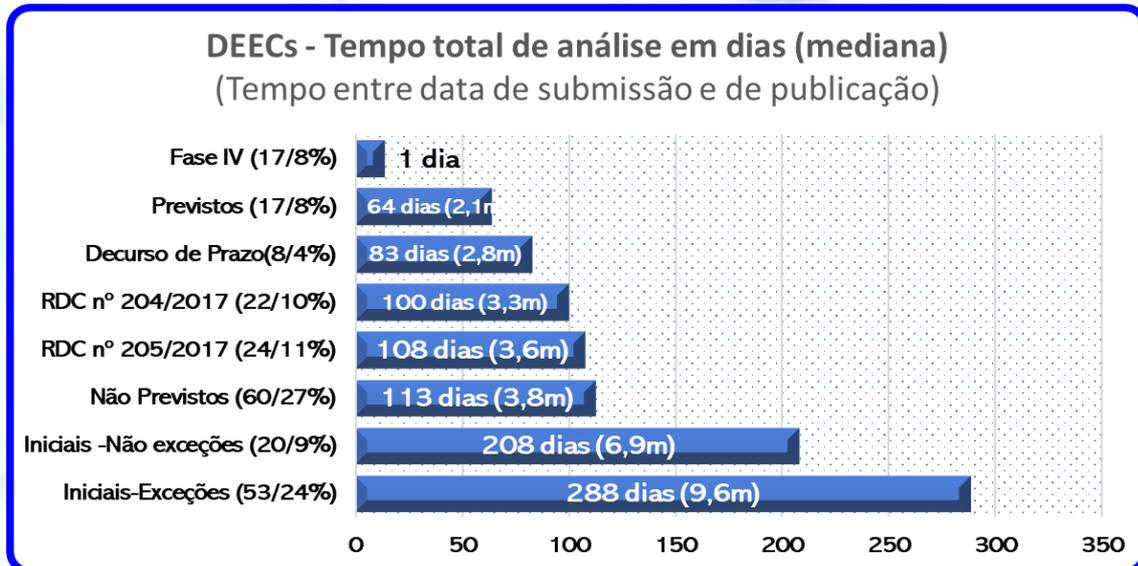
Os novos protocolos clínicos (não previstos), assim como as petições de emendas substanciais a eles vinculadas, tratadas mais adiante, poderão ser priorizadas de acordo com a RDC nº 204/2017 quando o protocolo clínico tiver a finalidade de investigar o Medicamento experimental para doença negligenciada, emergente ou reemergente, ou em situações de emergências médicas em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível.

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

As petições de DEECs que atenderem aos critérios de priorização descritos na RDC nº 2014/2017, terão prazo para manifestação da agência de até 45 dias e de até 30 dias quando se tratar de petições de DEECs com protocolos clínicos para doenças raras. O prazo total de análise das petições de DEECs corresponde à soma do tempo gasto pela Anvisa, que compreende ao tempo de fila (data de entrada na agência até

a data de início de análise) somado ao tempo de análise efetiva, mais o tempo gasto pela empresa para cumprimento de exigências, quando for o caso (Figura 12).

Figura 12 – Tempo Total de Análise de DEECs.



O maior tempo total de análise observado foi de 288 dias (9,6 meses), referente a 53 (24%) petições de DEECs iniciais (submetidas com os respectivos DDCMs) deferidas em 2019, enquadradas como “exceções”, nos termos da RDC nº 09/2015. Referente às 20 (9%) petições de DEECs iniciais enquadradas como “não exceções”, o prazo total de análise observado foi de 208 dias (6,9 meses). O tempo total mediano gasto pelas empresas para cumprimento de exigências referentes a essas petições, quando aplicável, foi de 50 dias (1,7 mês) e 31 dias (1 mês), respectivamente. Esse tempo está incluído no cálculo do tempo total de análise.

