

MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS (SUSARs) E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS



COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM
MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS (COPEC)
SEGUNDA DIRETORIA (DIRE2)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

2025



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS (SUSARs) E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS

Este manual visa orientar o patrocinador de ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos ou uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) delegada sobre como realizar o monitoramento de segurança e notificar as Suspeitas de Reação Adversa Grave e Inesperada – SUSARs (tradução, *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*) à Anvisa, sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais vigentes.

Também visa orientar o investigador sobre como realizar o monitoramento de segurança a fim de minimizar os riscos aos participantes do ensaio clínico.

Este manual é uma medida regulatória de caráter não vinculante, adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.



Segunda Diretoria – DIRE2

Organização - Anvisa

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

Elaboração e Revisão Técnica

Adriane Alves de Oliveira
Claudiosvam Martins Alves de Sousa
Christiane Santiago Maia
Flávia Regina Souza Sobral
Juliana Carvalho Rocha Dornelles
Kellen do Rocio Malaman
Kellen Christina de Freitas Gissoni
Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota
Miriam Motizuki Onishi

Equipe COPEC – Anvisa

Adriane Alves de Oliveira
Andre Luis de Almeida dos Reis
André Luís Carvalho Santos Souza
Bruno de Paula Coutinho
Carlos Augusto Martins Netto
Carolina Pingret Cintra
Claudiosvam Martins Alves de Sousa
Edmilson Batista dos Santos
Fanny Nascimento Moura Viana
Fernando Casseb Flosi
Flávia Regina Souza Sobral
Juliana Carvalho Rocha Dornelles
Kellen do Rocio Malaman
Leonardo Fabio Costa Filho
Maira Reis Côgo
Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota
Matheus Gabriel de Oliveira
Meiruze Sousa Freitas
Miriam Motizuki Onishi
Simone Vitoriana de Lima Nogueira
Sônia Costa e Silva



Sumário

1. SIGLÁRIO	4
2. INTRODUÇÃO.....	5
3. BASE LEGAL E REGULATÓRIA	6
4. OBJETIVO	6
5. MONITORAMENTO DE SEGURANÇA	6
6. NOTIFICAÇÃO DE SUSAR À ANVISA	8
6.1. COMO NOTIFICAR	8
6.2. QUEBRA DE CEGAMENTO	9
7. SUBMISSÃO DE OUTROS EAs E CONDIÇÕES/ACONTECIMENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA DO PARTICIPANTE DO ENSAIO CLÍNICO	10
8. O QUE NÃO NOTIFICAR À COPEC.....	11
9. ENSAIOS CLÍNICOS SUBMETIDOS SOB A VIGÊNCIA DA RDC 09/2015	11
10. TERMINOLOGIA	11
11. COMITÊ INDEPENDENTE DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA.....	11
12. GLOSSÁRIO	12
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
ANEXOS.....	20
ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS	20
ANEXO 2 - FLUXOGRAMA PARA CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PARA NOTIFICAÇÃO À ANVISA.....	23



1. SIGLÁRIO

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AREE - Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente

CMDS - Comitê Independente de Monitoramento de Dados e de Segurança

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

EA - Evento Adverso

EAG - Evento Adverso Grave

EC - Ensaio Clínico

ICH - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano)

OMS - Organização Mundial de Saúde

ORPC - Organização Representativa de Pesquisa Clínica

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (Suspeita de reação adversa grave e inesperada)

WHO - World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

WHOART - WHO Adverse Reactions Terminology (Terminologia de Reações Adversas da OMS)

WHO-UMC - WHO Uppsala Monitoring Centre (Centro de Monitoramento da OMS em Uppsala)



2. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos medicamentos e produtos biológicos estrutura-se na condução de ensaios não clínicos e clínicos bem delineados.

Os riscos para a segurança dos participantes de um ensaio clínico têm principalmente duas origens: o medicamento experimental e demais intervenção(ões). Assim, a partir da realização de ensaios clínicos é possível coletar informações importantes de segurança e eficácia, além da avaliação da qualidade do medicamento experimental. Nessa lógica, a promoção e monitoramento da segurança tornam-se um dos pilares para a condução de ensaios clínicos seguros, sendo imprescindível o acompanhamento do desenvolvimento clínico dos medicamentos, visando, entre outros aspectos, coletar e atualizar as informações de segurança.

A coleta de eventos adversos, sejam graves ou não, é um dos principais meios para avaliar a relação benefício-risco de um medicamento experimental. Ao integrar esses dados a outras fontes, como achados não clínicos, informações de medicamentos da mesma classe e dados preliminares de eficácia, torna-se possível iniciar o delineamento do perfil de segurança do medicamento.

A condução de ensaios clínicos no Brasil segue rigorosos padrões que priorizam a qualidade e eficácia do medicamento em desenvolvimento e, principalmente, a segurança dos participantes. Neste intuito, a RDC nº 945/2024, que regulamenta a condução de ensaios clínicos com medicamentos para fins de registro no Brasil, traz a notificação de suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (SUSARs) como uma das formas de monitoramento da segurança dos participantes do ensaio clínico e como uma das responsabilidades do patrocinador durante o desenvolvimento clínico do medicamento experimental.

A Anvisa é membro do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH*) e, portanto, adota o modelo disposto no guia ICH E2B(R3), operacionalizado nacionalmente pelo VigiMed, para a transmissão eletrônica da notificação de SUSARs ocorridas em ensaios clínicos em andamento no Brasil.

