

PESQUISA CLÍNICA



RELATÓRIO ANUAL

2023

COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA (COPEC)
SEGUNDA DIRETORIA

7ª EDIÇÃO

Diretor-Presidente

Antônio Barra Torres

Diretora Supervisora

Meiruze Sousa Freitas

Diretores

Daniel Meirelles Fernandes Pereira

Danitza Passamai Rojas Buvinich

Rômison Rodrigues Mota

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos – COPEC

Coordenador

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Coordenadora Substituta

Adriane Alves de Oliveira

Equipe de Servidores

Adriane Oliveira de Souza

Kellen do Rocio Malaman

André Luis Carvalho Santos Souza

Leonardo Fábio Costa Filho

André Luis de Almeida dos Reis

Mariella Zaroni

Bruno de Paula Coutinho

Miriam Motizuki Onishi

Carlos Augusto Martins Netto

Sônia Costa e Silva

Carolina Pingret Cintra

Christiane Santiago Maia

Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Estagiárias

Edmilson Batista dos Santos

Beatriz Rodrigues Chaves

Fanny Nascimento Moura Viana

Paula Dias Santos

Fernando Casseb Flosi

Vanessa Barbosa de Lima Almeida

Kellen Christina de Freitas Gissoni

Sumário

1. INTRODUÇÃO	3
2. DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO - DDCM	5
2.1 DDCMs - Medicamentos Experimentais: Categorias.....	8
3. DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO (DEEC)	9
3.1 Ensaios Clínicos (DEECs): Patrocinadores Nacionais e Estrangeiros e ORPCs	11
3.2 Ensaios Clínicos (DEECs): Status Regulatórios.....	12
3.3 Ensaios Clínicos (DEECs): Análise prioritizada	14
3.3 Ensaios Clínicos (DEECs): Tempos Regulatórios	15
3.5 Ensaios Clínicos (DEECs): Fases de Desenvolvimento	17
3.6 Ensaios Clínicos (DEECs): Áreas Terapêuticas	18
4. TEMPO ENTRE A AUTORIZAÇÃO PELA ANVISA E INÍCIO DOS ENSAIOS CLÍNICOS.....	20
5. JUSTIFICATIVAS PARA CANCELAMENTOS E DESISTÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS	21
6. MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM	23
6.1 Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo	23
7. EMENDAS A PROTOCOLOS CLÍNICOS.....	25
8. ENSAIOS CLÍNICOS EM DOENÇAS RARAS.....	27
9. CENTROS E INVESTIGADORES EM ENSAIOS CLÍNICOS.....	29
10. ACESSO ASSISTENCIAL A MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS	31
11. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)	36
12. OUTRAS ATIVIDADES	40
12.1 Atendimento ao Público.....	41
12.2 Elaboração e revisão de instrumentos regulatórios	42
REFERÊNCIAS.....	44

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. Ensaio clínico e estudo clínico são outros termos utilizados para denominar um processo de investigação científica envolvendo seres humanos. 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.

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) ou pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), conforme Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. A análise e aprovação dos ensaios clínicos pela

Anvisa e pela CONEP podem ocorrer paralelamente.

As pesquisas acadêmicas sem fins de subsidiar o registro de medicamentos, denominadas como pesquisas científicas ou tecnológicas, não estão sujeitas à avaliação e anuência regulatória da Anvisa, mas para a importação dos medicamentos ou insumos a serem utilizados, deverá haver a autorização da Anvisa, previamente ao seu desembarque no território nacional, conforme RDC nº 172, de 08 de setembro de 2017.

O regulamento de pesquisa clínica com medicamentos e produtos biológicos é a 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 Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).

O ICH é constituído pelas principais autoridades reguladoras e por representantes das indústrias farmacêuticas internacionais, como Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos, a European Medicines Agency (EMA), Europa, a Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japão e os membros permanentes Health Canada, Canadá e Swissmedic, Suíça. Incluindo ainda os membros reguladores, como a Anvisa, Brasil, HSA, Singapura, MFDS, Coreia do Sul e NMPA, China. O objetivo do conselho é discutir e harmonizar os aspectos científicos e técnicos do desenvolvimento e do registro de medicamentos. A Anvisa é membro do ICH desde 2016.

É competência da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

(COPEC), vinculada à Segunda Diretoria (DIRE2) da Anvisa, avaliar as petições de anuência de Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCMs), de Dossiês Específicos de Ensaio Clínicos (DEECs) e petições relacionadas, além de realizar inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC) e avaliar solicitações dos programas assistenciais de Acesso Expandido (AE), Uso Compassivo (UC) e do programa de Fornecimento de Medicamentos Pós-estudo (FMPE).

Esta é a 7ª edição do relatório anual de atividades realizadas pela COPEC. O objetivo deste relatório é dar publicidade de forma ampla e detalhada a todas as atividades realizadas ao longo do ano pela área técnica. O primeiro relatório foi publicado em 2017, e desde então a área atualiza anualmente as informações e dados sobre a anuência de ensaios clínicos para fins de registro, e atividades relacionadas.

2. DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO - DDCM

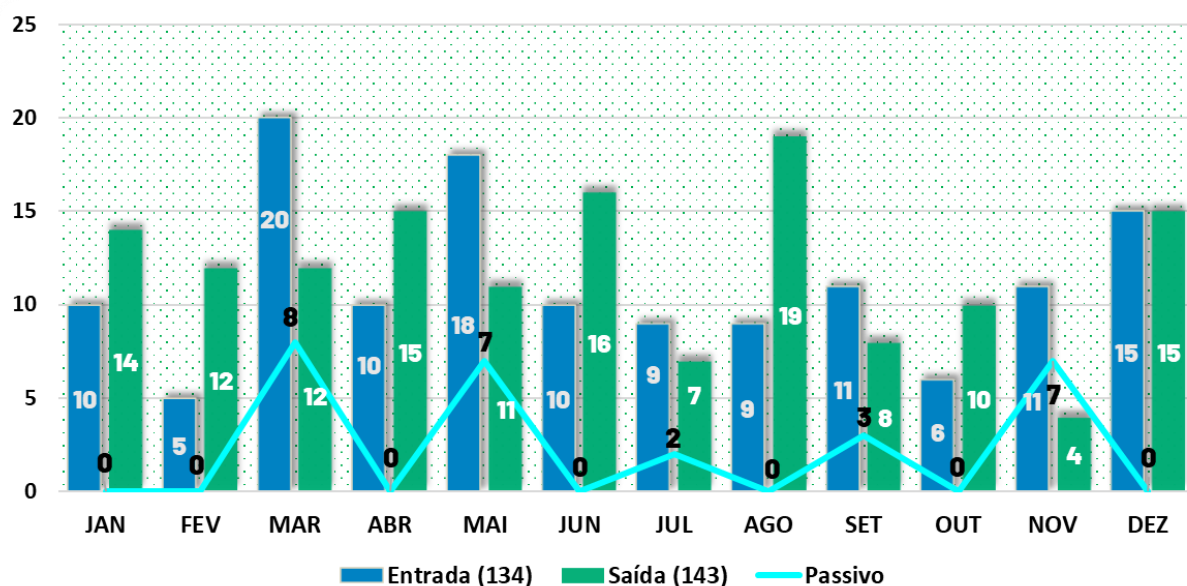


Figura 1 – Entrada e Saída Mensal de DDCMs em 2023.

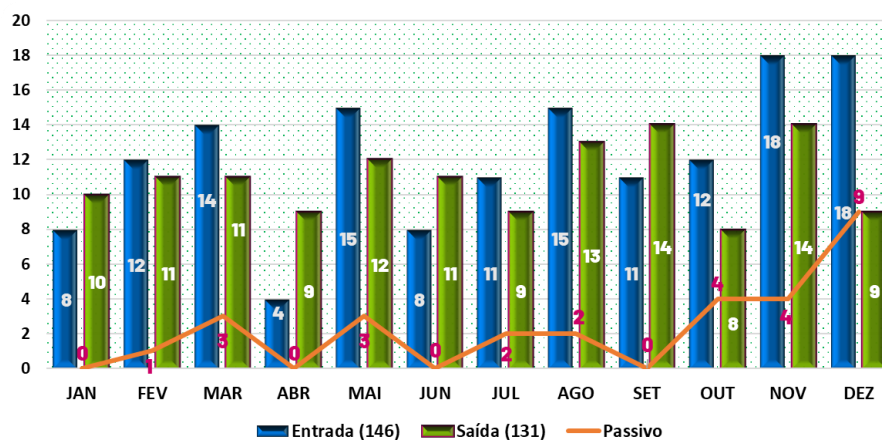


Figura 1a

Entrada e Saída Mensal de DDCMs em 2022.

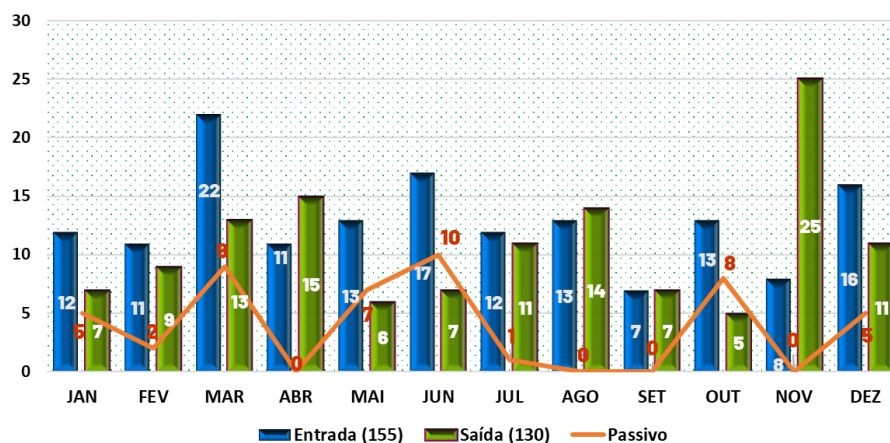


Figura 1b

Entrada e Saída Mensal de DDCMs em 2021.

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, o Resumo dos Aspectos de Segurança do Medicamento Experimental e o Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC).

A partir da vigência da *RDC nº 09/2015*, estabeleceu-se que cada medicamento experimental deverá ter um DDCM ao qual deverão ser vinculados todos os protocolos de ensaios clínicos (Dossiês Específicos de Ensaio Clínico – DEECs) a serem conduzidos com o medicamento experimental.

Assim, o número de DDCMs submetidos para avaliação da agên-

cia corresponde à quantidade de novas moléculas em desenvolvimento clínico, ou, em menor quantidade, de moléculas já registradas no Brasil ou no exterior ou em ambos, investigadas para outras indicações terapêuticas, por exemplo.

A *RDC nº 09/2015* estabelece que cada medicamento experimental deverá ter um DDCM ao qual deverão ser vinculados todos os protocolos de ensaios clínicos (DEEC). Portanto, cada DDCM refere-se a um novo medicamento.

Para fins deste relatório, considerou-se como petição concluída quando houve qualquer decisão regulatória conclusiva, como deferimento ou indeferimento, liberação por decurso de prazo, desistência ou cancelamento.

As **Figuras 1, 1a e 1b** referem-se ao número de DDCMs recebidos e concluídos pela Anvisa, nos anos de 2021, 2022 e 2023.

