

NOTA TÉCNICA Nº 10/2024/SEI/COPEC/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.803276/2024-79

Dispõe sobre as medidas excepcionais e temporárias adotadas pela Anvisa em relação aos ensaios clínicos autorizados para serem conduzidos em cidades do estado do Rio Grande do Sul, direta ou indiretamente afetadas pelas chuvas e suas consequências, enquanto durar o estado de calamidade pública no Estado.

1. Relatório

Esta Nota Técnica Conjunta (COPEC/PPRO/GSTCO) apresenta **orientações aos patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos com medicamentos, produtos de terapias avançadas e produtos para saúde, autorizados pela Anvisa.** Esta ação visa garantir a segurança dos participantes e cumprir com os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC) 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 das fortes chuvas e enchentes que atingem diversas cidades do Rio Grande do Sul (RS), as autoridades federais, estaduais e municipais têm adotado

medidas excepcionais e temporárias para o enfrentamento dos desafios decorrentes do estado de calamidade pública no Estado, conforme Decreto nº 57.596, de 1º de maio de 2024, do Governo do Estado do Rio Grande do Sul e o Decreto Legislativo nº 36, de 7 de maio de 2024, do Congresso Nacional.

Nesse contexto, os ensaios clínicos com medicamentos, produtos de terapias avançadas e produtos para saúde, autorizados pela Anvisa, em andamento no Estado do RS ou a serem iniciados poderão ser afetados de diversas maneiras, como:

- Restrição ou impossibilidade de deslocamento dos participantes dos ensaios clínicos e dos profissionais envolvidos;
- Fechamento de centros de pesquisa clínica;
- Restrição na disponibilidade de profissionais de saúde para atuação nos ensaios clínicos;
- Interrupções na cadeia de suprimentos do produto sob investigação e outros materiais utilizados nos estudos.

A situação de calamidade vivenciada pelo Estado do RS poderá 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 restrições e dificuldades impostas pela situação de calamidade em vigência no Estado do RS.

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:

- *Ensaio Clínicos em Andamento*

a) Deve-se garantir a segurança dos participantes e manter a condução do ensaio clínico em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC);

b) É essencial que os participantes do ensaio clínico sejam mantidos informados sobre as modificações do protocolo que possam afetá-los;

c) 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;

d) 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;

e) 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. Os investigadores e a equipe do centro que irão conduzir visitas por telemedicina devem ser treinados em como realizar visitas por videoconferência. Devem ser implementados procedimentos para manter a privacidade de um participante do estudo, como

seria feito em uma visita clínica presencial. O investigador/equipe do centro e o participante do estudo devem confirmar suas respectivas identidades antes de iniciar uma visita por videoconferência.

f) Caso o Patrocinador decida fazer avaliações de desfechos clínicos do estudo de forma remota, estas avaliações devem ser feitas de maneira mais similar possível às realizadas presencialmente, protegendo a segurança e privacidade dos participantes. Na medida do possível, os patrocinadores devem garantir que os métodos e a realização de avaliações remotas sejam consistentes entre centros, participantes e visitas para minimizar a variabilidade dos dados. Por exemplo, se um patrocinador decidir que o vídeo é o método preferido de avaliação remota em um estudo clínico, o uso de métodos diferentes (por exemplo, telefone e vídeo no mesmo estudo) para realizar avaliações pode aumentar a variabilidade. No entanto, a manutenção da consistência nos métodos de avaliação deve ser equilibrada contra a necessidade de minimizar dados ausentes e a decisão de usar métodos diferentes deve ser justificada na documentação do estudo.

g) 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 exclusivamente relacionadas e/ou decorrência do estado de calamidade, poderão ser implementadas sem a avaliação da Anvisa. Incluem-se as alterações no protocolo para minimizar ou eliminar riscos imediatos ou para proteger a vida e o bem-estar dos participantes da pesquisa. Essas emendas devem ser submetidas no relatório anual do ensaio clínico como preconizado pela regulamentação vigente;

h) Não há impedimento do ponto de vista sanitário em realizar a entrega direta do medicamento experimental na residência do participante do

estudo clínico caso o medicamento seja de uso domiciliar, desde que o participante seja orientado adequadamente quanto ao uso pelo centro de pesquisa e sejam mantidos todos os registros necessários, incluindo comprovante de recebimento do medicamento pelo participante, de forma a garantir a rastreabilidade de todas as informações e a manutenção das condições adequadas de transporte e armazenamento. Todas essas medidas devem ser informadas no relatório anual do estudo. Informações sobre a viabilidade desta abordagem também devem ser descritas no relatório e documentadas no arquivo do estudo (por exemplo: se o medicamento é adequado para envio na residência do participante e como será a destruição/devolução; como a integridade e estabilidade do medicamento será mantido durante o transporte (principalmente os de cadeia fria), como a contabilidade do medicamento e a avaliação da aderência ao tratamento será conduzida etc.);

i) Se as visitas programadas de monitoria presencial, ou seja, no centro de pesquisa, forem interrompidas, os patrocinadores devem considerar a otimização do uso de programas de monitoria central e alternativas para manter a supervisão adequada dos centros onde está sendo realizado o ensaio clínico.