Salienta-se que a referida notificação reforça o compromisso com a proteção dos participantes de pesquisa e a avaliação contínua da relação benefício-risco dos medicamentos experimentais. O alinhamento com diretrizes internacionais, como aquelas do ICH, fortalece a transparência e a robustez do monitoramento, contribuindo para o avanço da pesquisa clínica e o desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes para a população.



3. BASE LEGAL E REGULATÓRIA

O arcabouço legal e regulatório que embasam as considerações aqui apresentadas são:

A Lei 14.874, de 28 de maio de 2024, que dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a posterior concessão de registro de medicamentos.

4. OBJETIVO

Este manual tem por objetivo orientar o monitoramento de segurança e as notificações de Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperada (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions* - SUSAR) à Anvisa, conforme descrito no capítulo VII da RDC nº 945/2024 e suas atualizações, e nos guias citados em Referências Bibliográficas, sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais e regulamentares.

5. MONITORAMENTO DE SEGURANÇA

Conforme guia ICH E8 (R1), o monitoramento de segurança tem por objetivo proteger os participantes do ensaio clínico e caracterizar o perfil de segurança do medicamento. Deve-se sempre ter em mente, a minimização dos riscos aos participantes, assegurando que os potenciais benefícios do ensaio clínico tenham maior relevância, visando proteger seus direitos, segurança, dignidade e bem-estar.

Esse monitoramento é necessário para que se tenha uma visão global dos dados de segurança de uma intervenção, bem como de seus resultados para identificar, avaliar e gerenciar problemas de segurança potenciais e reais do medicamento experimental. Assim, uma abordagem próxima permite a adoção de medidas rápidas e eficientes para minimizar os riscos aos participantes do ensaio clínico, como por exemplo, a interrupção temporária de um estudo para avaliação de possíveis alterações no balanço benefício-risco do medicamento.

Para garantir um monitoramento adequado, é importante que procedimentos e sistemas para identificação, acompanhamento e relato de questões de segurança, ao longo do estudo, sejam claramente definidas. A abordagem para o monitoramento de segurança deve refletir o tipo e os objetivos do estudo, os riscos para os participantes e o nível de conhecimento disponível sobre o medicamento e a população que será avaliada.

Para que se tenha esta visão global da segurança, o patrocinador ou a ORPC, de forma delegada, têm a responsabilidade de coletar, monitorar e avaliar todos os eventos adversos, inclusive os não graves, bem como todos os acontecimentos que possam impactar na segurança dos participantes do estudo clínico.



Já o investigador é responsável por adotar medidas imediatas de segurança para proteger o participante do ensaio clínico contra qualquer risco iminente, e ainda por comunicar ao patrocinador a ocorrência de todos os eventos adversos. O participante acometido por um evento adversos deve receber atendimento e medidas de segurança adequadas até resolução ou estabilização da sua condição clínica, conforme descrito no protocolo clínico.

Ao tomar conhecimento de um evento adverso, o investigador deve classificá-lo quanto à causalidade, gravidade, intensidade e ao caráter esperado/não esperado, conforme ANEXO 1. E caso o evento adverso seja considerado grave, o investigador deve informar o patrocinador no prazo de até 24 (vinte e quatro) horas a contar da data de conhecimento do evento.

Caso o investigador tome conhecimento de um evento adverso após a conclusão/término do ensaio clínico, e haja suspeita de possível relação causal com o medicamento experimental, o patrocinador deve ser informado o mais rápido possível. Para estes casos, o patrocinador deverá ter um plano de monitoramento estabelecido para que os eventos adversos tardios possam ser capturados e passem a compor o perfil de segurança do medicamento experimental.

Além dos eventos adversos, outros acontecimentos que possam impactar na segurança dos participantes do estudo clínico também devem ser considerados no monitoramento de segurança, pois podem alterar a relação benefício-risco do medicamento experimental ou do(s) ensaio(s) clínico(s). São exemplos de acontecimentos relevantes: um achado de risco para uma população de pacientes, como a falta de eficácia do medicamento experimental usado para o tratamento de uma doença com risco de vida; um achado de segurança importante observado em um estudo não clínico recém-concluído (como por ex., carcinogenicidade); uma interrupção/término temporário de um ensaio clínico em outro país por razões de segurança; recomendações do Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança, quando relevantes para a segurança dos participantes, relacionadas, por exemplo, a um aumento na frequência ou gravidade de uma reação adversa esperada; dentre outros. Além dos exemplos citados, esta coordenação também solicita que sejam comunicadas informações ou ações de segurança tomadas por outras agências reguladoras ou outros países nos quais o desenvolvimento clínico do medicamento experimental esteja ocorrendo.

O patrocinador deve reavaliar continuamente os riscos e benefícios do ensaio clínico para os participantes, determinando se e quando medidas adicionais são necessárias, incluindo eventual suspensão do estudo. Nesse caso, o ensaio clínico em questão só deve prosseguir após uma reavaliação do balanço benefício-risco que justifique sua continuidade, e após as devidas ações regulatórias cabíveis.

Como parte do monitoramento de segurança, qualquer gravidez que ocorra em uma participante durante um ensaio clínico deve ser seguida até o seu desfecho, assim como o bebê deve ser acompanhado pelo período necessário.