Referente às 60 (27%) petições de DEECs não previstos inicialmente no Plano de Desenvolvimento, o prazo total de análise observado foi de 113 dias (3,8 meses), e de 64 dias (2,1 meses) para 17 (8%) petições de DEECs inicialmente previstos no Plano de Desenvolvimento, conforme RDC nº 2015/2017. O tempo total mediano gasto pelas empresas para

cumprimento de exigências referentes a essas petições, quando aplicável, foi de 12 dias e 0 dias respectivamente. Esses tempos estão incluídos nos cálculos dos tempos totais de análise.

Referente às 22 (10%) petições de DEECs priorizadas conforme RDC nº 204/2017, o prazo total de análise observado foi de 100 dias (3,3 meses), e de 108 dias (3,6 meses) para 24 (11%) petições priorizadas conforme RDC nº 205/2017. O tempo total mediano gasto pelas empresas para cumprimento de exigências referentes a essas petições, quando aplicável, foi de 17 dias e 29 dias (1 mês), respectivamente. Esses tempos estão incluídos nos cálculos dos tempos totais de análise.

Houve 8 (4%) petições de DEECs que foram liberadas por decurso do prazo legal estabelecido pela RDC nº 09/2019 para primeira manifestação da Anvisa, cujo prazo observado foi de 83 dias (2,8 meses). Foram concluídas 17 (8%) notificações de ensaios clínicos de Fase IV, cujo prazo total de análise foi de 1 dia.

### 3.6 Fase do Desenvolvimento Clínico

---

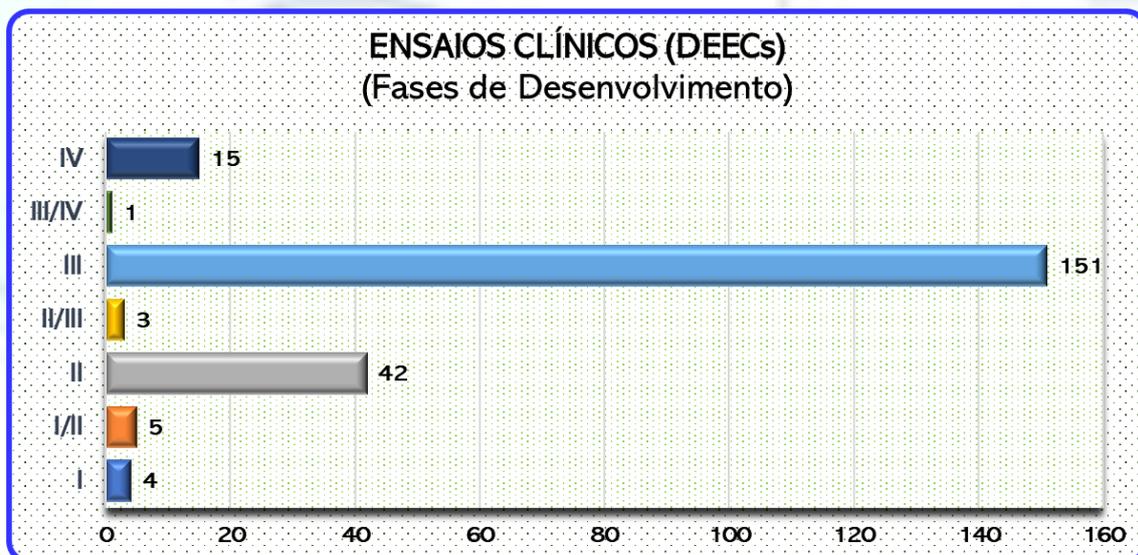
O DDCM pode ser submetido à Anvisa com a petição de DEEC com protocolo clínico em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento. De maneira geral, são considerados de Fase I os primeiros ensaios clínicos em seres humanos (iniciais de segurança), compreendendo principalmente, a administração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

Os ensaios clínicos de Fase II podem envolver 300 ou mais pacientes, podendo ainda ser subdivididos em IIa e IIb. O ensaio clínico IIa é

geralmente realizado em população selecionada de pacientes, com a finalidade de avaliar a segurança e eficácia (curva dose-resposta, tipo de paciente, frequência da dose etc.). Os ensaios clínicos IIb são estudos que normalmente avaliam a eficácia e a segurança do medicamento experimental em pacientes com a doença a ser tratada, diagnosticada ou prevenida.