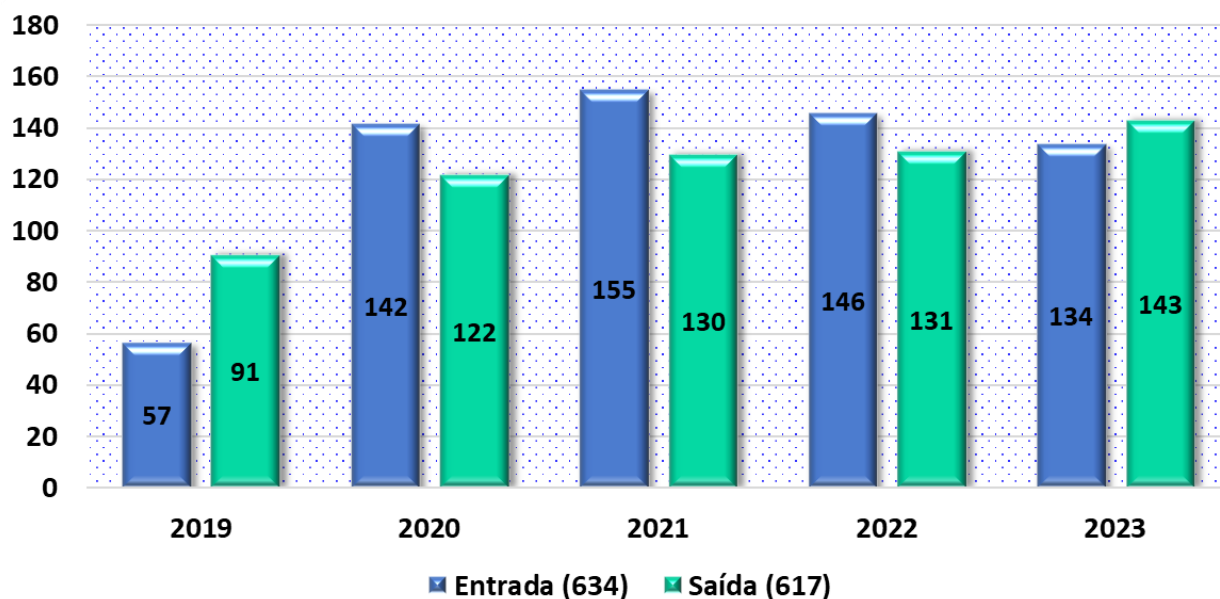


Figura 2 – Entrada e Saída de DDCMs entre 2019 e 2023 (Histórico)

Ao longo dos últimos anos (2019 a 2023), a mudança mais expressiva observada em relação à entrada de novos DDCMs ocorreu entre os anos de 2019 para 2020 e 2021, em que houve um aumento de 2,5 vezes (de 57 para 142 DDCMs) de 2019 para 2020 e de 2,7 vezes (57 para 155 DDCMs) de 2019 para 2021.

Embora os aumentos observados possam ser atribuídos aos novos medicamentos e vacinas para Covid-19, a entrada de novos DDCMs se manteve em patamar semelhante, nos anos seguintes. Em 2022 e 2023 foram submetidos 146 e 134 DDCMs, respectivamente.

Em 2020 e 2021, das 252 petições de DDCMs concluídas, 41 (16%) foram referentes a desenvolvimento clínico de medicamentos e vacinas para Covid-19. Como já mencionado, cada DDCM corresponde a um medicamento, mas vários ensaios clínicos podem ser realizados com um mesmo medicamento. Por isso, a despeito de terem sido submetidos 41 DDCMs em 2020 e 2021, nesse mesmo período foram avaliados 134 ensaios clínicos para Covid-19.

Por fim, em termos comparativos, o número de DDCMs submetidos, em média, prevalece maior que o número de DDCMs avaliados no período de 5 anos (**Figura 2**).

2.1 DDCMs - Medicamentos Experimentais: Categorias

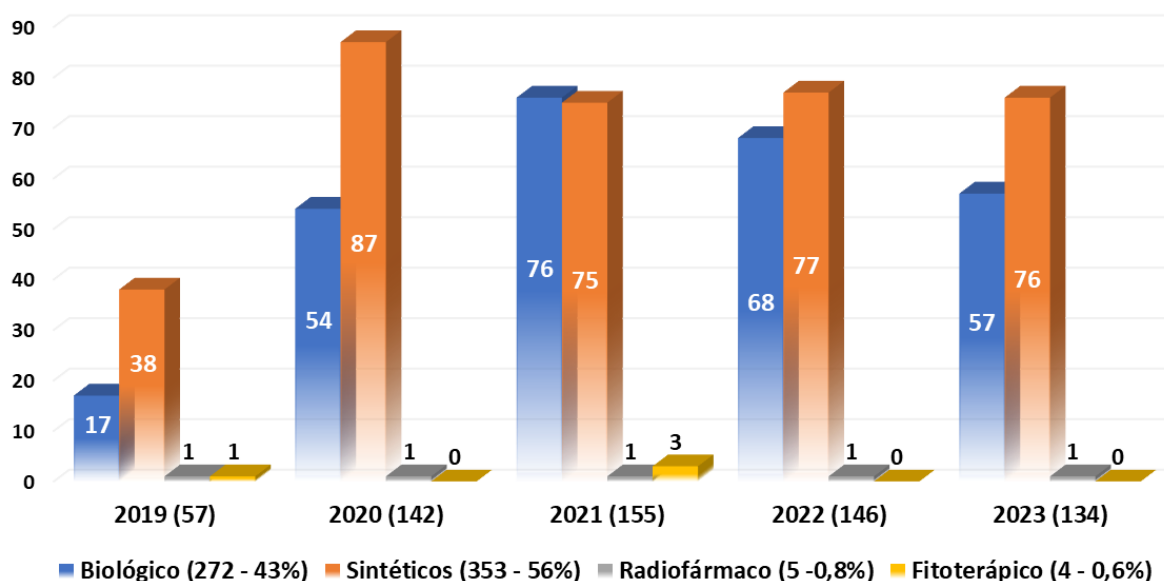


Figura 3 – Categorias dos Medicamentos Experimentais (DDCMs submetidos entre 2019 e 2023).

A categoria do medicamento experimental é uma das características que determinam o nível de complexidade e o tempo necessário para análise do respectivo DDCM. São quatro as principais categorias de medicamentos experimentais ou produtos sob investigação, a saber: Biológicos, incluindo vacinas, Sintéticos ou Semissintéticos, Fitoterápicos e Radiofármacos. Ao longo dos últimos 5 anos, os medicamentos sintéticos representaram o maior número de DDCMs submetidos, alcançando 56% (353) dos 634 DDCMs submetidos no período. Em segundo

lugar, os produtos biológicos corresponderam a 43% (272) dos DDCMs submetidos nos últimos 5 anos.

Não é incomum que medicamentos já registrados no Brasil e/ou em outros países sejam estudados para outras indicações terapêuticas, novas formas farmacêuticas ou novas populações, renovação do registro do medicamento, entre outros. Em 2023, dos 134 DDCMs submetidos, 23 (17%) foram relacionados a medicamentos registrados no Brasil e/ou no exterior.

3. DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO (DEEC)

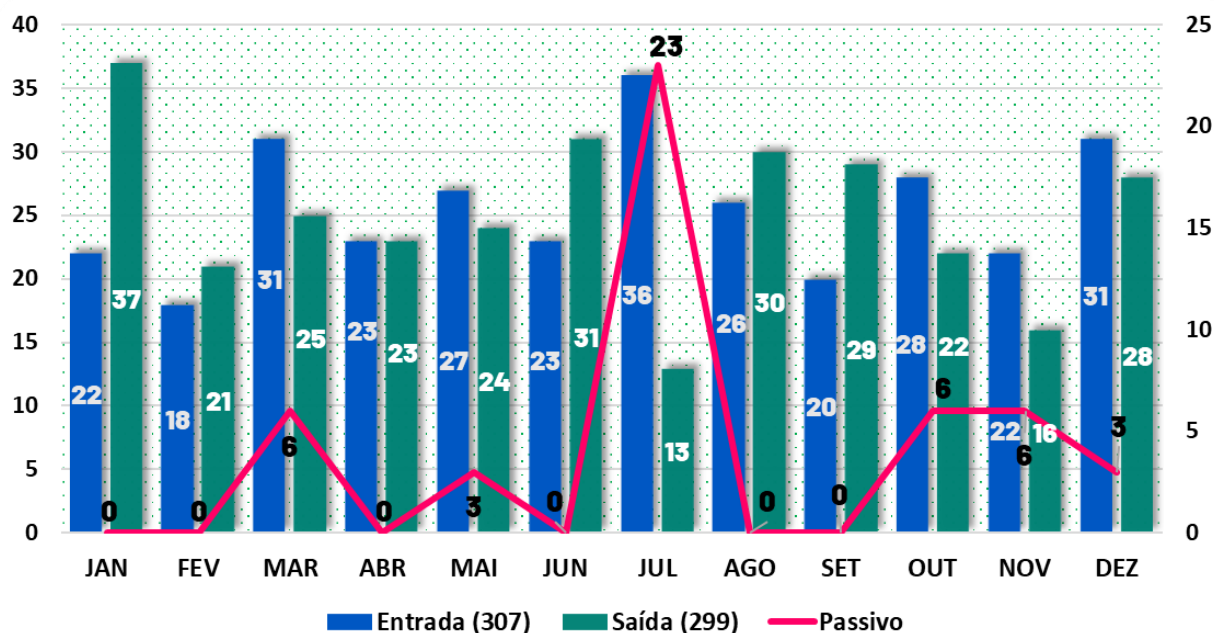


Figura 4 – Entrada e Saída Mensal de DEECs em 2023.

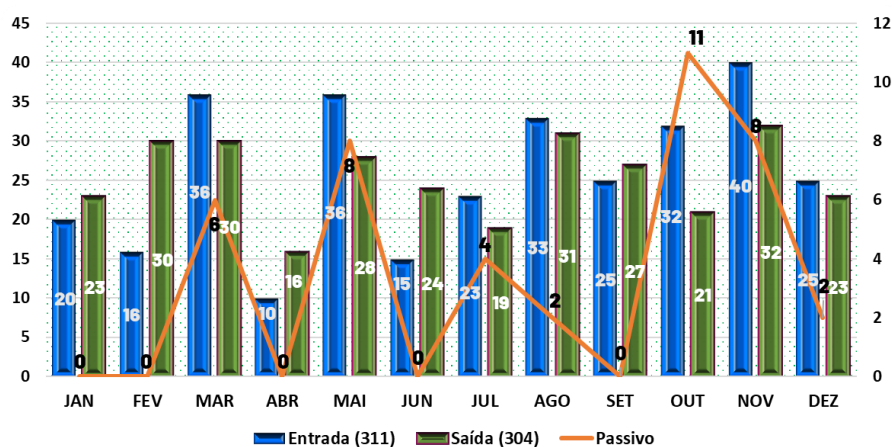


Figura 4a
Entrada e Saída Mensal de DEECs em 2022.

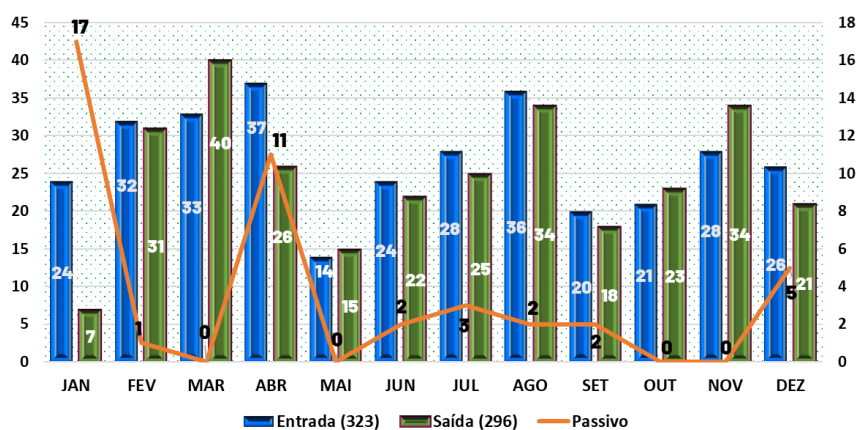


Figura 4b
Entrada e Saída Mensal de DEECs em 2021.