6. NOTIFICAÇÃO DE SUSAR À ANVISA

Para fins de submissão regulatória, a notificação de SUSARs ocorridas em ensaios clínicos realizados em território brasileiro é compulsória e deve ser realizada pelo patrocinador.

SUSAR é uma reação adversa que reúne simultaneamente as condições de grave, inesperada e com razoável possibilidade de relação causal (ou seja, suspeita) com o medicamento experimental ou comparador ativo.

O ANEXO 2 apresenta um fluxograma, o qual detalha a classificação do evento adverso quanto à gravidade, causalidade e ao caráter esperado/não esperado, de maneira a auxiliar a classificação do evento como SUSAR.

A causalidade “relacionada” é considerada se, após uma análise dos dados relevantes, existirem provas de uma “possibilidade razoável” de uma relação causal para o caso individual.

E a expressão “possibilidade razoável” de uma relação causal pretende expressar, em geral, que existem fatos (evidências) ou argumentos que sugerem uma relação de causalidade.

Caso haja divergência entre a opinião do investigador e do patrocinador acerca da relação de causalidade, ambas as opiniões e justificativas devem ser comunicadas à Anvisa, por meio de anotações inseridas no campo ‘Comentários do Notificador’ e no campo ‘Comentários da Avaliação de causalidade’, na página da notificação da reação adversa no VigiMed.

Como ação conjunta à notificação de SUSARs à Anvisa, o patrocinador também deve informar aos investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre as SUSARs e adotar as providências necessárias para a atualização dos documentos de segurança, como brochura do investigador, bula do medicamento (no caso de medicamento registrado) e outros documentos relacionados. Enquanto a Brochura do Investigador não for atualizada, é necessário notificar ocorrências adicionais (acompanhamento) de SUSARs à Anvisa.

6.1. COMO NOTIFICAR

As notificações de SUSARs ocorridas em território nacional devem ser realizadas exclusivamente pelo sistema Vigimed, conforme orientações detalhadas descritas no Manual de Uso do VigiMed Empresas - PESQUISA CLÍNICA, e devem conter no mínimo os seguintes critérios:

- Número do protocolo do respectivo ensaio clínico e expediente do DEEC
- Identificação codificada do participante
- Produto sob investigação suspeito
- Fonte de relato identificável
- Evento ou resultado que possa ser identificado como grave e inesperado



- Discussão da existência de suspeita razoável de relação causal.

Quando a narrativa do caso estiver em inglês, deve ser fornecida a respectiva tradução para a Língua Portuguesa.

Para mais informações, consulte o Manual de Uso do VigiMed Empresas – PESQUISA CLÍNICA.

6.2. QUEBRA DE CEGAMENTO

Existindo a possibilidade de um evento ser uma SUSAR, o patrocinador deve quebrar o cegamento para notificação à Anvisa, assim como para permitir a atualização dos documentos relevantes, como as informações de segurança do medicamento na brochura do investigador.

Recomenda-se que o patrocinador quebre o cegamento da atribuição do tratamento apenas do participante em questão afetado pela SUSAR e, sempre que possível, preserve o cegamento para os responsáveis pela análise e interpretação dos resultados do estudo e pelos responsáveis pela continuidade do ensaio clínico, como gerentes, monitores e investigadores do estudo. Desta forma, esses profissionais devem continuar recebendo as SUSARs de forma cega.

O investigador só deve quebrar a ocultação da atribuição do tratamento por motivo de segurança, se a quebra do cegamento for relevante para a segurança do participante do ensaio, quando medidas imediatas necessitam ser tomadas.

As informações não cegas devem ser acessíveis apenas às pessoas envolvidas na comunicação de informações de segurança à Agência, aos comitês de monitoramento da segurança dos dados (DSMB) ou a pessoas que efetuem avaliações de segurança contínuas durante o ensaio clínico. Recomenda-se que seja constituída uma equipe dedicada para desempenhar todas as atividades de monitoramento de segurança, incluindo a notificação de SUSARs à Anvisa, a fim de evitar quebra accidental do cegamento.

A integridade do ensaio clínico pode ficar comprometida se o cegamento for sistematicamente quebrado nas seguintes situações:

- em ensaios clínicos com participantes acometidos por doenças com altas taxas de morbidade ou de mortalidade, em que os parâmetros de avaliação final da eficácia também possam ser SUSAR;
ou
- quando a mortalidade ou outra consequência grave, que pode potencialmente ser notificada como SUSAR, é o parâmetro de avaliação final da eficácia;

Nestas circunstâncias ou em circunstâncias semelhantes, o patrocinador deve destacar no protocolo os eventos adversos graves que devem ser tratados como relacionados com a doença, não estando sistematicamente sujeitos a uma quebra de cegamento e notificação. Porém, caso esses eventos se configurem como uma SUSAR, eles devem ser notificados à Anvisa.

Por exemplo, em um ensaio clínico projetado para comparar mortalidade entre o grupo teste e o grupo controle, e o desfecho primário é “morte”, este evento geralmente não seria



notificado como SUSAR. Porém, se em tal ensaio, a morte decorreu de reação anafilática ou necrose hepática temporalmente associadas com a administração do medicamento experimental, e não especificamente à doença ou falha do medicamento, neste caso o evento deve ser notificado como SUSAR. Ou seja, caso haja uma possibilidade razoável de relação causal entre o medicamento experimental e o evento, este deve ser tratado como SUSAR e deve ser notificado.