Os ensaios clínicos de Fase III ou de eficácia comparativa levam-se são aqueles nos quais o medicamento experimental é administrado a uma população de pacientes muito maior do que nas fases anteriores e geralmente tem como objetivo confirmar os resultados de eficácia e segurança do medicamento. Depois de comercializado, o medicamento continua a ser estudado. Estes estudos são chamados de Fase IV, e têm por objetivo obter mais informações sobre os seus efeitos, suas interações medicamentosas, e, sobretudo, ampliar as avaliações de segurança realizadas por intermédio dos estudos farmacoepidemiológicos. Os ensaios clínicos de Fase III foram predominantes nas 221 petições de DEECs deferidas em 2019 (Figura 13).

Figura 13 – Fases de Desenvolvimento dos Ensaio Clínicos.

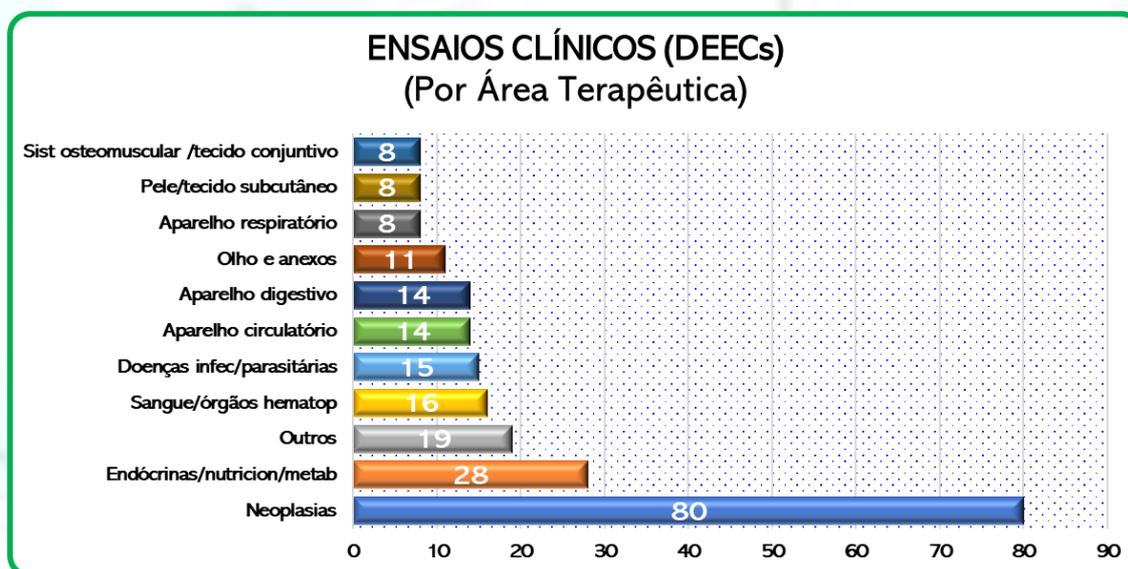


A somatória dos ensaios clínicos de Fase I, I/II e II foi de 51 (23%) das 221 petições de DEECs deferidas em 2019, no entanto, foram deferidas 151 (68%) petições com ensaios clínicos de Fase III, representando a maioria das petições de DEECs deferidas no período.

### 3.7 Desenvolvimento Clínico por Área Terapêutica

Das 221 petições de DEECs deferidas em 2019, a maioria, 80 (36%) tinha como objetivo investigar o uso de medicamentos experimentais em neoplasias. Ensaios clínicos para doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas, que incluem diabetes, distúrbios da glândula tireoide e dislipidemias corresponderam a 28 (13%) protocolos clínicos. As doenças do aparelho digestivo, circulatório, doenças infecciosas e parasitárias e doenças do sangue, corresponderam a aproximadamente 14 (6%) ensaios clínicos para cada uma (Figura 14).

Figura 14 – Ensaios Clínicos por Área Terapêutica



Dentre as neoplasias estudadas, destacou-se o câncer de pulmão com 17 (21%), seguido do câncer de mama com 11 (14%) e câncer de pele com 9 (11%), além de outras neoplasias (Tabela 1).