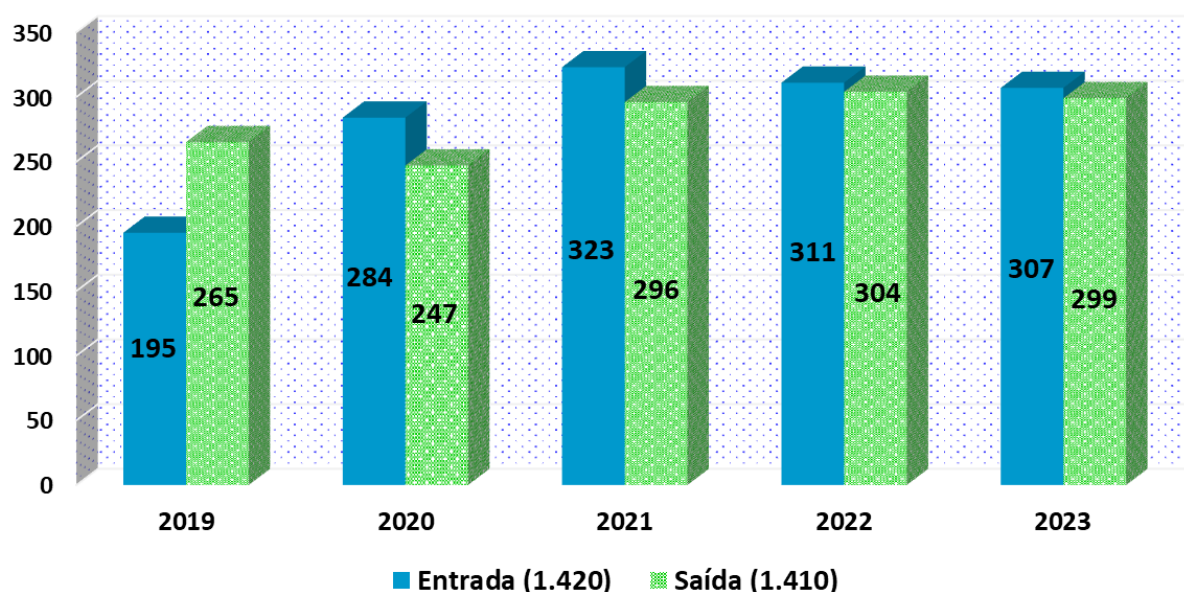


Figura 5 – Entrada e Saída de DEECs entre 2019 e 2023 (histórico).

Ao longo dos últimos anos (2019 a 2023), assim como observado em relação aos DDCMs, houve um aumento expressivo no número de novos DEECs submetidos; houve um aumento de 1,5 vez (de 195 para 284) no número de DEECs submetidos de 2019 para 2020 e de quase 2 vezes (195 para 323 DDCMs), de 2019 para 2021.

Assim, como mencionado em relação aos DDCMs, ainda que o aumento de DEECs tenha ocorrido em consequência da pandemia de Covid-19, nos anos seguintes de 2022 e 2023, o número de novos DEECs submetidos se manteve em alta. Das 543 petições de DEECs

concluídas em 2020 e 2021, 134 (25%) foram referentes a ensaios clínicos para Covid-19.

Em termos comparativos, o número de DEECs submetidos, prevalece maior que o número de DEECs avaliados (1.420 vs 1.410), no período de 5 anos (**Figura 5**). Importante ressaltar que durante o período de pandemia de Covid-19, a equipe técnica direcionou todos os esforços para a análise célere de ensaios clínicos para Covid-19. Esses ensaios clínicos foram priorizados, ao tempo que os demais ensaios clínicos permaneceram no aguardo do início da análise técnica por mais tempo que o previsto.

3.1 Ensaios Clínicos (DEECs): Patrocinadores Nacionais e Estrangeiros e ORPCs

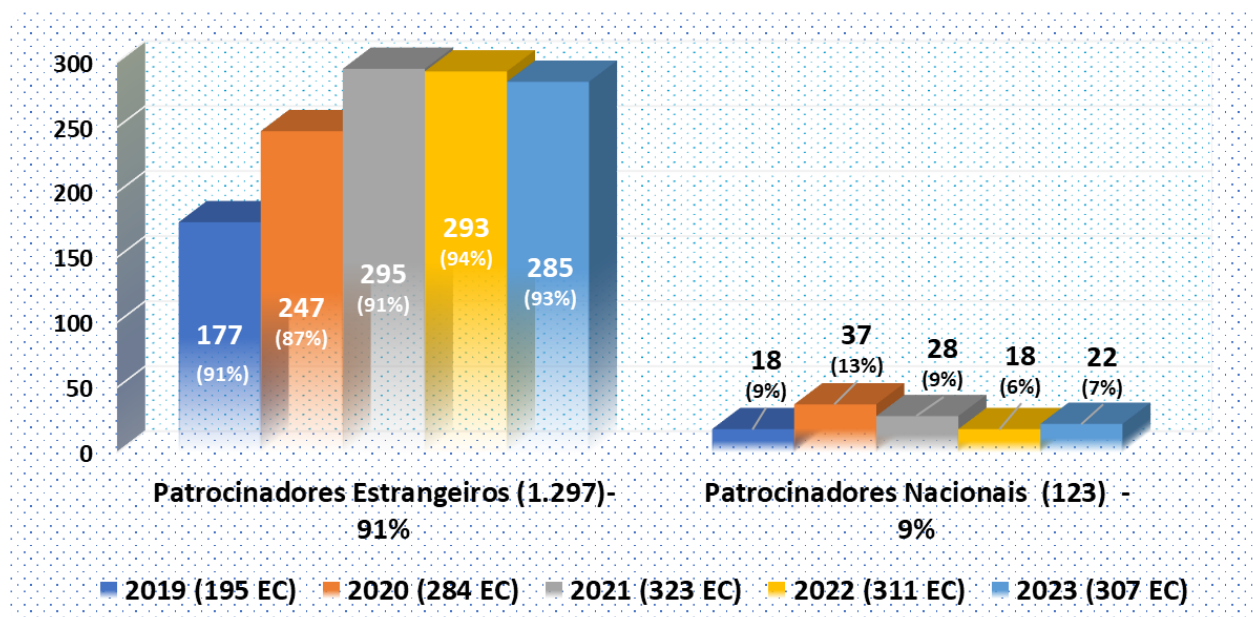


Figura 6 – DEECs submetidos entre 2019 e 2023 (histórico) – cooperação estrangeira e patrocinador de capital nacional.

A submissão de DDCMs, DEECs e de petições secundárias é de responsabilidade do patrocinador ou ORPC designada. O patrocinador é 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.

Em 2023 os patrocinadores foram responsáveis pela submissão de 63% (194) das 307 petições de DEECs submetidas no ano, enquanto 37% (114) foram submetidas por ORPCs.

Das 1.420 petições de DEECs submetidas ao longo dos últimos 5 anos, 1.297 (91%) foram patrocinadas com cooperação estrangeira e 123 (9%) foram patrocinadas por empresas de capital nacional (**Figura 6**).

3.2 Ensaios Clínicos (DEECs): Status Regulatórios

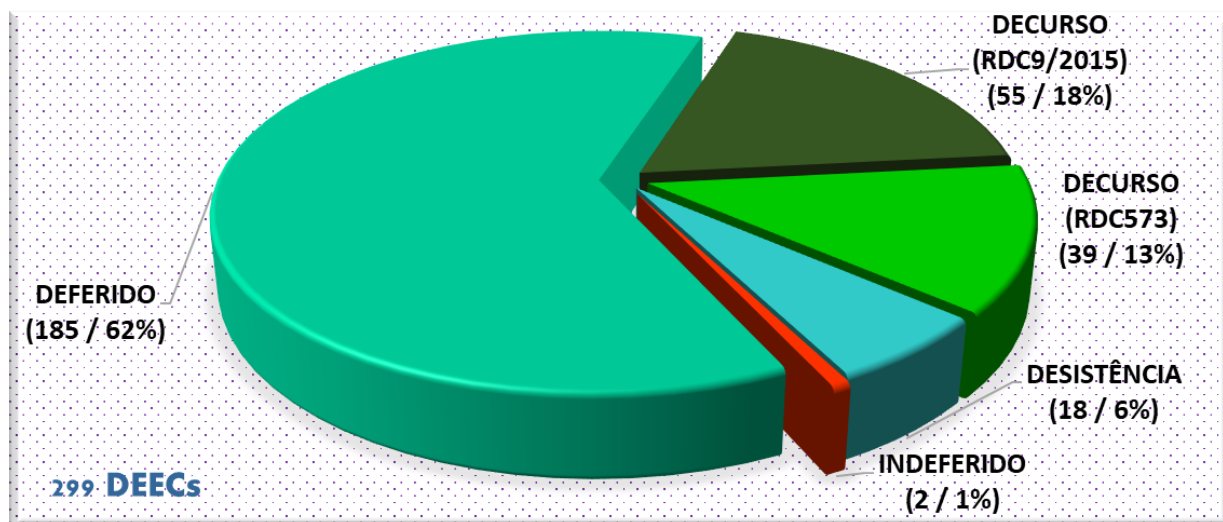


Figura 7 – DEECs concluídos em 2023 – Status regulatório.

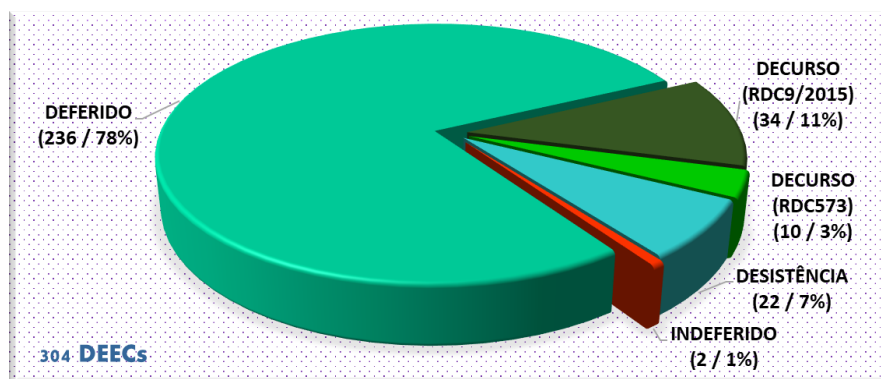


Figura 7a

DEECs concluídos em 2022 – Status regulatório.