7. SUBMISSÃO DE OUTROS EAs E CONDIÇÕES/ACONTECIMENTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA DO PARTICIPANTE DO ENSAIO CLÍNICO

Os dados agregados de todos os eventos adversos, incluindo os que não forem categorizados como graves, suspeitos e inesperados, devem ser avaliados sistematicamente pelo patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança. Os resultados destas avaliações devem ser submetidos à Anvisa no Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental (DSUR) ou sempre que solicitado.

O relatório de atualização de segurança tem por objetivo descrever, revisar e avaliar anualmente informações de segurança coletadas durante o período de investigação do medicamento experimental, comercializado ou não.

- a) Para fins de submissão regulatória, estes relatórios deverão ser petições eletrônicas secundárias vinculadas ao processo do DDCM. A vinculação de petições secundárias aos processos correspondentes é fundamental para a análise e rastreabilidade destas nos sistemas eletrônicos da Anvisa.
- b) Deverá ser utilizado o assunto de petição 10825 – ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental;
- c) Todas as modificações ao DDCM relacionadas à segurança consideradas não substanciais devem ser apresentadas à ANVISA como parte do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental;
- d) Os Relatórios de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental devem ser apresentados no formato ICH *Development Safety Update Report* (DSUR), conforme guia ICH E2F;
- e) O patrocinador deve apresentar um único documento contendo dados pertinentes a todas as formas farmacêuticas e concentrações, todas as indicações e populações de participantes em estudo com o medicamento experimental. Se isso não for possível, uma justificativa deverá ser apresentada na seção introdutória do relatório DSUR. Para medicamentos administrados concomitantemente, o patrocinador pode encaminhar um único DSUR englobando o medicamento experimental e as outras terapias administradas concomitantemente; ou protocolar relatórios separados para cada produto sob investigação. Para associações em dose fixa, o patrocinador deve peticionar um único DSUR contemplando todos os produtos sob investigação.
- f) Os Relatórios de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental devem ser enviados à Anvisa anualmente, protocolizados no prazo máximo de



60 (sessenta) dias corridos, tendo como referência de anualidade a data de aprovação do ensaio clínico no Brasil ou a data determinada no desenvolvimento internacional.

Os acontecimentos relevantes de segurança que alterem a relação benefício-risco do medicamento experimental ou do(s) ensaio(s) clínico(s) exemplificadas na seção 5 desse manual devem ser comunicados à Anvisa com a maior brevidade possível, por meio de Aditamento ao respectivo processo (DDCM ou DEEC) e, em paralelo, com o envio de um e-mail para vigimed.pesquisa@anvisa.gov.br, comunicando o peticionamento dos documentos.

8. O QUE NÃO NOTIFICAR À COPEC

Não devem ser notificados à COPEC eventos adversos ocorridos em estudos fase IV e com medicamentos registrados, usados como comparador ou medicamentos de resgate utilizados previamente ou concomitantemente em ensaios clínicos. No entanto, estas ocorrências devem ser notificadas à área técnica competente da Anvisa, conforme legislação específica.

Ressalta-se que medicamentos registrados no Brasil, mas em desenvolvimento clínico para alguma alteração pós-registro como, por exemplo, nova indicação terapêutica, nova posologia, nova população, entre outros, devem seguir as regras de notificação presentes nesse manual.

9. ENSAIOS CLÍNICOS SUBMETIDOS SOB A VIGÊNCIA DA RDC 09/2015

Para estudos clínicos que já estão em andamento e foram aprovados sob a vigência da RDC 09/2015, as notificações devem ser adequadas aos requisitos dispostos na RDC nº 945/2024.

10. TERMINOLOGIA

Recomendamos fortemente que as notificações das SUSARs sejam feitas utilizando a terminologia do MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* - Dicionário Médico para Atividades Regulatórias) para a codificação das reações adversas e outros termos médicos como causa da morte, indicação, nome de testes, histórico médico e diagnóstico.

Da mesma forma, recomendamos o uso do dicionário WHODrug para a codificação de medicamentos e princípios ativos nas notificações.

11. COMITÊ INDEPENDENTE DE MONITORAMENTO DE DADOS E DE SEGURANÇA

É desejável que seja constituído um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (CMDS, do inglês DSMB), independentemente da fase clínica. Todos os ensaios clínicos exigem monitoramento de segurança, mas nem todos os ensaios exigem que este monitoramento seja feito por um comitê. Desta forma, a decisão sobre a necessidade de constituição de um CMDS deve considerar diversos fatores, tais como:

- relevância clínica e científica para o ensaio clínico;
- potenciais benefícios e riscos aceitáveis para a proteção dos participantes;
- tipo de população;
- desenho do ensaio clínico, incluindo objetivo(s) e desfecho(s);



- relevância do comitê para a integridade da pesquisa.

Os dados coletados pelo patrocinador devem ser submetidos ao CMDs, caso constituído, e os resultados desta avaliação devem ser encaminhadas à Anvisa anualmente no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental (DSUR) e sempre que solicitado. Caso tal instância não seja constituída, deve ser apresentada justificativa com informações sobre a equipe técnica independente que será responsável pelo acompanhamento de segurança no protocolo do estudo.

Para a constituição, regimento e funcionamento do comitê, recomendamos a leitura do documento Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança, do Ministério da Saúde, e de outros documentos oficiais emitidos por AREEs descritas na IN nº 338/2024 ou suas atualizações.