Tabela 1 – Principais neoplasias estudadas.

Neoplasias	Quantidade
Pulmão	17
Mama	11
Pele	9
Bexiga	6
Leucemia	5
Fígado	5
Próstata	5
Útero	4
Endométrio	4
Não classificado	3
Cólon de útero	2
Rim	2
Estômago	2
Linfoma	2
Mieloma	1
Tireóide	1
Ovário	1

No período avaliado não foram identificados ensaios clínicos para doenças negligenciadas, emergentes ou reemergentes, ou em emergências médicas em saúde pública.

### 3.8 Início dos Ensaios Clínicos após Deferimento

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

Os patrocinadores ou ORPCs devem informar a data de início e término do ensaio clínico no Brasil por meio de petição secundária ao processo do dossiê de ensaio clínico correspondente, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término. Os tempos apresentados no quadro abaixo referem-se ao período entre as datas de deferimento das 221 petições de DEECs pela agência e as datas de início dos ensaios

clínicos informadas pelo patrocinador ou ORPC até janeiro de 2020 (Tabela 2).

Tabela 2 – Tempo entre deferimento e início dos ensaios clínicos

<b>Tempo após aprovação da Anvisa</b>	<b>Iniciados</b>
<i>1 a 3 meses</i>	29(13%)
<i>4 a 6 meses</i>	37(17%)
<i>7 a 9 meses</i>	16(7%)
<i>10 a 12 meses</i>	3 (1%)
<i>Não iniciados</i>	136 (62%)

De acordo com os tempos apresentados na tabela acima, observa-se que o tempo decorrido entre o deferimento dos ensaios clínico e de seu início pode ser bastante variável. Destaca-se que dentre os 85 (38%) ensaios clínicos iniciados, com base nos 221 DEECs deferidos em 2019, 37 (17) foram iniciados entre 4 a 6 meses após o deferimento, 29 (13%) entre 1 e 3 meses e 16 (7%) entre 7 e 9 meses. Embora seja preconizado pela RDC nº 09/2015 a obrigatoriedade de notificação de incipio dos ensaios clínicos, ainda é possível que haja subnotificação.

#### 4. DEECs – EMENDAS A PROTOCOLOS CLÍNICOS

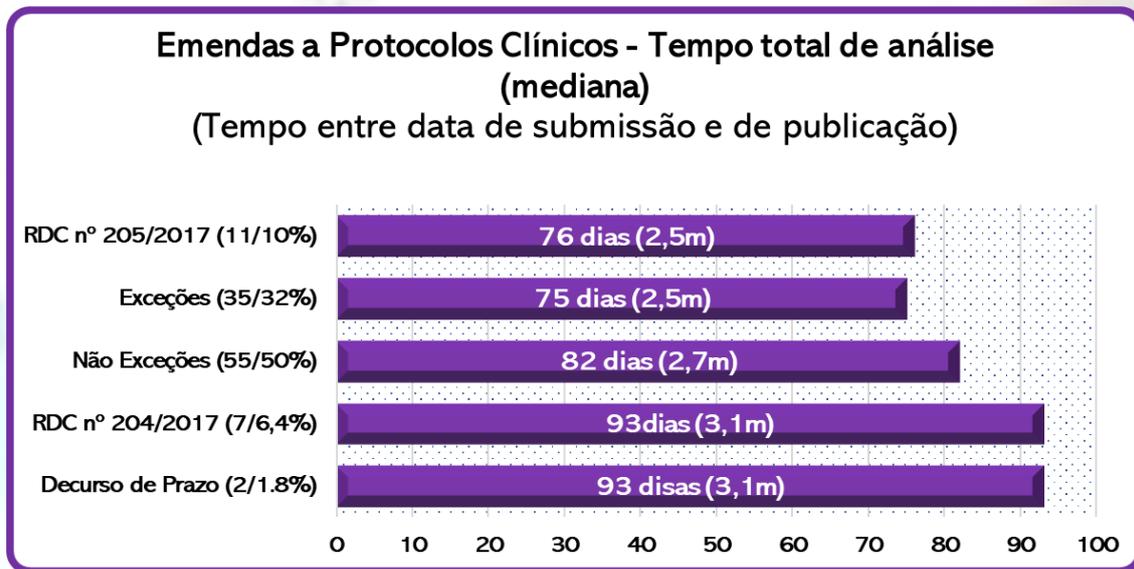
A RDC nº 09/2015 prevê modificações, emendas, suspensões e cancelamentos como parte do desenvolvimento clínico de medicamentos. Todas as emendas substanciais a um protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à Anvisa na forma de petição secundária, e só devem ser implementadas após a aprovação da Anvisa e das instâncias éticas de acordo com a legislação vigente.