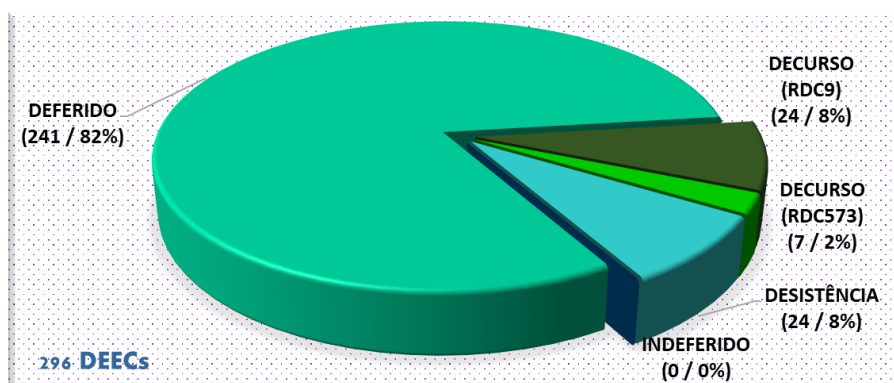


Figura 7b

DEECs concluídos em 2021 – Status regulatório.

Conforme preconizado pela *RDC n° 204, de 06 de julho de 2005*, após análise técnica de uma petição de DDCM, DEEC ou petição secundária, a conclusão poderá ser de Deferimento ou de Indeferimento. A qualquer momento o patrocinador ou ORPC poderá desistir das petições, no caso de ainda não terem sido concluídas, ou cancelar, nos casos em que as petições foram deferidas e publicadas no Diário Oficial da União (DOU).

A *RDC n° 9/2015* estabelece que a Anvisa deve se manifestar em até 90 dias em relação às petições primárias e secundárias de ensaios clínicos. Não havendo manifestação dentro desse prazo, o ensaio clínico poderá ser iniciado, desde que autorizado pela instância ética. Neste caso, as petições são liberadas por decurso de prazo, sem a análise técnica, e publicadas no DOU.

Para alguns tipos de ensaios clínicos o prazo para manifestação da Anvisa é de 120 dias, mas não é um prazo tácito, ou seja, esses ensaios

clínicos não poderão ser liberados por decurso de prazo, exceto se já tiverem sido aprovados por autoridades regulatórias estrangeiras membros fundadores ou permanentes do ICH, de acordo com os critérios descritos na *RDC n° 573, de 29 de outubro de 2021*, com base em confiança regulatória (*Reliance*).

Portanto, as petições de ensaios clínicos poderão ser deferidas ou indeferidas, após análise técnica, ou poderão ser liberadas por decurso de prazo, com base na *RDC n° 9/2015* ou *RDC n° 573/2021*.

Nesse contexto, observa-se que o número de petições liberadas por decurso de prazo vem aumentando expressivamente ao longo dos últimos anos: 31 (10%) em 2021, 44 (14%) em 2022 e 94 (31%) em 2023 (**Figuras 7, 7a e 7b**, respectivamente). Esse aumento se deve primordialmente ao aumento gradativo do número de ensaios clínicos ao longo desses últimos anos e de outras demandas, sem a recomposição proporcional do número de servidores na área técnica.

3.3 Ensaios Clínicos (DEECs): Análise priorizada

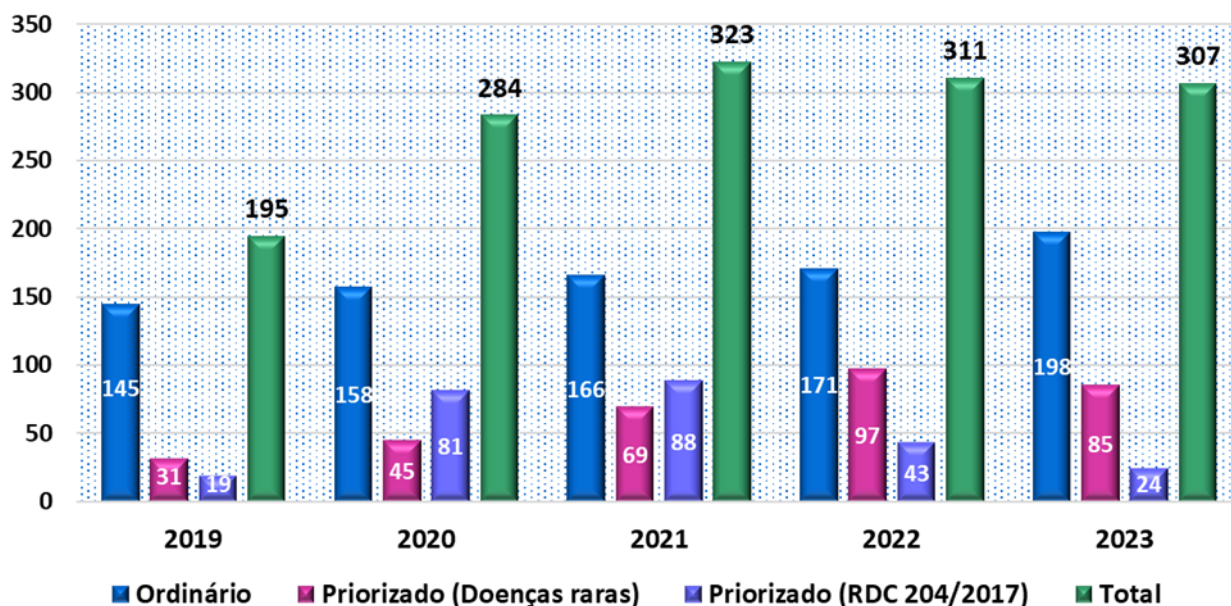


Figura 8 – DEECs submetidos – Priorização de análise (2019 a 2023).

A RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017 estabelece os critérios para o enquadramento das petições para análise simplificada, dentre os quais destacam-se: ensaios clínicos envolvendo doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências médicas em saúde pública ou condições sérias debilitantes, população pediátrica e ensaios clínicos de Fase 1 conduzido exclusivamente no Brasil. Outra situação em que se aplica a priorização de análise técnica pela Anvisa é quando se trata de petições de anuência de ensaios clínicos para doenças raras (até 65 casos por 100 mil habitantes) ou ultrarraras (um

caso para cada 50.000 habitantes, conforme Resolução CNS nº 563, de 12 de novembro de 2017. A RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, estabelece os critérios para priorização da análise das petições de ensaios clínicos para doenças raras, cujo prazo para conclusão da análise é de 30 dias.

Ao longo dos últimos anos observa-se que o número de petições priorizadas vem crescendo gradativamente: 50 (26%) petições em 2019, 126 (44%) em 2020, 157 (49%) em 2021, 140 (45%) em 2022 e 109 (36%) em 2023, respectivamente (**Figura 8**).

3.3 Ensaios Clínicos (DEECs): Tempos Regulatórios

Ensaios Clínicos (299)	Tempos Regulatórios (Mediana – Dias/Meses)			
	Fila	Análise	Empresa	TOTAL
PRIORIZADOS				
Doenças Raras RDC nº 205/2017 [23 petições – 7,8%]	61d (2,0M)	36d (1,2M)	23d (0,8M)	103d (3,4M)
Doenças Raras RDC nº 205/2017 Análise Simplificada “Reliance” [58 petições – 19%]	44d (1,5M)	7d (0,3M)	0d (0,0M)	60d (2,0M)
RDC nº 204/2017 (11 petições – 3,7%)	55d (1,8M)	62d (2,0M)	25d (0,8M)	126d (4,2M)
RDC nº 204/2017 Análise Simplificada “Reliance” [11 petições – 3,7%]	60d (2,0M)	6d (0,2M)	2d (0,1M)	67d (2,2M)
NÃO PRIORIZADOS				
Análise ordinária [14 petições - 4,7%]	186d (6,2M)	233d (7,8M)	77d (2,6M)	468d (15,6M)
Análise Simplificada “Reliance” (60 ensaios clínicos – 20%)	127d (4,2M)	7d (0,2M)	0d (0,0M)	138d (4,6M)
LIBERADOS POR DECURSO DE PRAZO				
RDC nº 9/2015 [55 ensaios clínicos – 18%]	97d (3,0M)	2d (0,1M)	0d (0,0M)	99d (3,3M)
RDC nº 573/2021 – “Reliance” [39 ensaios clínicos – 13%]	129d (4,3M)	2d (0,1M)	0d (0,0M)	134d (4,5M)
NOTIFICAÇÕES				
Fase IV/Observacional [11 ensaios clínicos – 3,4%]	2d (0,1M)	3d (0,1M)	0d (0,0M)	8d (0,3M)
Total (saída): 299 petições				
Incluem 17 (6%) desistências				

Tabela 1 – Tempos regulatórios - DEECs concluídos em 2023.

Caso durante a análise das petições de DDCMs/DEECs e petições relacionadas houver a necessidade de informações adicionais ou esclarecimentos sobre a documentação apresentada pelo patrocinador, a agência poderá emitir uma exigência técnica, que deverá ser cumprida em até 120 dias corridos (*RDC nº 23, de 5 de junho de 2015*), identificado na tabela como tempo empresa (**Tabela 1**).

Além da adoção do mecanismo de confiança regulatória Reliance, a RDC nº 573/2021, alterou o prazo de 180 dias para 120 dias, para a primeira manifestação da Anvisa, em relação às petições consideradas como exceções. Assim, houve uma ampliação do escopo de petições de DDCMs e DEECs iniciais com prazo tácito para manifestação da Anvisa. A norma estabelece que não havendo manifestação da Anvisa sobre essas petições em até 120 dias, os ensaios clínicos correspondentes poderão ser iniciados, após a autorização da instância ética. Nesses casos, as petições são liberadas por decurso de prazo e publicadas no DOU.

Em 2023, das 299 petições de ensaios clínicos concluídas, 103

(34%) foram priorizadas (81 petições referentes a doenças raras) e dessas, 69 (79%) petições se enquadraram nos critérios de análise simplificada. O tempo mediano de análise dessas petições foi de 7 dias. Já para as 34 petições priorizadas e não elegíveis para a análise simplificada, o tempo mediano de análise foi de 36 dias (doenças raras) e de 62 dias para as demais petições (*RDC nº 204/2017*). Portanto, o tempo mediano de análise das petições priorizadas e enquadradas nos critérios de análise simplificada foi 80% menor que o das petições não enquadradas (**Tabela 1**).

Em relação às 74 petições ordinárias, 60 foram enquadradas nos critérios para análise simplificada, cujo tempo mediano de análise foi de 7 dias, enquanto o tempo mediano de análise das 14 petições ordinárias não enquadradas nos critérios de análise simplificada foi de 233 dias. As petições liberadas por decurso de prazo, corresponderam a 31% (94) das 299 petições concluídas em 2023 (**Tabela 1**).