12. GLOSSÁRIO

I – Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE): autoridade reguladora estrangeira ou entidade internacional que possua práticas regulatórias alinhadas às da Anvisa e que poderá ser considerada pela Anvisa em prática de confiança regulatória (*Reliance*);

II - Comitê Independente de Monitoramento de Dados e de Segurança (CMDs) (em inglês, *Independent Data Monitoring Committee*, IDMC ou *Data and Safety Monitoring Board*, DSMB): comitê independente, instituído pelo patrocinador, para avaliar, em intervalos definidos ou conforme necessidade emergencial, o progresso do ensaio clínico, os dados de segurança e os desfechos críticos de eficácia, e recomendar ao patrocinador se deve continuar, modificar, interromper ou suspender um ensaio;

III - Ensaio clínico: qualquer pesquisa clínica intervencional com seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

IV - Evento Adverso (EA): qualquer ocorrência médica adversa em um participante de ensaio clínico a quem um produto sob investigação foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal com o tratamento. Um EA, portanto, é qualquer sinal desfavorável e não intencional, por exemplo, um achado laboratorial anormal, sintoma ou doença temporariamente associados ao uso de um medicamento, seja ou não considerado relacionado ao seu uso;

V - Evento Adverso Grave (EAG) - qualquer ocorrência médica adversa com produto sob investigação, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em óbito, risco de morte, incapacidade ou invalidez persistente ou significativa, anomalia congênita/defeito de nascimento e situações que exigem internação hospitalar ou prolongamento da internação;

VI - Medicamento experimental - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro ou renovação do registro;



VII - Notificação: ato de informar a ocorrência de Reação Adversa/Evento Adverso de medicamento para autoridade sanitária;

VIII - Produto sob investigação - produto utilizado como medicamento experimental, comparador ativo ou placebo ou qualquer outro produto a ser utilizado em um ensaio clínico;

IX - Protocolo de Ensaio Clínico - documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do ensaio. Provê também o contexto e a fundamentação do ensaio clínico;

X - Reação Adversa a Medicamento (RAM): resposta nociva e não intencional atribuída a um medicamento, nas doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica. No contexto de desenvolvimento clínico, muitas vezes não há doses bem estabelecidas e as reações adversas a medicamento não têm relação causal bem estabelecida com o produto e, assim, são consideradas suspeitas;

XI - Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperada (*Serious, unexpected adverse reaction* - SUSAR) - É uma reação adversa que reúne simultaneamente as condições de grave, inesperada e com razoável possibilidade de relação causal, ou seja, suspeita com o medicamento experimental e comparador ativo, conforme definições abaixo:

a) grave: ver Evento Adverso Grave;

b) inesperada: uma suspeita de reação adversa a medicamento (SRAM) cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações disponíveis para o produto sob investigação, na brochura do investigador (BI), Resumo das Informações de Segurança (RSI) ou bula. A reação pode não estar listada na BI, RSI ou bula ou não estar listada na especificidade ou seriedade que foi observada. A classificação de inesperada se dá a partir da perspectiva de observações anteriores, não com base no que pode ser antecipado das propriedades farmacológicas de um produto medicinal;

c) suspeita: possibilidade razoável de que o medicamento experimental e comparador ativo tenha causado a reação adversa.

XII - VigiMed - sistema Vigiflow, utilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o recebimento de notificações de eventos adversos e fornecido por Uppsala Monitoring Centre (UMC) - centro vinculado à OMS.



13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 945 de 29 de novembro de 2024. Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a posterior concessão de registro de medicamentos. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000945&seqAto=000&valorAno=2024&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 338, de 29 de novembro de 2024. Estabelece, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA nº 945, de 29 de novembro de 2024, a lista de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE) e detalha os critérios para a adoção do procedimento otimizado de análise por reliance e por avaliação de risco e complexidade de petições de DDCM, DEEC, modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=INM&numeroAto=00000338&seqAto=000&valorAno=2024&orgao=DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 345, de 20 de fevereiro de 2025. Altera a Instrução Normativa nº 338, de 29 de novembro de 2024. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=INM&numeroAto=00000345&seqAto=000&valorAno=2025&orgao=DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services National. Institutes of Health. National Cancer Institute. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf. Acesso em 05 de fev. 2025.

European Union (EU) - Regulamento (UE) Nº 536/2014 Do Parlamento Europeu e Do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. Disponível em: < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32014R0536>>.

FDA. Final Rule: Investigational New Drug Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products and Safety Reporting Requirements for Bioavailability and Bioequivalence Studies in Humans regulation to improve safety reporting in clinical trials. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/final-rule-investigational-new-drug-safety-reporting-requirements-human-drug-and-biological-products>>. Acesso em 23 de dez. 2024.

FDA. Guidance for Clinical Trial Sponsors Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. Disponível em: < <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishment-and-operation-clinical-trial-data-monitoring-committees>>. Acesso em 24 de dez. 2024.



ICH Harmonised Tripartite Guideline - Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting - E2A (Step 4). Disponível em: < https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf>

ICH Harmonised Tripartite Guideline - Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R3). Disponível em: < <https://ich.org/page/electronic-standards-estri>>.

ICH Harmonised Tripartite - Guideline Development Safety Update Report - E2F. Disponível em < https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf>.