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

Os prazos de análise das petições de emendas substanciais ao protocolo são os mesmos prazos estabelecidos para as respectivas petições de DEECs que lhes deram origem, ou seja, de 90 dias para as modificações referentes às petições de DEECs enquadradas como “Não exceções” ou de 180 dias para as petições de DEECs enquadradas como “Exceções”, conforme Art. 36 da RDC nº 09/2015. Do mesmo aplicam-se a essas petições os mesmos critérios de priorização descritos na RDC nº 204 e 205/2017.

As petições de emendas a protocolos clínicos que se enquadrarem nos critérios de priorização descritos na RDC nº 204 e 205/2017, terão o prazo para manifestação da agência de até 45 dias e de até 30 dias, respectivamente. O prazo total de análise das petições de emendas a protocolos corresponde à soma do tempo gasto pela Anvisa, que compreende ao tempo de fila (data de entrada na agência até a data de início de análise) somado ao tempo de análise efetiva, e ao tempo gasto pela empresa para cumprimento de exigências, quando for o caso. Foram 110 petições de emendas a protocolos clínicos deferidas em 2019, cujos prazos totais de análise encontram-se na figura a seguir (Figura 15).

Figura 15 – Tempo total de análise de Emendas a Protocolos Clínicos



Não foi observada variação significativa no tempo total de análise das petições de emendas a protocolos clínicos enquadradas nos diferentes critérios de classificação de petições (exceções e não exceções, priorizadas pela RDC nº 204 e 205/2017 e liberadas por decurso de prazo). O prazo total de análise variou de 75 dias (2,5 meses) referente às 35 (32%) petições de emendas a protocolos clínicos enquadradas como “exceções” para 93 dias (3,1 meses) referente às 7 (6,4%) petições enquadradas como prioridade nos termos da RDC n 205/2017.

## 5. DOENÇAS RARAS

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

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

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

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

A RDC nº 205/2017 foi o primeiro regulamento publicado pela agência que estabelece procedimento especial para pedidos de anuência de ensaio clínicos e registro de medicamento especificamente para doenças raras. Em 2019 foram deferidos 23 protocolos de ensaios clínicos para doenças raras (Tabela 3).

Tabela 3 – Quantidade de protocolos aprovados de ensaios clínicos para doenças raras.

	<b>Medicamento</b>	<b>Indicação Terapêutica</b>
1	Durvalumabe	CA Bexiga Músculo Invasivo
2	Selexipague	HPTEC
3	Ponatinibe	LLA Ph+
4	APL-2	WAIHA e CAD
5	AMG 510	Tumores sólidos (KRAS p G12c)
6	Oxibato de Sódio	Cataplexia / Narcolepsia
7	Cloridrato de Nevanimibe	HAC
8	APL-2	HPN
9	Daratumumabe	MM
10	Crizanlizumabe	Anemia Falciforme / Crise Vaso-Oclusiva
11	Tetratiomolibdato de bis-colina	Doença de Wilson
12	Arilsulfatase A humana recombinante	LDM
13	Rigosertib sódico	SMD
14	Vutrisiran	Amiloidose Hereditária por Transtirretina (Amiloidose hATTR)
15	AGEN2034	Câncer do colo uterino de segunda linha
16	Selexipague	Hipertensão Pulmonar associada à Sarcoidose
17	patisirana	Amiloidose ATTR com cardiomiopatia
18	CRN00808.HCI	Acromegalia (2 estudos)
19	Cusatuzumabe	LMA
20	Esparsentana	GESF
21	APVO101	Hemofilia B
22	AG10	Amiloidose ATTR com cardiomiopatia
23	Crizanlizumabe (SEG101)	Doença Falciforme / Doença Renal Crônica / Nefropatia Falciforme