3.5 Ensaios Clínicos (DEECs): Fases de Desenvolvimento

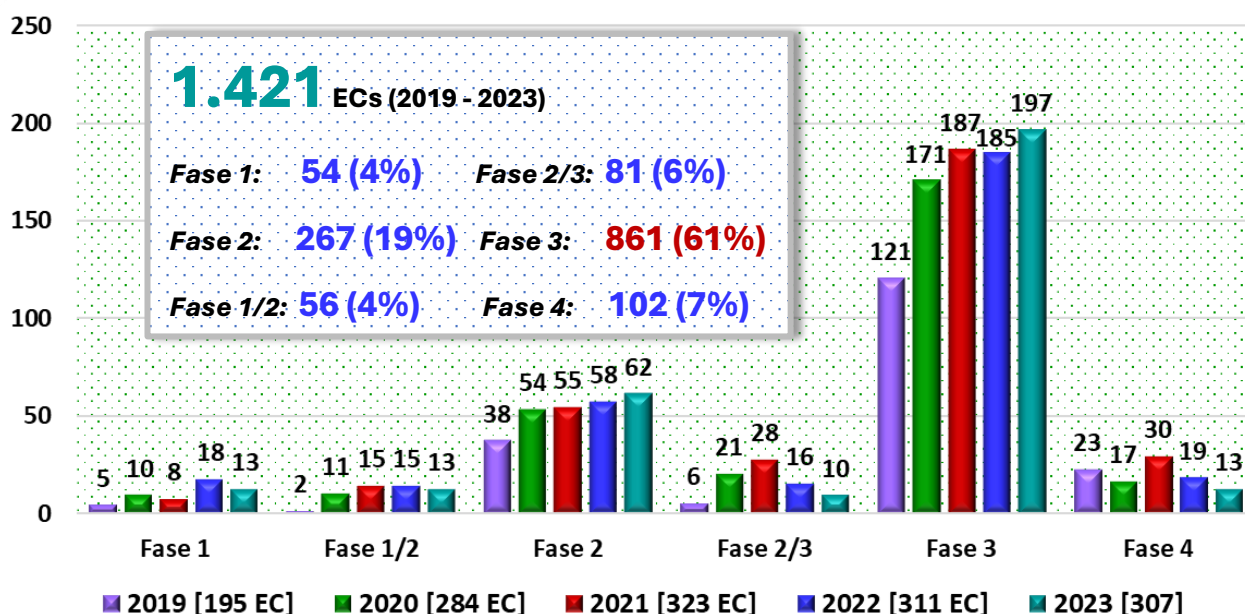


Figura 9 – DEECs submetidos (2019 – 2023) - Fases de Desenvolvimento.

São considerados de Fase 1 os primeiros ensaios clínicos em seres humanos (iniciais de segurança), compreendendo principalmente, a administração do medicamento em poucos participantes. Os ensaios clínicos de Fase 2 são realizados em um número maior de participantes com a doença que se quer estudar (100 – 300 pacientes), cujo objetivo principal é avaliar a segurança em curto prazo, relação dose-resposta e a eficácia preliminar do medicamento experimental. Os ensaios clínicos de Fase 3 ou de eficácia comparativa são aqueles nos quais o medicamento

experimental é administrado a uma população de pacientes muito maior do que nas fases anteriores e geralmente tem o objetivo de confirmar os resultados de eficácia e segurança e demonstrar a relação benefício/risco do medicamento experimental.

Em 2023, assim como em anos anteriores, os ensaios clínicos de Fase 3 foram predominantes e corresponderam a 64% (197) das 307 petições de DEECs submetidas em 2023 (**Figura 9**).

3.6 Ensaios Clínicos (DEECs): Áreas Terapêuticas

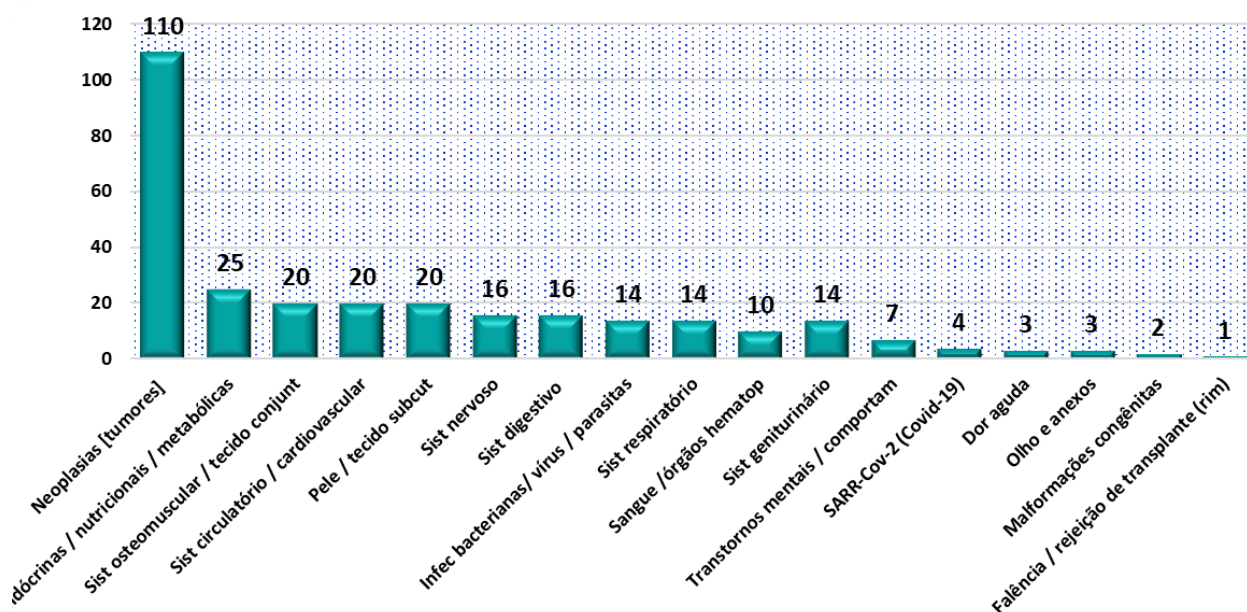


Figura 10 – Áreas terapêuticas – 299 petições de DEECs concluídas em 2023.

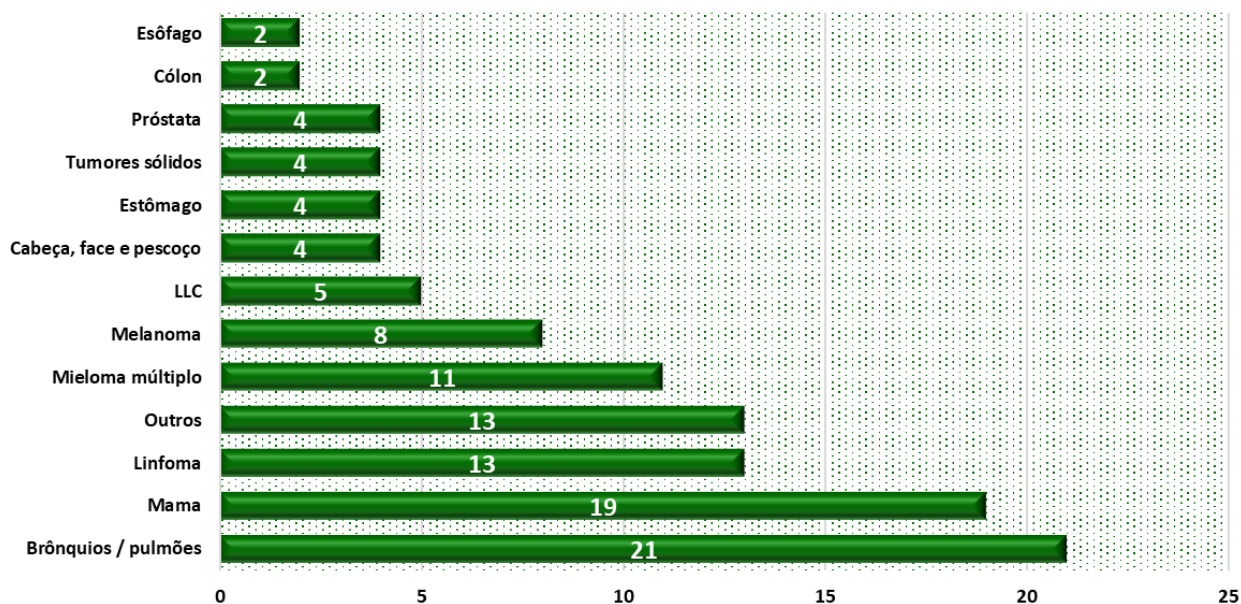


Figura 10a – Áreas terapêuticas – 110 petições de DEECs concluídas para neoplasias.

Ao longo dos últimos anos os ensaios clínicos para neoplasias têm sido prevalentes; em 2021 corresponderam a 24% (72) das 296 petições de ensaios clínicos concluídas; em 2022 foram 37% (112) das 304 petições concluídas e em 2023 também foram 37% (110) das 299 petições concluídas (**Figura 10 e 10a**). Importante destacar, como já mencionado, que em 2021 houve um aumento dos ensaios clínicos para Covid-19, o que justifica ter havido menor número de ensaios clínicos para neoplasias neste ano.

Dentre as neoplasias, destacam-se o câncer de pulmão, que correspondeu a 19% (21) dos 110 ensaios clínicos para neoplasias, seguido de câncer de mama, 17% (19) e linfoma 12% (13). Outras neoplasias, juntas, corresponderam a 12% (13) do total e incluem: colo do útero, fígado e vias biliares, tecidos moles, endométrio, nasofaringe, ovário, rim, SNC e mesotelioma, correspondendo a um ensaio clínico para cada uma.

Depois das neoplasias, se destacaram as doenças endócrinas e metabólicas, que corresponderam a 8% (25) das 299 petições de ensaios clínicos concluídas, com destaque para diabetes (4) e obesidade (5), seguidas de ensaios clínicos para doenças osteomusculares e tecido conjuntivo sistema circulatório/vascular, pele e tecido subcutâneo, que corresponderam a 7% (20) cada uma (**Figura 10**).

Entre os 20 ensaios clínicos para doenças do sistema circulatório ou cardiovascular, se destacam: hipertensão arterial (5) e insuficiência cardíaca congestiva (3). E das 20 petições de ensaios clínicos para doenças da pele e tecido subcutâneo, destacam-se dermatite atópica (8) e psoríase (3)

4. TEMPO ENTRE A AUTORIZAÇÃO PELA ANVISA E INÍCIO DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Tempo entre a autorização e início dos EC (dias)	Número de ensaios clínicos iniciados
1 a 60	10 (4%) [4 tiveram a análise priorizada]
61 a 90	18 (8%) [5 tiveram a análise priorizada]
91 a 120	24 (10%) [9 tiveram a análise priorizada]
121 a 150	31 (13%) [12 tiveram a análise priorizada]
151 a 180	15 (6%) [6 tiveram a análise priorizada]
>180	142 (59%) [54 tiveram a análise priorizada]
Total	240 Ensaios Clínicos

Quadro 1 – Tempo entre a autorização da Anvisa e o início dos ensaios clínicos (2023).

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 à Anvisa, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término.

Os prazos para início dos ensaios clínicos após autorização da Anvisa podem variar em função de outros fatores e providências que precisam ser tomadas pelos patrocinadores, para criar as condições necessárias para iniciar o recrutamento dos participantes dos ensaios clínicos. Soma-se ainda o fato de, mesmo após a autorização da Anvisa, os ensaios clínicos só poderem ser iniciados após autorização da instância ética. Observa-se que 60% dos ensaios clínicos autorizados pela Anvisa só foram efetivamente iniciados após 6 meses da data de autorização (**Quadro 1**).