ICH Harmonised Tripartite Guideline - Integrated Addendum To ICH E6(R2): Guideline For Good Clinical Practice - E6(R2). Disponível em: < https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf>.

ICH Harmonised Tripartite Guideline - General Considerations For Clinical Studies - E8(R1). Disponível em: < https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf>.

ICH Harmonised Tripartite Guideline - A Selective Approach To Safety Data Collection In Specific Late-Stage Pre-Approval Or Post-Approval Clinical Trials - E19. Disponível: < https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E19_Guideline_Step4_2022_0826_0.pdf>.

ICH Final Concept Paper E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials - E21. Disponível em: [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MC Approved.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MC_Approved.pdf)

HSA. Health Sciences Authority. CLINICAL TRIALS GUIDANCE EXPEDITED SAFETY REPORTING REQUIREMENTS FOR CLINICAL TRIALS. Government of Singapore. Disponível em: https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg-io-ctb/hsa_gn-ioctb-10_safety_reporting.pdf?sfvrsn=6687bb4f_6

MINISTÉRIO DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança. Série A. Normas e Manuais Técnicos Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_operacionais_%20dados_seguranca.pdf> Acesso em 23 de dez. 2024.

National Health and Medical Research Council (NHMRC). Australian Government. Department of Health Therapeutic Goods Administration. Safety monitoring and reporting in clinical trials involving therapeutic goods. Disponível em: <<https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/safety-monitoring-and-reporting-clinical-trials-involving-therapeutic-goods>>. Acesso em: 05/02/2025.

THE UPPSALA MONITORING CENTRE. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glossary of Terms in Pharmacovigilance. Disponível em: < <https://who-umc.org/pharmacovigilance-communications/glossary/>>. Acesso em 23 de dez. 2024.



THE UPPSALA MONITORING CENTRE. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Disponível em: < <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf> >. Acesso em 23 de dez. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Geneva, World Health Organization, 2000. Disponível em: < <https://who-umc.org/media/1703/24747.pdf> > Acesso em 23 de dez. 2024.

14. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Versão	Alterações realizadas	Explicação e Justificativa
1ª Edição	Versão inicial	
2ª Edição	Atualizações em todo o documento	Alteração de RDC 09/2015 para RDC 945/2024 e inclusão da IN 338/2024 e Lei 14.874/2024
2ª Edição	Atualização da seção Siglário	Inclusão de novas siglas
	Atualização da seção Introdução	Inclusão de informações sobre o escopo da pesquisa clínica e sobre a importância para o desenvolvimento de novos medicamentos e produtos biológicos. Inclusão de informações acerca da nova resolução da pesquisa clínica, RDC nº 945/2024
2ª Edição	Atualização da seção Objetivo	Realocação da seção - Objetivo e alteração de notificação de Eventos adversos graves (causalidade possível, provável ou definida) para Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperada (<i>suspected unexpected serious adverse reactions</i> – SUSARs)
2ª Edição	Atualização da seção Base Legal	Realocação da seção Base Legal e atualização com a Lei 14.874/2024 e a RDC nº 945/2024



2ª Edição	Atualização da seção Monitoramento de Segurança	Atualização com informações que viabilizem e orientem às empresas sobre meios de tornar o monitoramento do perfil de segurança do medicamento eficiente e adequado. Inclusão de orientações sobre o que e como comunicar à Anvisa acontecimentos relevantes de segurança
2ª Edição	Atualização da seção Notificação de EA	A seção Notificação de Evento Adverso foi alterada para Notificação de SUSAR à Anvisa, refletindo a nova abordagem proposta pela RDC nº 945/2024 e reestruturada para abarcar as subseções Como Notificar e Quebra de Cegamento. Foi também atualizado o sistema de recebimento das notificações de SUSARs, o que atualmente é o VigiMed. Foi incluída a exigência da respectiva tradução da narrativa do caso para a Língua Portuguesa, quando essa estiver em Inglês
2ª Edição	Seção Rastreabilidade	A seção Rastreabilidade foi excluída
2ª Edição	Atualização da seção Submissão de outros EAs	A seção Submissão de outros EAs (Relatório de atualização de segurança) foi alterada para Submissão de outros EAs e Condições/Acontecimentos relacionados à segurança do Participante do Ensaio Clínico. Inclusão da informação sobre como comunicar os acontecimentos relevantes de segurança



2ª Edição	Seção - Quando Não Notificar o Evento Adverso À Anvisa	A seção Quando Não Notificar o Evento Adverso À Anvisa foi alterada para O que não Notificar à COPEC. Conteúdo foi adequado
2ª Edição	Inclusão da Seção 9	Inclusão da seção Ensaios Clínicos Submetidos sob vigência da RDC nº 09/2015
2ª Edição	Atualização da Seção Terminologia	Atualização da seção Terminologia com a recomendação da utilização do dicionário MedDRA para a codificação das reações adversas e outros termos médicos como causa da morte, indicação, nome de testes, histórico médico e diagnóstico; e do WHODrug para a codificação de medicamentos e princípios ativos nas notificações
2ª Edição	Exclusão da Seção Gradação De Intensidade Qualificador Para Condições De Saúde (OMS)	A seção Gradação De Intensidade Qualificador Para Condições De Saúde (OMS) foi excluída e o conteúdo dessa seção foi incorporado ao Anexo 1
2ª Edição	Atualização da Seção Comitê Independente de Monitoramento de Dados e de Segurança	A Seção Comitê Independente de Monitoramento de Dados e de Segurança foi alterada retirando a obrigatoriedade da exigência de um Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança para os estudos fase III e tornando-o facultativo, mediante avaliação de fatores que justifiquem a constituição ou não de um CMDS, independente da fase clínica. Além disso, foi incluída a solicitação de envio dos resultados da avaliação do CMDS à Anvisa