*HPTEC: Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica; LLA Ph+: Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia Positivo; WAIHA / CAD: Anemia hemolítica autoimune de anticorpo quente e Doença da aglutinina fria; HAC: Hiperplasia Adrenal Congênita Clássica; HPN: Hemoglobinúria Paroxística Noturna; MM: Mieloma múltiplo; LDM: Leucodistrofia Metacromática Infantil Tardia; SMD: Síndrome Mielodisplástica; hATTR: Amiloidose Hereditária por Transtirretina; LMA: Leucemia Mielóide Aguda; GESF: Glomeruloesclerose Segmentar e Foca*

## 6. CENTROS DE ENSAIOS CLÍNICOS

Os centros de ensaios clínicos são organizações públicas ou privadas, legitimamente constituídas, devidamente cadastradas no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), onde são realizados ensaios clínicos. Os centros de ensaios clínicos devem possuir instalações adequadas à condução do protocolo de ensaio clínico, no tocante à estrutura física, equipamentos, instrumentos e recursos humanos, e

serem também condizentes à população do ensaio clínico, a exemplo de idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros.

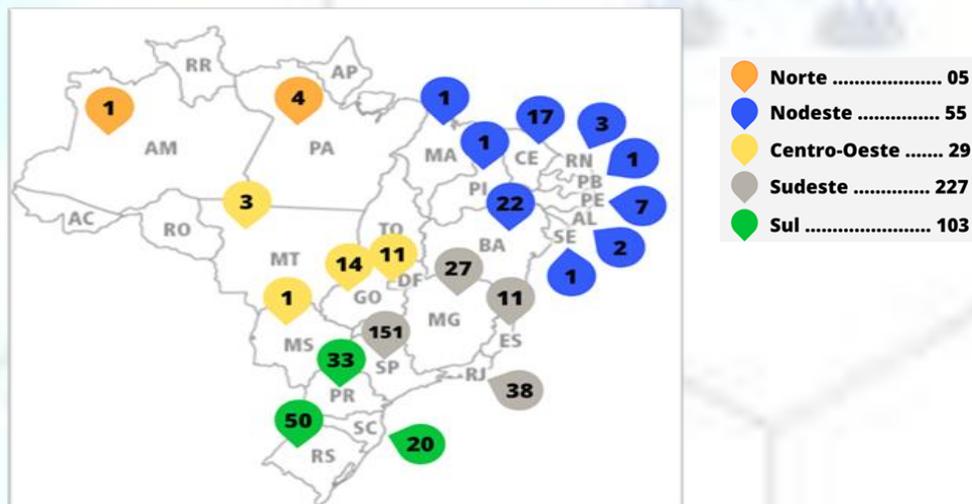
Consideram-se como ensaios clínicos multicêntricos aqueles conduzidos com um protocolo clínico único em vários centros clínicos. Em cada um dos centros haverá um pesquisador responsável e, normalmente se elege um centro coordenador. O patrocinador é responsável pela supervisão do estudo, pelas informações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

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

A vinda de mais pesquisas clínicas para o Brasil é de importância fundamental, como o é para todos os países. Assim, os países competem entre si como candidatos para condução dos ensaios clínicos e a escolha desses países, bem como dos centros e dos investigadores, levam-se em conta vários critérios de viabilidade (Feasibility). Portanto, o processo de feasibility tem como objetivo determinar a viabilidade de condução de um determinado ensaio clínico em um país e/ou centro clínico. No que se refere à escolha do país e/ou centro clínico, consideram-se, por exemplo os aspectos epidemiológicos da população, infraestrutura, a prática clínica local (tratamentos/comparadores) e aspectos ético-regulatórios.