5. JUSTIFICATIVAS PARA CANCELAMENTOS E DESISTÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS

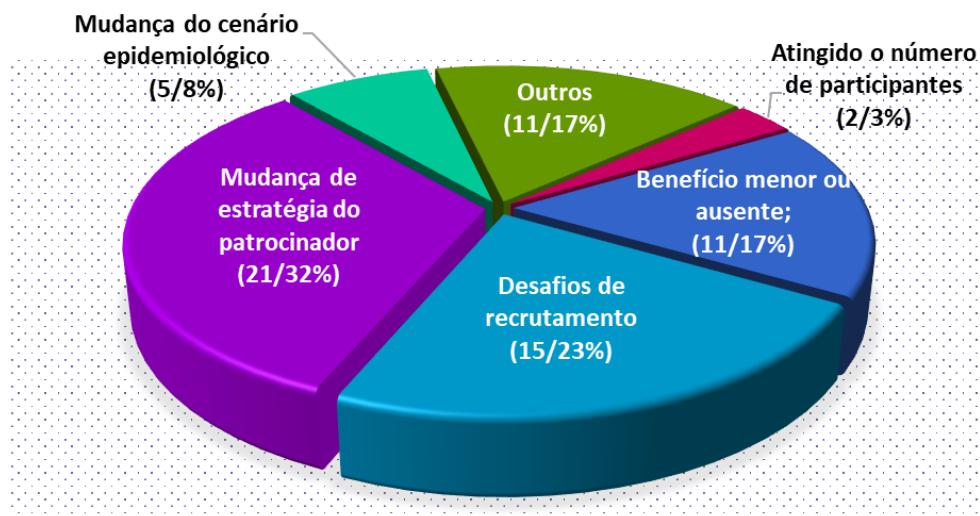


Figura 11 – Justificativas para cancelamentos de ensaios clínicos (2023).

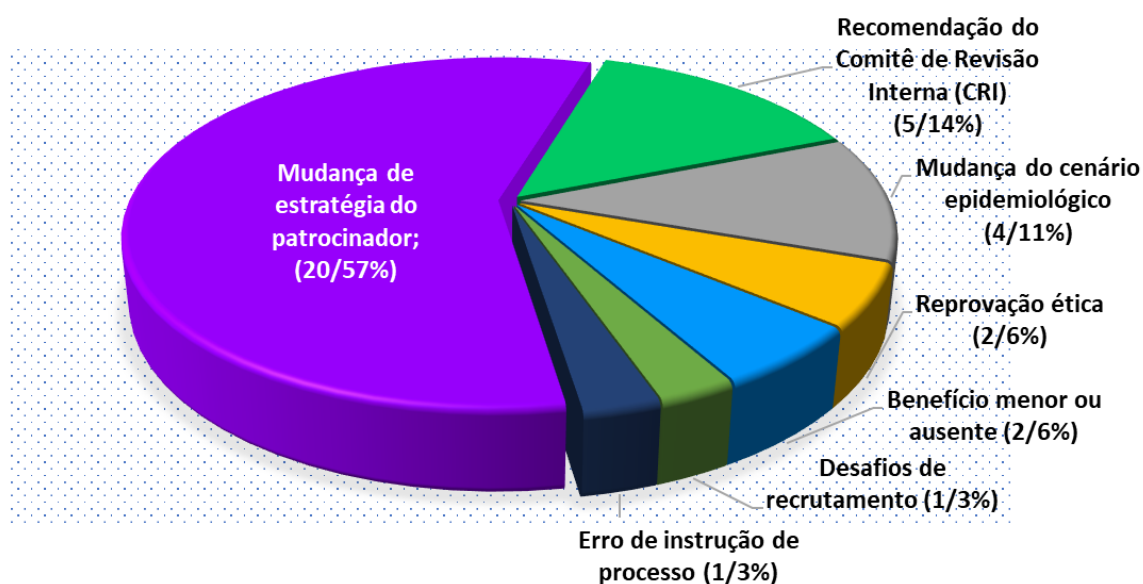


Figura 11a – Justificativas para desistências de ensaios clínicos (2023).

A RDC nº 9/2015 preconiza que o patrocinador poderá desistir, cancelar ou suspender uma petição de DDCM ou ensaio clínico (DEEC) e petições secundárias, a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes dos ensaios clínicos porventura já iniciados. O pedido de desistência deve ser feito antes da decisão conclusiva da petição e publicação em DOU. O pedido de cancelamento se aplica quando já houve a publicação da petição em DOU.

Além disso, a Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade

científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.

O maior número de pedidos de cancelamentos de ensaios clínicos teve como motivação a mudança de estratégia do patrocinador (32%), seguida de desafios relacionados ao recrutamento (23%), benefício menor que o esperado ou ausente (17%) e outros motivos (17%) (**Figura 11**).

No caso das desistências, observa-se que o maior número de pedidos também foi motivado por mudança de estratégia do patrocinador (57%), seguida por recomendação do comitê interno (14%) e mudança no cenário epidemiológico (11%) (**Figura 11a**).

Importante ressaltar que os pedidos de desistência e de cancelamento submetidos em 2023 se referem também a ensaios clínicos autorizados em anos anteriores e não necessariamente aos ensaios clínicos autorizados em 2023.

6. MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM

As modificações ao DDCM, no contexto da RDC nº 09/2015, são definidas como quaisquer mudanças realizadas no contexto global do DDCM, especialmente quanto àquelas

relacionadas com a qualidade do produto em investigação ou modificações administrativas, como as atualizações de formulário, por exemplo.

6.1 Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo

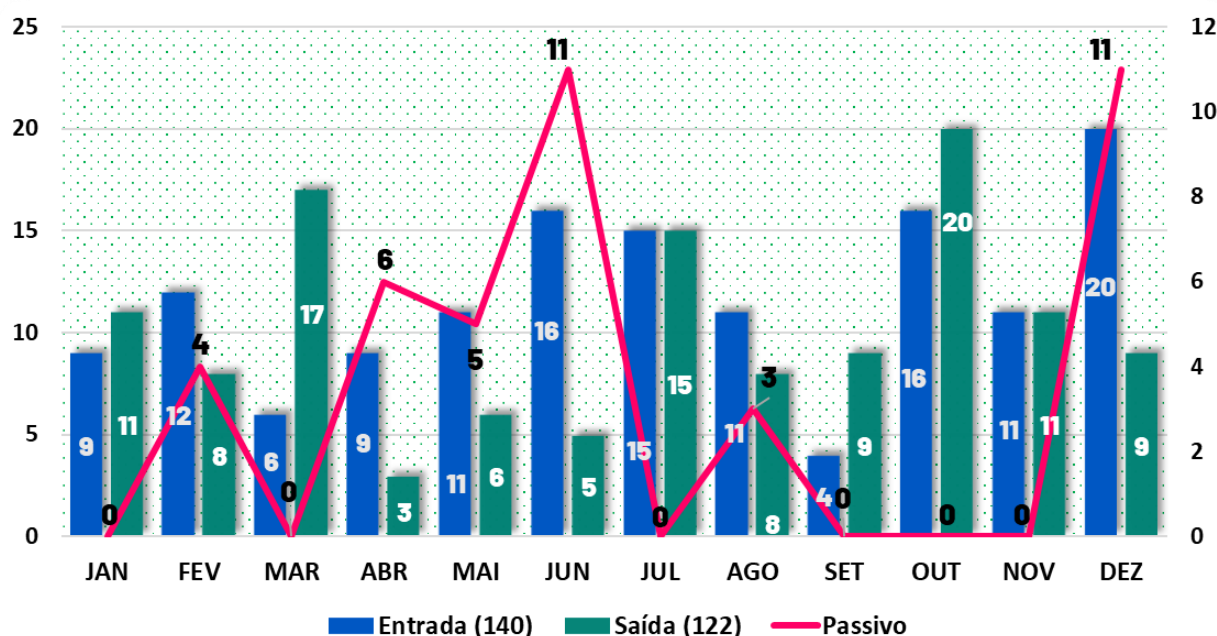


Figura 12 – Entrada e Saída Mensal de petições de Alterações de qualidade em 2023.

As modificações substanciais podem ser protocolizadas a qualquer momento, inclusive antes da manifestação final da Anvisa sobre o DDCM. Todas as modificações devem ser apresentadas à Anvisa. As modificações substanciais devem ser

protocolizadas e o patrocinador deve aguardar a aprovação da Anvisa para implementá-las. As alterações não substanciais devem ser apresentadas como parte do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Alterações de qualidade (122)	Tempos Regulatórios (Mediana – Dias/Meses)			
	Fila	Análise	Empresa	TOTAL
PRIORIZADOS				
Doenças Raras RDC nº 205/2017 [15 petições – 12%]	37d (1,2M)	18d (0,6M)	0d (0,0M)	69d (2,3M)
Doenças Raras RDC nº 205/2017 Análise Simplificada “Reliance” [12 petições – 10%]	26d (0,9M)	8d (0,3M)	0d (0,0M)	38d (1,3M)
RDC nº 204/2017 (1 petição – 0,8%)	55d (1,8M)	18d (0,6M)	118d (4,0M)	191d (6,4M)
RDC nº 204/2017 Análise Simplificada “Reliance” [3 petições – 2,5%]	20d (0,7M)	9d (0,3M)	0d (0,0M)	56d (1,9M)
NÃO PRIORIZADOS				
Análise ordinária [19 petições - 16%]	140d (5,0M)	12d (0,4M)	0d (0,0M)	156d (5,2)
Análise Simplificada “Reliance” (39 ensaios clínicos – 32%)	112d (3,7M)	6d (0,2M)	0d (0,0M)	120d (4,0M)
LIBERADOS POR DECURSO DE PRAZO				
RDC nº 9/2015 [28 ensaios clínicos – 23%]	96d (3,2M)	2d (0,1M)	0d (0,0M)	98d (3,3M)
Total (saída): 122 petições				
Incluem 5 (4%) desistências				

Tabela 2 – Tempos regulatórios – Petições de Alt de qualidade concluídas em 2023.

As alterações substanciais de qualidade também poderão se enquadrar nos critérios de priorização de análise, nos termos da RDC nº 204/2017 e 205/2017, assim como poderão ser analisadas de forma

simplificada, nos termos da RDC nº 601, de 16 de fevereiro de 2022, que estabelece critérios de aproveitamento de análise por autoridade regulatória estrangeira equivalente, pelo mecanismo de Reliance.

7. EMENDAS A PROTOCOLOS CLÍNICOS

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.

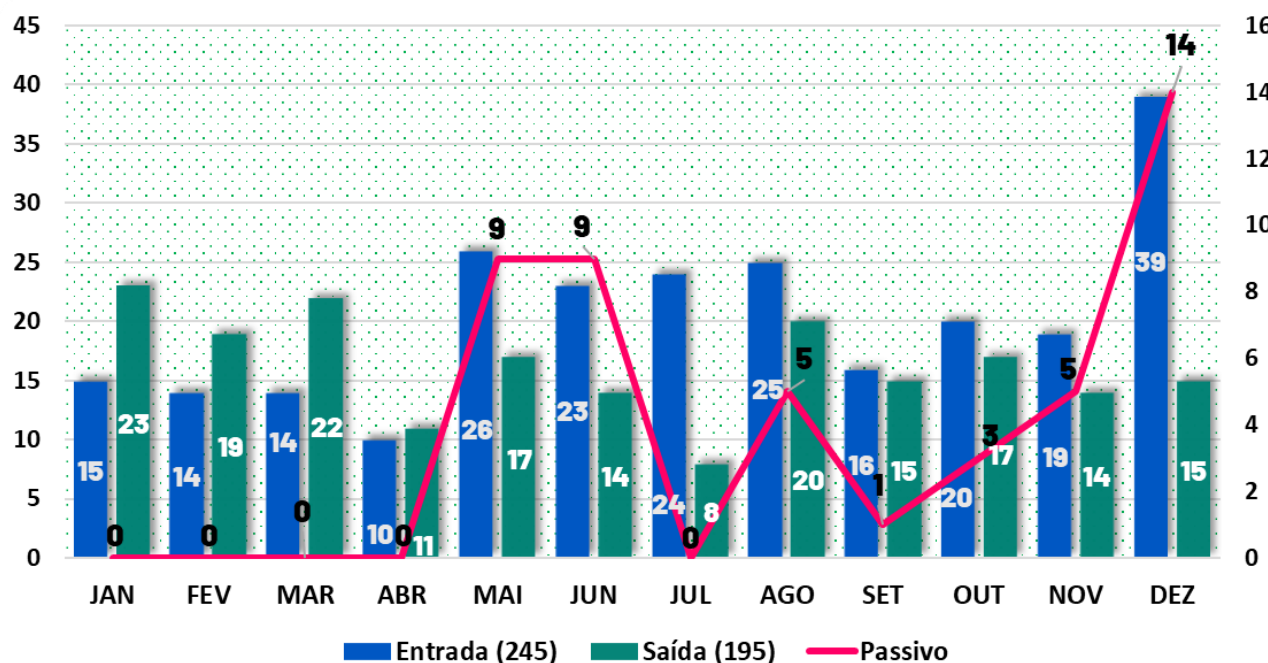


Figura 13 – Entrada e Saída Mensal de Emendas em 2023.