		anualmente no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental (DSUR) e sempre que solicitado
2ª Edição	Atualização das seções Glossário e Referências Bibliográficas	Atualização do glossário e Referências Bibliográficas
2ª Edição	Exclusão do Fluxograma	Exclusão do Fluxograma de Notificação de Eventos Adversos em Ensaios Clínicos
2ª Edição	Exclusão de anexo	Exclusão do anexo Sistema WHO-UMC para avaliação padronizada de causalidade
2ª Edição	Inclusão de novo anexo	Inclusão do Anexo 1 – Classificação dos Eventos Adversos para orientação sobre a classificação dos eventos adversos
2ª Edição	Inclusão de novo anexo	Inclusão do Anexo 2 - Fluxograma para Caracterização de Eventos Adversos para Notificação à Anvisa



ANEXOS

ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

Um Evento Adverso (EA) é qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporalmente associados ao uso de um tratamento ou procedimento médico, que pode ou não ser considerado relacionado ao tratamento ou procedimento médico. Um EA é um termo que representa de forma única um evento específico utilizado para documentação médica e análises científicas.

Após o conhecimento da ocorrência de um evento adverso, o investigador deve classificá-lo quanto aos seguintes parâmetros:

1. Quanto à intensidade

A intensidade refere-se ao impacto clínico do evento na vida do participante. Durante a narrativa do caso, os EAs são listados, acompanhados pela descrição de intensidade.

O termo "*severe*" será traduzido para o português como "*severo*" e usado para descrever a intensidade (*severity/severidade*) de um evento específico (como em infarto do miocárdio leve, moderado ou severo) - o evento em si, no entanto, pode ter significância médica relativamente menor (como dor de cabeça severa). Isso não é o mesmo que "*serious*", traduzido para o português como "*grave*" que é baseado no desfecho do paciente/evento ou critérios de ação geralmente associados a eventos que representam uma ameaça à vida ou às funções do paciente. A gravidade (*seriousness*) serve como um guia para definir obrigações regulatórias de reporte/notificação.

Dentre os critérios que podem ser usados para a classificação de intensidade, mas não se limitando a este exemplo, está o CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), principalmente utilizado em estudos clínicos desenhados para avaliação de antineoplásicos, que subdivide em uma escala de classificação que varia entre 1 a 5:

Grau 1: Leve; assintomático ou sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada.

Grau 2: Moderado; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; limita atividades instrumentais de vida diária apropriadas para a idade [ADL instrumentais - Activities of Daily Living (ADL)].

Grau 3: Sério/severo ou medicamento significativo, mas não imediatamente fatal; hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicado; incapacitante; limita atividades de autocuidado (ADL de autocuidado).

Grau 4: Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada.

Grau 5: Morte relacionada ao EA.

2. Quanto à gravidade



Para fins regulatórios, considera-se a tradução do termo em inglês “*serious*” como “grave”, o qual expressa reação adversa grave e evento adverso grave.

Um Evento Adverso Grave é considerado qualquer ocorrência médica adversa com produto sob investigação, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) risco de morte;
- c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) evento clinicamente significativo.

O termo “risco de morte” na definição de evento adverso grave refere-se a um evento no qual o paciente esteve em risco de morte no momento em que ocorreu. Não se aplica a eventos que, hipoteticamente, poderiam ter causado a morte caso tivessem sido mais graves.

O julgamento médico e científico deve ser levado em conta para decidir se o relato imediato é apropriado para eventos médicos importantes ou clinicamente significativos, como por exemplo, eventos que podem não ser imediatamente fatais ou resultar em morte ou hospitalização, mas podem colocar o paciente em risco ou podem exigir intervenção para evitar um evento adverso grave. Assim, estes eventos devem ser geralmente considerados graves.

3. Quanto à causalidade

Para avaliação da relação causal, podem ser utilizados documentos internacionalmente reconhecidos por AREEs equivalentes, conforme IN nº 338/2024 ou suas atualizações. Contudo, o método ou classificação utilizado deve estar descrito no protocolo do ensaio clínico.

Ressalta-se que a existência de um racional para a avaliação da causalidade é importante para padronizar parâmetros que permitam imparcialidade, reprodutibilidade, bem como parametrização das avaliações entre todos os investigadores do ensaio clínico. Investigadores e Patrocinadores devem trabalhar em conjunto para definição da causalidade do evento adverso.