Em 2019 foram submetidas 197 petições de DEECs período em que 263 petições foram concluídas, das quais 221 foram deferidas. Para a condução desses protocolos clínicos os patrocinadores e/ou ORPCs selecionaram 419 centros clínicos e 472 investigadores no Brasil (Figura 16 e 17).

Figura 16 – Distribuição dos centros clínicos selecionados.



As regiões sul e sudeste tiveram o maior número de centros clínicos selecionados em comparação às regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. A região Sudeste se destacou com 227 (54%) centros clínicos selecionados, seguida pela região Sul com 103 (25%), correspondendo assim a 330 (79%) centros clínicos selecionados nas duas regiões. Na região Sudeste o estado de São Paulo se destacou com 151 (36%) centros clínicos selecionados seguido pelo estado do Rio de Janeiro com 38(9%) e Minas Gerais com 27 (6%). Na região Sul, o estado do Rio Grande do Sul se destacou com 50 (12%) centros clínicos, seguido pelo estado do Paraná com 33 (8%) centros clínicos selecionados. Quanto às regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, juntas tiveram 89 (21%) centros clínicos selecionados.

Quanto ao número de investigadores selecionados, verifica-se que foi proporcionalmente semelhante ao número de centros selecionados nas

diferentes regiões do Brasil, com destaque para o Sul e o Sudeste (Figura 16).

Figura 16 – Distribuição de Investigadores Seleccionados no Brasil



Para citar os cinco primeiros estados com maior número de investigadores seleccionados, destacam-se o estado de São Paulo com 350 (74%) investigadores seleccionados, o Rio Grande do Sul com 121 (26%) e os estados do Rio de Janeiro, Paraná e Minas Gerais juntos com aproximadamente 55 investigadores seleccionados cada.

Muitos centros e investigadores são seleccionados para participarem de mais de um protocolo clínico. Para citar dois exemplos, dos 151 centros seleccionados no estado de São Paulo, verificou-se que 10 deles foram seleccionados para condução de pelo menos 29 diferentes protocolos clínicos, cada um. Dos 50 centros seleccionados no estado do Rio Grande do Sul, verificou-se que 7 deles foram seleccionados para condução de pelo menos 36 diferentes protocolos clínicos, cada um.

## 7. ACESSO ASSISTENCIAL A MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS

---

Os ensaios clínicos promovem inovação no âmbito dos sistemas de saúde e podem proporcionar novos tratamentos e benefícios à população. No entanto, o desenvolvimento de um novo medicamento deve cumprir um complexo e demorado processo que assegure que o medicamento é seguro, eficaz e de qualidade para o uso terapêutico que se pretende, até ser registrado e autorizado para comercialização.

Nesse contexto, como alternativa à longa espera para acesso aos novos medicamentos surgiram novas possibilidades de acesso especial a esses medicamentos ainda em investigação, através de programas assistenciais, como o fornecimento do medicamento após término do ensaio clínico (fornecimento pós-estudo), uso compassivo ou programas de acesso expandido.

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

A Resolução CNS/MS nº 563 de 10 de novembro de 2017, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) estabelece que nas pesquisas em doenças ultrarraras, o patrocinador deve se responsabilizar e assegurar a todos os participantes de pesquisa ao final do estudo, o acesso gratuito aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes pelo prazo de cinco anos após obtenção do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para fins

desta Resolução, considera-se ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes.

É importante ressaltar que em países em desenvolvimento como o Brasil, o programa de fornecimento pós-estudo pode ser a única oportunidade de acesso a um novo medicamento pelos indivíduos que participaram da pesquisa clínica.

