



NOTA TÉCNICA Nº 14/2020/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.910775/2020-98

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

1. Relatório

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

2. Análise

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

- isolamento ou quarentena dos participantes dos ensaios clínicos;
- os participantes e/ou pessoal envolvido na condução dos ensaios clínicos serem infectados pelo novo coronavírus;
- fechamentos de centros de pesquisa clínica;
- restrição de deslocamento dos participantes;
- restrição na disponibilidade de profissionais de saúde para atuação nos ensaios clínicos, seja por seu envolvimento nas atividades assistenciais diante da crescente demanda dos serviços, seja por seu adoecimento;
- interrupções na cadeia de suprimentos do produto sob investigação e outros materiais utilizados nos estudos.

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

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

3. Conclusão

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

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

- Ensaaios Clínicos em Andamento

- Deve-se garantir a segurança dos participantes e manter a condução do ensaio clínico em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC);
- É essencial que os participantes da pesquisa clínica sejam mantidos informados sobre as modificações do protocolo que possam afetá-los;
- Os patrocinadores em conjunto com os investigadores clínicos e Comitês de Ética poderão decidir pela descontinuação ou não de um participante no ensaio clínico, objetivando preservar sua proteção. Tais decisões dependerão de circunstâncias específicas, incluindo: a natureza do produto sob investigação, a capacidade de realizar um monitoramento de segurança adequado, o impacto potencial sobre o ensaio clínico, a cadeia de suprimentos de produtos, estado clínico do participante e a natureza da doença em estudo;
- Devido às restrições de deslocamento dos participantes de ensaio clínico, os patrocinadores devem avaliar se há métodos alternativos para avaliação de segurança (por exemplo, contato telefônico, visita virtual, local alternativo para avaliação, incluindo laboratórios locais ou centros de imagem) que possam ser implementados, observando sempre a segurança dos participantes do ensaio clínico;
- Com o objetivo de garantir integralmente a segurança dos participantes de ensaio clínico, os patrocinadores devem definir se são necessárias as visitas presenciais, como por exemplo para a realização dos procedimentos de avaliação da segurança ou do uso seguro do produto sob investigação. O Patrocinador pode optar por realizar visitas por telemedicina, obedecendo os requisitos definidos na Portaria nº 467 de 20 de março de 2020;
- Por determinação das autoridades de saúde, os procedimentos de triagem para Covid-19 em participantes de ensaio clínico não precisam ser relatados à Agência como emenda ao protocolo. Essa disposição se aplica mesmo que os procedimentos de triagem sejam realizados durante as visitas programadas, exceto nos casos em que o patrocinador pretenda incorporar os dados coletados sobre a Covid-19 como parte de um novo objetivo do ensaio clínico;
- A adoção de processos alternativos ou a modificação de processos existentes deve levar em conta o protocolo clínico aprovado e a situação do local/região onde o ensaio clínico está sendo conduzido quanto às ações de contingência vigentes. As emendas ao protocolo clínico realizadas, exclusivamente, em virtude das medidas de enfrentamento da Covid-19 não necessitam de autorização da Anvisa. Incluem-se as seguintes modificações: alterações no protocolo ou no plano de investigação para minimizar ou eliminar riscos imediatos ou para proteger a vida e o bem-estar dos participantes da pesquisa, como, por exemplo, reduzir a exposição ao novo coronavírus. Essas emendas devem ser submetidas no relatório anual da pesquisa clínica como preconizado pela legislação vigente;
- No relatório anual do ensaio clínico devem constar informações e justificativas sobre a necessidade de modificações ou emendas ao protocolo em face das ações de enfrentamento à Covid-19 e eventuais impactos dessas modificações/emendas na integridade do estudo clínico. Além dessas, devem ser prestadas informações sobre quais e como os participantes do estudo foram afetados;
- Todas as medidas devem ser tomadas a fim de proteger os participantes do ensaio clínico, em especial aqueles que fazem parte do grupo de risco para o novo coronavírus. Dessa forma, não há impedimento do ponto de vista sanitário em realizar a entrega direta do medicamento experimental na residência do participante do estudo clínico caso o medicamento seja de uso domiciliar, desde que o participante seja orientado adequadamente quanto ao uso pelo centro de pesquisa e sejam mantidos todos os registros necessários, incluindo comprovante de recebimento do medicamento pelo participante, de forma a garantir a rastreabilidade de todas as informações e a manutenção das condições adequadas de transporte e armazenamento. Todas essas medidas devem ser informadas no relatório anual do estudo;
- Se as modificações ao protocolo clínico resultarem em alteração dos planos de gerenciamento de dados e/ou análise estatística, o patrocinador deve considerar fazê-lo, discutindo com a Anvisa por meio dos canais oficiais de atendimento. Antes do bloqueio do banco de dados, os patrocinadores devem abordar no plano de análise estatística como os desvios de protocolo relacionados à Covid-19 serão tratados nas análises pré-estabelecidas;
- Se as visitas programadas de monitoria *in loco*, ou seja, no centro de pesquisa forem interrompidas, os patrocinadores devem considerar a otimização do uso de programas de monitoria central para manter a supervisão adequada dos centros onde está sendo realizado o ensaio clínico;
- É possível a realização de monitoria remota caso as visitas programadas de monitoria *in loco* tenham que ser interrompidas. A verificação remota dos documentos-fonte deve ser realizada somente se estritamente necessário, visando a segurança do participante e a integridade dos dados. Caso a verificação remota seja necessária e se autorizada pela instituição onde o ensaio clínico está sendo conduzido, deve-se atentar para que as informações pessoais dos participantes sejam obliteradas para manter a confidencialidade do participante e que seja realizada de maneira que não sobrecarregue a equipe do centro de pesquisa com a digitalização e envio de documentos. O procedimento utilizado para monitoria remota deve estar documentado e disponível nos arquivos do estudo;
- As atividades de monitoria remota e monitoria centralizada devem ser documentadas com o mesmo nível de detalhe das atividades de monitoria presencial, e quaisquer ações resultantes para resolver problemas identificados na revisão de documentos de origem remota devem ser consistentes com os procedimentos e processos descritos no Plano de Monitoria do estudo.
- Todos os desvios inevitáveis do protocolo clínico em face das ações de enfrentamento à Covid-19 devem ser documentados. Esforços para minimizar os impactos na integridade do ensaio clínico e para registrar os motivos dos desvios do protocolo são importantes.
- É essencial que medidas de acompanhamento robustas sejam planejadas e prontas para serem implementadas quando a situação for normalizada. Provavelmente, isso deve incluir um aumento de monitorias presenciais no centro por um período suficiente para garantir que o impacto da redução de monitorias possa ser minimizado e que os problemas possam ser resolvidos ou documentados adequadamente no relatório do estudo clínico.