Ao avaliar a causalidade, pode-se considerar diversos fatores para decidir se existe uma “possibilidade razoável” de um EA ter sido causado pelo medicamento experimental, tais como:



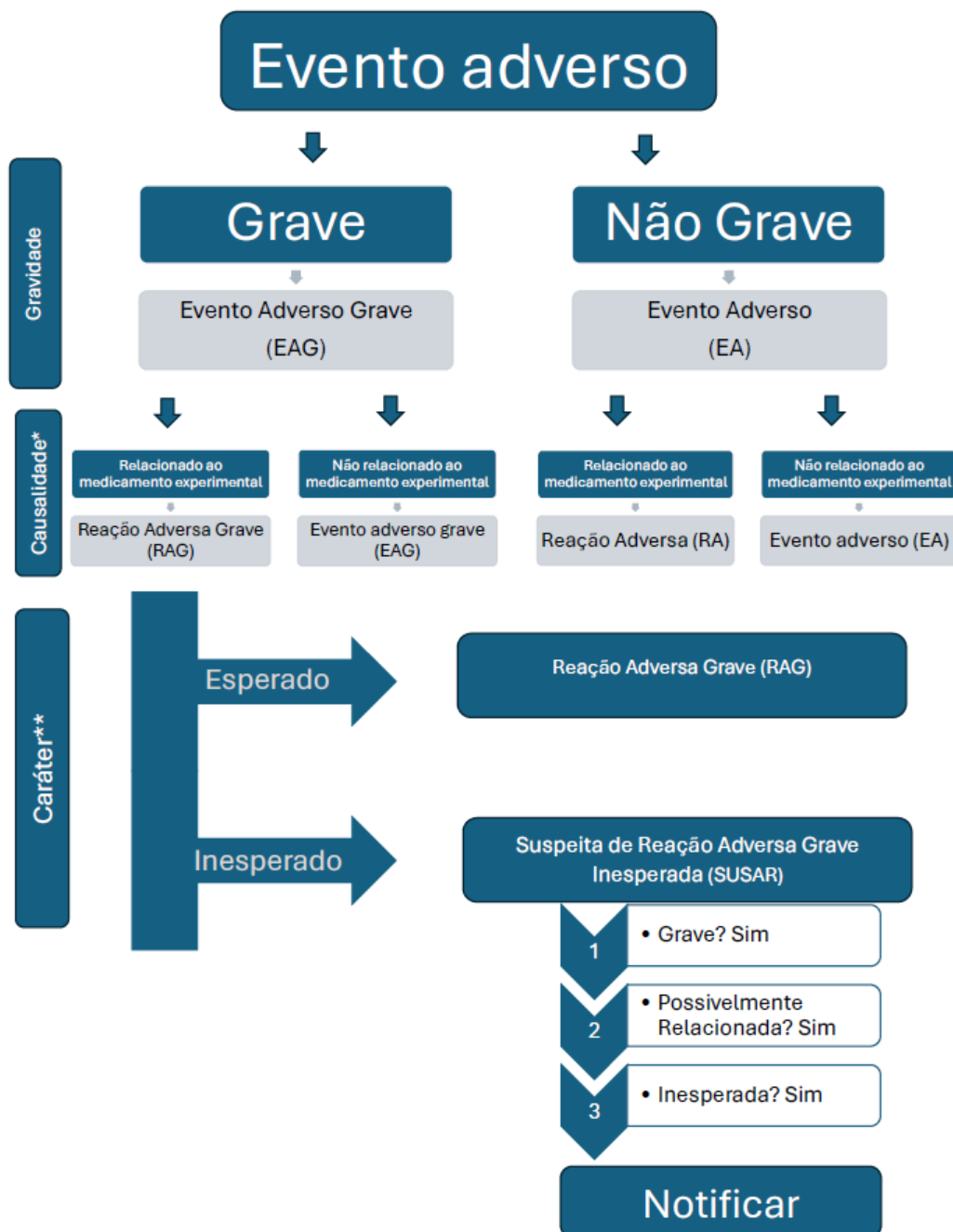
- Período de Exposição ao medicamento suspeito/temporalidade: avaliar se o participante recebeu o medicamento suspeito e se há relação temporal razoável com a administração do medicamento suspeito;
- Consistência com perfil de medicamento conhecido/mecanismo de ação: entender se o EA foi consistente com o conhecimento prévio do medicamento suspeito (farmacologia, toxicologia e outros estudos não clínicos) ou medicamentos da mesma classe farmacológica.
- Dados disponíveis acerca da suspensão e reexposição do medicamento (rechallenge/dechallenge): avaliar se o EA foi resolvido ou se houve melhora do participante com a suspensão do medicamento ou resolução do EA .
- Causas alternativas: verificar se o EA não pode ser razoavelmente explicado por outra etiologia, doença subjacente/co-morbidades, outros medicamentos ou fatores ambientais.
- Testes laboratoriais: caso tenha sido feita uma investigação laboratorial específica, avaliar se há confirmação da relação causal.

4. Quanto ao caráter ‘esperado’ ou ‘inesperado’

Entende-se que uma reação adversa é inesperada quando a natureza ou severidade desta não é consistente com a Informação de Segurança de Referência (RSI), contida na Brochura do Investigador ou documento equivalente que contém as informações do medicamento.

Desta forma, uma reação adversa esperada pode ser entendida como conhecida e associada com o tratamento/medicamento a que o participante foi exposto e que faz parte da Brochura do Investigador ou de outro documento equivalente, como por exemplo a bula, no caso de medicamentos já registrados.

ANEXO 2 - FLUXOGRAMA PARA CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PARA NOTIFICAÇÃO À ANVISA



Fonte: Adaptado do NHMRC - Safety monitoring and reporting in clinical trials involving therapeutic goods.

*Relacionado como possibilidade razoável de relação causal ou definida, caso já tenha sido comprovada a relação de causalidade

**Avaliado usando as informações de segurança de referência do estudo [Brochura do Investigador atual ou Informações do Produto (bula)]