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. Por isso, as emendas relacionadas na **Figura 13** referem-se somente às emendas substanciais.

Observa-se que em 2023 foram submetidas, em média, 20 emendas ao protocolo por mês, e foram concluídas uma média de 16 petições/mês.

Emendas a protocolo clínico (195)	Tempos Regulatórios (Mediana – Dias/Meses)			
	Fila	Análise	Empresa	TOTAL
PRIORIZADOS				
Doenças Raras RDC nº 205/2017 [31 petições – 16%]	53d (1,8M)	16d (0,5M)	0d (0,0M)	78d (2,6M)
Doenças Raras RDC nº 205/2017 Análise Simplificada “Reliance” [43 petições – 22%]	35d (1,1M)	8d (0,3M)	0d (0,0M)	56d (1,9M)
RDC nº 204/2017 (9 petições – 3,6%)	27d (0,9M)	9d (0,3M)	0d (0,0M)	50d (1,7M)
RDC nº 204/2017 Análise Simplificada “Reliance” [6 petições – 4,1%]	47d (1,7M)	6d (0,2M)	0d (0,0M)	53d (1,8M)
NÃO PRIORIZADOS				
Análise ordinária [15 petições – 7,7%]	138d (4,6M)	20d (0,7M)	0d (0,0M)	177d (5,9)
Análise Simplificada “Reliance” (63 ensaios clínicos – 32%)	92d (3,0M)	6d (0,2M)	0d (0,0M)	98d (3,3M)
LIBERADOS POR DECURSO DE PRAZO				
RDC nº 9/2015 [24 ensaios clínicos – 12%]	96d (3,2M)	3d (0,1M)	0d (0,0M)	99d (3,3M)

Total (saída): 195 petições

Incluem 4 (2%) desistências

Tabela 3 – Tempos regulatórios – Petições de Alt de qualidade concluídas em 2023.

Os prazos de análise das petições de emendas substanciais ao protocolo são os mesmos prazos estabelecidos para as respectivas petições dos DEECs que lhes deram origem,

conforme RDC nº 09/2015. Aplicam-se a essas petições os mesmos critérios de priorização descritos nas RDCs nº 204 e 205/2017, além da RDC nº 601/2022.

8. ENSAIOS CLÍNICOS EM DOENÇAS RARAS

A RDC nº 205/2017, já mencionada anteriormente, estabeleceu procedimento especial para reduzir os prazos de análise de anuência de ensaios clínicos, para doenças raras, além da certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) e

do registro de medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Em 2023 foram concluídas 81 petições referentes a ensaios clínicos para doenças raras **(Quadro 2)**.

Doença rara	Medicamentos Experimentais
Adrenoleucodistrofia cerebral (cALD)	Leriglitazona (MIN-102)
Anemia hemolítica auto-imune	Nipocalimabe / JNJ-80202135 / M281 / N027
Câncer colorretal	Botensilimabe (AGEN1181) - Balstilimabe (AGEN2034)
Câncer de mama	Inavolisibe (GDC-0077, RO7113755) / RO7247669 / Tartarato de giredestranto
Cardiomiopatia Amiloidótica mediada por transtirretina	Carlsbad (CA)
Câncer de Pulmão (com características)	Tarlatamabe (AMG 757) / Sotorasibe (AMG 510) / BI 1810631
Câncer do Trato Biliar	Rilvegostomig
Carcinoma Nasofaríngeo / Carcinoma hepatocelular	Pempulimabe (AK105) / Tiragolumabe
Doença de Crohn	Adipato (VTX958; VTX958)
Dermatomiosite / Polimiosite	Daxdilimab/Daxdilimabe/HZN-7734 / Anifrolumabe
Doença Hepática Associada à Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.	Fazirsiran (TAK-999)
Doença Pulmonar Intersticial	Belimumabe (GSK1550188)
Encefalite antirreceptor do ácido n-metil-d-aspartico (NMDAR)	Satralizumabe
Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento (EED)	PRAX-222
Esclerose múltipla	Tolebrutinibe
Esofagite Eosinofílica	Dupilumabe (SAR231893)
Fibrodisplasia Ossificante Progressiva	Garetosmabe (REGN2477)
Fibrose Pulmonar Idiopática	Vixarelimab (RO7622888/ KPL-716)

RELATÓRIO ANUAL DE ATIVIDADES 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

Gangliosidose GM2 e Doença de Niemann-Pick Tipo C.	AZ-3102
Hiperplasia adrenal congênita clássica (HAC).	Tildacerfont (SPN001) / Maleato de CRN04894
Glomerulopatia	Pegcetacoplan (APL-2) / LNP023
Hipertensão arterial pulmonar (HAP)	Seralutinibe / Imatinibe (AV-101)
Hipocalcemia Autossômica Dominante Tipo 1 (ADH1)	CLTX-305 - Encalere
Hipotensão ortostática neurogênica;	Amprexetina (TD-9855)
Lesão Renal Aguda	Ravulizumabe (ALXN1210)
Leucemia linfocítica crônica	BGB-11417
Leucemia mielóide aguda (LMA)	Mocravimod (KRP203 HCl)
Linfoma	Pirtobrutinibe (LOXO-305) / BGB-11417 / BI-1206/ Zanubrutinibe (BGB-3111) / Glofitamabe / BGB-16673 / Acalabrutinibe
Lipodistrofia parcial	Metreleptina
Lipossarcoma desdiferenciado	Brigimadlina
Lúpus Eritematoso Discoide Primário	Daxdilimabe (HZN-7734) / Upadacitinibe (ABT-494)
Melanoma cutâneo, câncer de cabeça e pescoço	VSV-hIFN β -NIS Encorafenibe – Binimetinibe
Mesotelioma	Volrustomig
Miastenia Gravis Generalizada	Batoclimabe / Pozelimabe - Cemdisiran
Mieloma Múltiplo	SAR650984 (Isatuximabe) / Belantamabe (GSK2857914) / RO7425781 (Gpcr5d Cd3 Tcb) / BGB-11417 / Forimtamig / Talquetamabe- Teclistamabe / Lenalidomida
Nefropatia / Nefrite lúpica	RO7434656 (ISIS 696844) Zanubrutinibe / Zigakibart/ Atacicepte (VT-001) / Maleato de zetomipzomib (KZR-616)
Osteogênese Imperfeita	UX143 - Setrusumabe
Penfigóide bolhoso	Nipocalimabe / JNJ-80202135 / M281 / N027
polineuropatia	batoclimab
Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG)	Espesolimabe
Sarcoidose de Pulmão	Efzofitimode (ATYR1923)
Tratamento de úlceras de perna	Voxelotor
Transplante de Célula Tronco Hematopoética	GBT021601
Tumores gastrintestinais (GIST)	Bezuclastinibe (CGT9486)
Tumores sólidos	Atezolizumabe
Tumores do Sistema Nervoso Central	Alectinibe

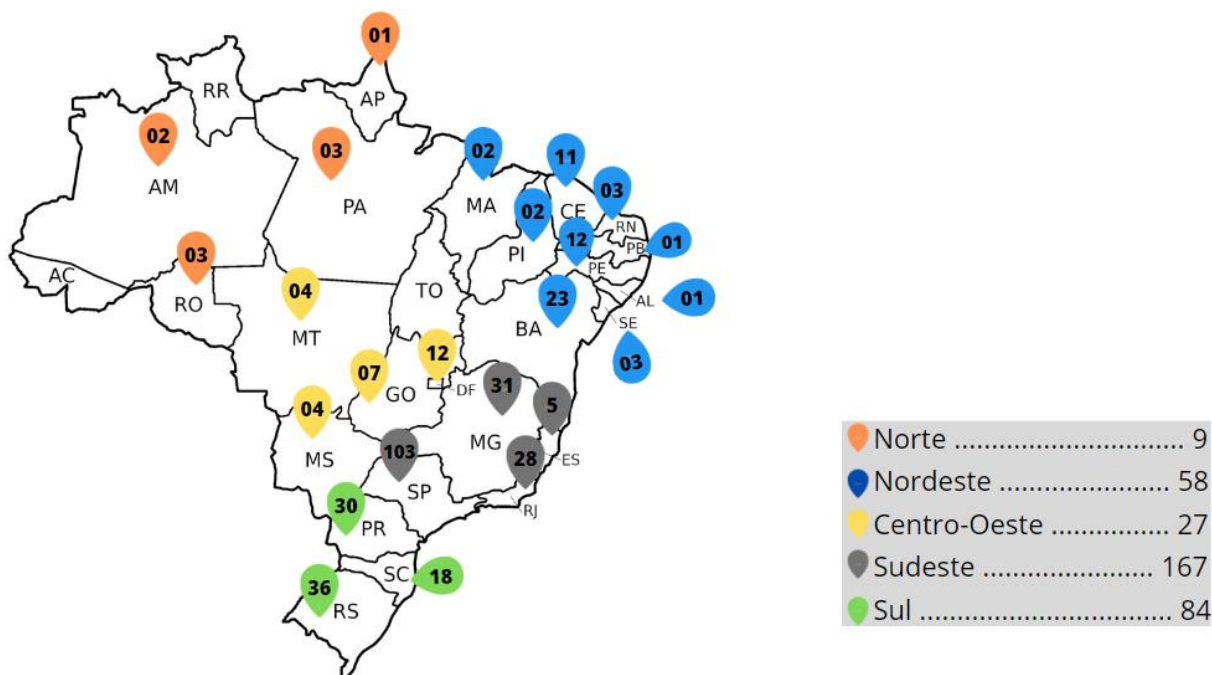
Quadro 2 – *Petições de Ensaio Clínicos concluídas em 2023 para Doenças raras.*

9. CENTROS E INVESTIGADORES EM 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 os ensaios clínicos. Não há interferência da Anvisa em relação à escolha dos

centros clínicos e dos investigadores, mas os patrocinadores e ORPCs precisam apresentar à agência a lista com os nomes desses centros e investigadores para cada ensaio clínico e garantir que ambos sejam qualificados para a condução dos ensaios clínicos.

Figura 14 – Distribuição por estado dos centros clínicos indicados (2023).