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

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

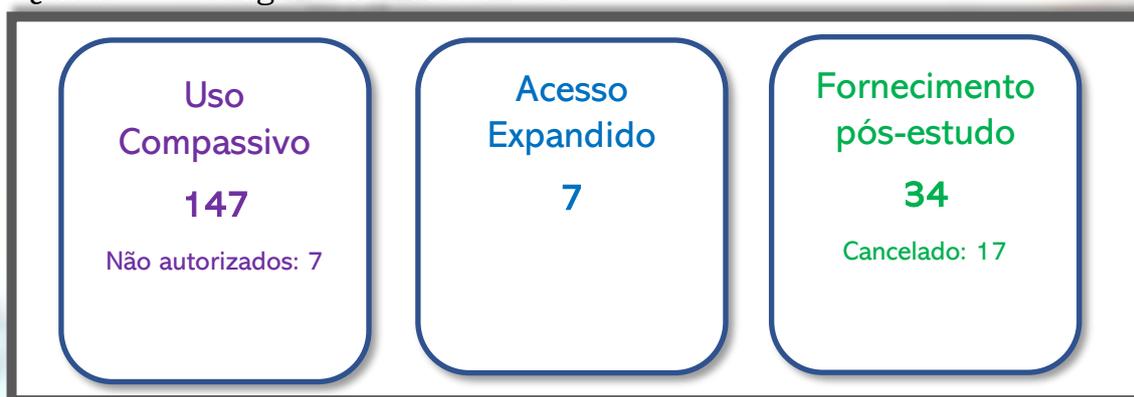
De acordo com a RDC nº 38/2013, são as seguintes as características de cada um dos programas assistenciais (Tabela 4).

Tabela 4 – Características dos Programas assistenciais

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

As solicitações de programas assistenciais concluídas pela agência em 2019 estão descritas a seguir (Quadro 4)

Quadro 4 – Programas Assistenciais



No ano de 2019 foram atendidas 147 solicitações de autorização para fornecimento de medicamento no programa de uso compassivo, sendo 122 (83%) referentes a medicamentos para tratamento de câncer. As demais solicitações estão relacionadas a outros usos terapêuticos, conforme descritos no Quadro 5. No mesmo período foram atendidas 7 solicitações de programa assistencial em Acesso Expandido e 34 de fornecimento pós-estudo.

Quadro 5 – Uso Compassivo.

Indicação Terapêutica	Qtde	Medicamento
<i>Câncer de mama</i>	2	Alpelisibe
<i>Câncer de pulmão</i>	50	Brigatinibe; Dacomitinibe; Inotuzumabe ozogamicin; Entrectinibe; Capmatinibe; Pasireotida
<i>Câncer anal</i>	1	Trametinibe
<i>Câncer de tireoide</i>	1	Entrectinibe
<i>Leucemia</i>	20	Dasatinibe; Asciminibe; Polatuzumabe vedotin; Gemtuzumabe; Inotuzumabe ozogamicin; Gilteritinibe;
<i>Linfoma</i>	48	Polatuzumabe vedotin; Brentuximabe Vedotina; Nelarabina
<i>Artrite idiopática juvenil</i>	1	Tofacitinibe
<i>Deficiência de Piruvato Carboxilase</i>	2	Óleo Triheptanoico
<i>Dermatomiose</i>	1	Tofacitinibe
<i>Doença do enxerto</i>	5	Ruxolitinibe
<i>Hemofilia</i>	1	Emicizumabe
<i>Hipoplasia Megacariocítica</i>	1	Eltrombopaque
<i>Neurofibromatose</i>	1	Selumetinibe
<i>Tumor Teratóide Rabdóide</i>	1	Alisertibe
<i>Síndrome Hiperosinofílica</i>	1	Meplizumabe
<i>TB MDR</i>	2	Bedaquilina
<i>Tumores sólidos (gene NTRK)</i>	1	Larotrectinibe

## 8. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)

---

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

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

Em 2019 foram realizadas duas inspeções de BPC.

## 9. OUTRAS ATIVIDADES

---

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

Em 18 de abril Considerando a Portaria N° 1.244, de 25 de julho de 2017, que dispõe sobre os procedimentos para solicitação e concessão de audiências presenciais ou virtuais, por meio do Sistema Parlatório, e a necessidade de otimizar o atendimento técnico em reuniões, a COPEC publicou uma Orientação de Serviço que fornece informações sobre a solicitação de reuniões como a área (<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/informes//buscar?tagsName=pesquisa%20cl%C3%ADnica>)

Figura 17 – Número de reuniões com empresas realizadas pela COPEC e e respostas a pedidos de informações em 2019.