- Informações específicas para ensaios clínicos com medicamentos para COVID-19

- Com o objetivo de dar celeridade à disponibilização de medicamentos que possam auxiliar no alívio dos efeitos individuais e coletivos da pandemia da COVID-19, a Anvisa instituiu no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) o Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Pós-registro de medicamentos para prevenção ou tratamento da COVID-19, que analisa, dentre outras atribuições, os pedidos de anuência de estudos clínicos com medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19, de forma prioritária, no prazo médio de 72 horas após a submissão formal do protocolo.
- Referente ao monitoramento desses estudos por parte do patrocinador, devido ao isolamento social e a urgência em se analisar os dados coletados, é razoável que as visitas de monitorias não sejam presenciais. Neste caso, o patrocinador deve utilizar critérios e abordagens alternativas para garantir a segurança do participante e a integridade dos dados do estudo, como:
 - Seleção de centros com experiência em pesquisa clínica com intuito de garantir adequado cumprimento de BPC;
 - Condução de treinamento em BPC para toda equipe antes do início do estudo, de acordo com as diretrizes do guia E6, revisão 2 (R2) do ICH (Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano);
 - Monitoria baseada em risco, com definição detalhada dos critérios a serem utilizados para verificação dos dados do estudo. O Patrocinador do estudo pode optar por realizar monitoria presencial, monitoria remota, monitoria centralizada, ou uma combinação dos três. O patrocinador deve documentar a fundamentação da estratégia de monitoria escolhida e os critérios de risco utilizados no Plano de Monitoria ou em documentos específicos do estudo;
 - O Patrocinador deve dar preferência à utilização de Formulário de Relato de Casos (CRF) eletrônico para registrar todas as informações exigidas pelo protocolo;
 - Definição de procedimentos de como as monitorias remotas serão realizadas. Em geral, a verificação remota da documentação-fonte não é recomendável. Entretanto, considerando que os estudos com COVID-19 provavelmente não conseguirão realizar monitorias presenciais, deve-se prever pelo menos a verificação remota de dados essenciais a serem definidos pelo patrocinador e em concordância com os requerimentos éticos, com objetivo de garantir a segurança do participante e a integridade dos dados. Como exemplo de dados essenciais, cita-se a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), critérios de elegibilidade, avaliação dos desfechos do estudo e avaliação de segurança do participante, aderência ao tratamento em estudo, manutenção do cegamento do estudo, se houver, entre outros a depender do desenho e da finalidade do estudo;
 - Caso o Patrocinador opte por realizar monitoria centralizada, deve haver treinamentos e reuniões com os investigadores, e amplas orientações por escrito, para garantir a condução apropriada do estudo em conformidade com as BPC e com o protocolo. Amostragem estatisticamente controlada pode ser um método aceitável para selecionar os dados a serem verificados. A monitoria centralizada dos dados acumulados deve ser realizada tempestivamente e apoiada por pessoas devidamente qualificadas e treinadas (ex., gerentes de dados, bioestatísticos). Maiores detalhes de como as monitorias centralizadas devem ser realizadas estão descritos no item 5.18.3 do guia E6(R2) do ICH;
 - Os relatórios de monitoria presencial, remota ou centralizada devem ser fornecidos tempestivamente para o patrocinador para revisão e acompanhamento. Os resultados das atividades de monitoria devem ser documentados de forma suficientemente detalhada para permitir verificar o cumprimento de BPC, do protocolo e do plano de monitoria.