j) Uma abordagem baseada em risco deve ser considerada, com foco em determinados centros, dados e processos que sejam críticos para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisa e a integridade dos dados do estudo. O plano de monitoria deve ser revisado caso novas abordagens tenham que ser implementadas e o impacto dessas alterações de monitoria devem ser descritos no relatório anual do ensaio clínico;

k) É possível a realização de monitoria remota caso as visitas programadas de monitoria presencial tenham que ser interrompidas. A verificação remota dos documentos-fonte deve ser realizada somente se estritamente necessário, visando a

segurança do participante e a integridade dos dados. É importante que se faça uma avaliação de risco para determinar quais seriam os riscos do participante e do estudo caso a verificação de documentação-fonte não seja realizada em um futuro próximo;

l) O foco da verificação remota dos documentos-fonte deve ser nos dados críticos, como eficácia primária e dados importantes de segurança;

m) Caso a verificação remota seja necessária, as partes envolvidas no processo devem estar de acordo (como por exemplo, investigador principal, instituição/CEP e participante);

n) Para verificação remota dos documentos-fonte, deve-se atentar para que a confidencialidade do participante seja mantida e que seja realizada de maneira que não sobrecarregue a equipe do centro de pesquisa com a demanda extra relacionada à monitoria remota. Além disso, a verificação remota de dados-fonte só deve ser realizada caso se tenha uma conexão segura de internet em um computador protegido contra acesso não autorizado ao dado e que seja conduzida em local que não permita que pessoas não autorizadas possam ver a documentação;

o) O procedimento utilizado para monitoria remota deve estar documentado e disponível nos arquivos do estudo. O monitor e equipe do centro devem ser treinados sobre este procedimento. Além disso, é recomendável que o monitor assine um acordo de confidencialidade por escrito, comprometendo-se a utilizar a documentação-fonte de forma adequada, destruir de forma segura qualquer cópia de documento-fonte (papel ou eletrônico) assim que for utilizada para verificação dos dados-fonte e comprometendo-se a não fazer nenhuma cópia (ou gravação) de qualquer documento-fonte que contenha as informações do participante;

p) O patrocinador deve implementar um processo de controle de qualidade para verificar se a privacidade e confidencialidade do participante e dos dados foram mantidos no documento-fonte

obliterado;

q) Algumas opções de verificação remota de documentos-fonte incluem:

- Compartilhamento dos documentos-fonte em um repositório eletrônico seguro (por exemplo: sistema eletrônico do patrocinador, nuvem). Para este caso, as informações no documento-fonte que identifiquem o participante devem estar obliteradas. Após a verificação remota, os documentos devem ser excluídos de forma segura;
- Utilização de prontuários eletrônicos seguros e com informações rastreáveis. O centro deve fornecer acesso “somente leitura” ao monitor para revisão do documento-fonte. Neste caso, o monitor deve estar sozinho em sua área de trabalho enquanto acessa o prontuário, com objetivo de evitar que pessoas não autorizadas também tenham acesso às informações do prontuário;
- Videoconferência, em que a equipe do centro mostra os documentos-fonte ao monitor para revisão. Neste caso, não há necessidade de obliterar as informações do participante desde que a conferência não seja gravada e que ela seja feita de forma confidencial e segura.

r) No caso de estudos que possuem equipe cega e não cega, se os documentos fonte contiverem informações que potencialmente possam quebrar o caráter cego do estudo, devem ser estabelecidos controles para proteger o caráter cego antes do compartilhamento de documentos fonte do centro com o Patrocinador;

s) 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;

t) Todos os desvios inevitáveis do protocolo clínico em face das ações de enfrentamento da situação de calamidade no Rio Grande do Sul devem ser documentados. Esforços para minimizar os impactos na integridade do ensaio clínico e para registrar os motivos dos desvios do protocolo são importantes.

u) Todos os desvios inevitáveis do protocolo clínico em face das ações de enfrentamento à situação de calamidade devem ser documentados. Esforços para minimizar os impactos na integridade do ensaio clínico e para registrar os motivos dos desvios do protocolo são importantes.

v) É essencial que medidas de acompanhamento robustas sejam planejadas e prontas para serem implementadas quando a situação for normalizada, incluindo uma avaliação sobre os pontos mais críticos e que precisarão de maior atenção quando da retomada regular das monitorias;

w) É importante que sejam elaborados ou revisados procedimentos que descrevam as abordagens a serem utilizadas para proteger os participantes do estudo e para gerenciar o estudo, considerando os desvios de protocolo decorrentes das medidas de enfrentamento da situação de calamidade.

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

As medidas excepcionais e emergenciais propostas nesta Nota Técnica poderão ser adotadas para os ensaios clínicos em andamento ou a serem iniciados nas cidades localizadas no estado do Rio Grande do Sul, direta ou indiretamente afetadas pelas chuvas e suas consequências, enquanto durar o estado de calamidade pública, conforme Decreto Legislativo nº 36, de 7 de maio de 2024, do Congresso Nacional, sem prejuízo de qualquer

decisão da Anvisa de suspender esta Nota Técnica, a qualquer momento, quando a situação não mais justificar a manutenção das medidas aqui descritas.

- **Histórico de alterações:**

10/05/2024 (NT 08/2024): Emissão inicial;

13/05/2024 (NT 10/2024): atualização para NT conjunta (COPEC/CPPRO/GSTCO) e ajustes redacionais.



Documento assinado eletronicamente por **Claudiosvam Martins Alves de Sousa, Coordenador(a) de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 13/05/2024, às 19:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Marins Gradim, Coordenador(a) de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde**, em 14/05/2024, às 08:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Joao Batista da Silva Junior, Gerente de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas**, em 14/05/2024, às 10:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2961130** e o código CRC **BFE3E882**.