- Informações específicas para ensaios clínicos com dispositivos médicos para COVID-19

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

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

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

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

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

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

- Cabe ressaltar que os demais ritos definidos pela RDC 10/2015 relacionados ao processo de notificação continuam válidos para esses processos, tais como a submissão do relatório final do estudo, assim como a notificação dos eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação no formulário eletrônico específico (http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28308).
- As orientações de monitoramento descritas para ensaios clínicos com medicamentos devem ser consideradas para os ensaios clínicos com dispositivos médicos, quando aplicáveis.

- Informações específicas aos Centros de Bioequivalência:

- Todas as orientações descritas acima devem ser consideradas pelos Centros condutores de estudos de bioequivalência quando aplicáveis;
- Para os estudos de bioequivalência ainda não iniciados, sugere-se o adiamento do primeiro e dos demais períodos de internação dos sujeitos de pesquisa, em consonância com as medidas locais de contingência estabelecidas pelas autoridades de saúde;
- Para os estudos de bioequivalência já iniciados em que ainda não tenha sido realizado um ou mais períodos de internação, sugere-se o adiamento desses períodos. Nesse caso, deve-se descrever nos relatórios finais do estudo os potenciais impactos desse adiamento.

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

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

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

Referências:

1. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic, April 2020.
2. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic, Version 2 (27/03/2020), https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
3. RDC 09/2015 - http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6
4. RDC 10/2015 - <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao/#/visualizar/29315>
5. RDC 375/2020 - <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-375-de-17-de-abril-de-2020-253004636>
6. Ventilador pulmonar: passo a passo básico para produção
- <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Desenvolvimento+e+Regularização+de+Ventiladores.pdf/9ef89d9e-be4f-4236-ba43-ceedba742299c>
7. MHRA - Rapidly Manufactured Ventilator System
- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/876167/RMVS001_v3.1.pdf
8. List of Priority Medical Devices in the context of COVID-19 - <https://www.paho.org/en/documents/list-priority-medical-devices-context-covid-19>

Histórico de alterações:

- 23/03/2020: Emissão inicial;
- 22/04/2020: Inclusão dos itens “Informações específicas para ensaios clínicos com medicamentos para COVID-19”; “Informações específicas para ensaios clínicos com dispositivos médicos para COVID-19”; detalhamento sobre verificação remota de documento-fonte; telemedicina; alteração de terminologia em todo texto para ficar alinhada com as regulamentações vigentes e atualização das referências.



Documento assinado eletronicamente por **Fanny Nascimento Moura, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 22/04/2020, às 14:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.

Documento assinado eletronicamente por **Claudiosvam Martins Alves de Sousa, Coordenador(a) de Pesquisa Clínica em**



Medicamentos e Produtos Biológicos Substituto(a), em 22/04/2020, às 14:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Alessandro Ferreira do Nascimento, Coordenador de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde**, em 22/04/2020, às 14:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Agostinho Freitas Fernandes, Coordenador de Equivalência Terapêutica**, em 22/04/2020, às 14:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Mendes Lima Santos, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 22/04/2020, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0989653** e o código CRC **E7B3538D**.