Em 2023 foram concluídas 299 petições de ensaios clínicos (DEECs) e para a realização desses ensaios clínicos foram indicados 345 centros candidatos em todo o Brasil. O Sul e Sudeste foram as regiões que tiveram

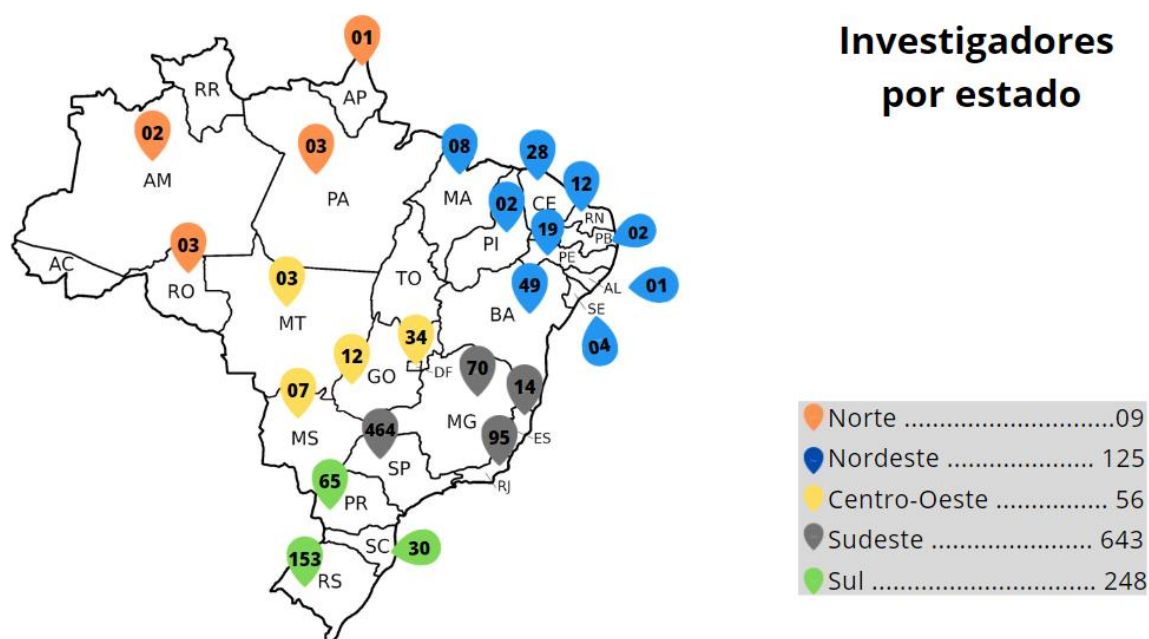
a maior frequência de indicação de centros para a realização dos ensaios clínicos autorizados. Na região Sudeste foram indicados 167 (56%) centros, seguido pela região Sul com 84 (28%) centros e a região Nordeste,

com 58 (19%) centros indicados (**Figura 14**).

Nos últimos 4 anos não foi observada nenhuma mudança significativa no cenário de distribuição de centros nas regiões brasileiras. Em 2020 foram indicados

238 (51%) centros na região sudeste, 214 (54%) em 2021 e 169 (50%) em 2022. As proporções de centros indicados nas demais regiões nos anos de 2020, 2021 e 2022 se mantiveram semelhantes ao ano de 2023.

Figura 15 – Distribuição por estado de Investigadores indicados (2023).



O número de investigadores indicados foi proporcional ao número e à distribuição de centros listados pelos patrocinadores ou ORPCs no Brasil, e resultou em 1.081 investigadores em 2023, com maior número nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, com 464 (43%) e 153 (14%), respectivamente, (**Figura 15**).

Os números apresentados acima representam a quantidade total de centros e investigadores (**Figuras 14 e 15**) indicados pelos patrocinadores e informados à Anvisa, como candidatos para a condução dos ensaios clínicos autorizados em 2023.

10. ACESSO ASSISTENCIAL A MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS

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 medicamentos ainda em investigação, através de programas assistenciais, como o uso compassivo ou acesso expandido, para pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e que não tenham acesso à alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados.

Adicionalmente, 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. Nesse sentido, o programa de fornecimento de medicamento pós-estudo foi incluído na regulamentação de programa assistencial, *RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013*. No caso de doenças ultrarraras, a *Resolução CNS/MS nº 563/2017*, o acesso deve ser pelo prazo de cinco anos após obtenção do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A *RDC nº 38/2013*, estabelece os critérios e procedimentos para condução desses programas.

De acordo com a *RDC nº 38/2013*, são as seguintes as características de cada um dos programas assistenciais (**Quadro 3**).

	Fornecimento pós-estudo	Acesso Expandido	Uso Compassivo
Fase do Desenvolvimento Clínico do Medicamento	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.
Quem pode participar	Participantes da pesquisa clínica.	Grupo de pacientes.	Para uso pessoal (Individual) não participantes de acesso expandido ou de pesquisa clínica
Quando usar	Enquanto houver benefício, a critério médico.	Ausência de alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados.	Ausência de alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados.
Condição para uso	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.
Situação regulatória do medicamento	Medicamento com ou sem registro	Medicamento não registrado no Brasil na indicação pretendida	Medicamento não registrado no Brasil na indicação pretendida

Quadro 3 – Características dos Programas assistenciais.

As solicitações de anuência dos programas de acesso expandido e uso compassivo devem atender a alguns critérios, como citados no **Quadro 3**. O pedido de autorização de programas assistenciais deve ser feito pelo patrocinador ou ORPC, atendendo à

solicitação de um médico assistente, com o consentimento do paciente. Os pedidos de autorização de programas assistenciais recebidos pela COPEC em 2023 estão descritos a seguir, (**Quadro 4 e Figura 16**).



Figura 16 – Programas Assistenciais autorizados (2023).

No ano de 2023 foram submetidos 172 pedidos de autorização para fornecimento de medicamento no programa de uso compassivo. Os usos terapêuticos e os medicamentos dessas solicitações estão descritos no quadro a seguir.

No mesmo período foram aprovadas 6 solicitações de programa assistencial em acesso expandido e 66 de fornecimento de medicamento pós-estudo.

Quadro 4 – *Programas de Uso Compassivo, Acesso expandido e Fornecimento pós-estudo autorizados: Medicamentos e indicações terapêuticas (2023).*

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	QTDE	SUBSTÂNCIA ATIVA / NOME COMERCIAL
USO COMPASSIVO		
Artrite reumatoide (AR)	1	Tofacitinibe (Xeljanz®)
Câncer da mama triplo-negativo irrissecável ou metastático (CMTNM)	3	Sacituzumabe Govitecana (Trodelvy™)
Câncer de Mama Avançado	1	Palbociclibe (Ibrance®)
Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	1	Lorlatinibe (Lorbrena®)
Câncer de pulmão metastático de células não pequenas (NSCLC)	5	Mobocertinib (Exkivity®)
Câncer retal (RC)	7	Dostarlimab (Jemperli®)
Cardiomiopatia da amiloidose	1	Patisirana Sódica (Onpattro®)
Degeneração macular Relacionada à idade (AMD)	2	Pegcetacoplana (Empaveli®)
Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	5	Tofersena (Qalsody)
Glioma de Baixo Grau / Xantastrocitoma Pleomórfico	17	Trametinibe + Dabrafenibe (Mekinist® E Tafinlar®)
Leucemia Mielóide Crônica (LMC)	30	Asciminibe (Scemblix®)
Linfoma difuso de grandes células B	14	Epcoritamabe (Epkinly)
Melanoma	21	Nivolumabe + Relatlimabe (Opdualag®)
Mieloma múltiplo recidivante/refratário triplo refratário	11	Elrantamabe (Elrexio®)
Neuroblastoma de alto Risco ou refratário	7	Naxitamabe (Danyelza®)
Psoríase pustulosa generalizada (gpp)	7	Espesolimabe (Spevigo™)
Síndrome da progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS)	2	Lonafarnibe (Zokinvy®)
Tumores sólidos avançados ou metastáticos com ativação reorganizada durante a transfeção (RET)	20	Selpercatinib (Retevmo®)
Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1)	5	Fostemsavir (Rukobia®)

RELATÓRIO ANUAL DE ATIVIDADES 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

ACESSO EXPANDIDO		
Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	2	Tarlatamabe
Câncer endometrial (EC)	1	Dostarlimab (Jemperli®)
Carcinoma Escamoso Esofágico Avançado	1	Tislelizumabe
Hidradenite supurativa	1	Secuquinumabe
Mieloma múltiplo recidivante ou refratário	1	Talquetamabe
Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1)	1	Fostemsavir (Rukobia®)
FORNECIMENTO DE MEDICAMENTO PÓS-ESTUDO		
Adenocarcinoma gástrico	1	Trastuzumabe
Acromegalia	1	Pamoato De Pasireotida
Amaurose congênita de Leber (LCA)	1	Sepofarsen (QR-110)
Artrite idiopática juvenil (AIJ)	1	Citrato De Tofacitinibe
Artrite idiopática juvenil poliarticular ativa moderada a grave	1	Certolizumabe-Pegol
Artrite psoriásica	1	Upadacitinibe (ABT-494)
Artrite reumatoide / dermatite atópica	1	Baricitinibe (LY3009104)
Asma	2	Propionato de Fluticasona /Fumarato de Formoterol
Atrofia geográfica (AG) secundária (DMRI)	1	Pegcetacoplan (APL-2)
Bronquiectasias não fibrocísticas	1	Brensocatic
Câncer cervical metastático e/ou recorrente positivo para pd-L1	1	Atezolizumabe
Câncer colorretal metastático refratário	1	Bevacizumabe
Câncer colorretal metastático refratário	1	Trifluridina / Cloridrato de Tipiracila (S95005)
Câncer de mama ER (+) e HER2 (-)	1	1-Amcenestrant 2-Letrozol 3-Palbociclibe 4-Gosserrelina
Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	1	Brigatinib
Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	1	Tislelizumabe
Câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)	1	Cloridrato de irinotecano tri-hidratado
Câncer Gastrointestinal, pancreático ou Colorretal	1	Romiplostim (AMG 531)
Câncer urotelial avançado e aberrações genéticas selecionadas de FGFR	1	Erdafitinibe
Carcinoma cervical recorrente ou metastático	1	REGN2810
Carcinoma sólido SOE	1	Erdafitinibe
Carcinoma urotelial metastático ou localmente avançado não tratado	1	Atezolizumabe
Colite Ulcerativa e Doença de Crohn	1	Vedolizumabe
Deficiência da piruvato quinase	1	Sulfato de Mitapivate (Sulfato Ag-348 Hidratado/ Mitapivate)

RELATÓRIO ANUAL DE ATIVIDADES 2023
COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – COPEC

Deficiência de Esfingomielinase Ácida	1	GZ402665 - Olipudase alfa
Degeneração macular neovascular relacionada à idade	1	RO6867461 (Faricimabe)
Doença Cardiovascular Estabelecida e Sobrepeso ou Obesidade	1	Semaglutida
Doença de Crohn Moderada a Severa	1	a. Risanquizumabe b. Ustequinumabe
Doença falciforme (uso anterior de crizanlizumabe patrocinado pela Novartis)	1	SEG101 (Crizanlizumabe)
Doença renal crônica diabética ou não diabética	1	1 - BI 690517 2 - Empaglifozina / BI 10773
Edema Macular (primária e secundária)	4	RO6867461 (Faricimabe)
Eventos cardiovasculares importantes	1	Ácido bempedóico (ETC-1002)
Esclerose Múltipla	4	Ocrelizumabe (RO4964913)
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (icfp) deliver	1	Dapagliflozina propanediol
Linfoma de Células do Manto Recidivado/Refratário	1	Ibrutinibe
Lúpus Eritematoso Sistêmico	1	Deucravacitinib
Malignidades Linfoides Associadas ao Vírus Epstein-Barr	1	Nanatinostat (VRx-3996) Cloridrato de Valganciclovir
Melanoma metastático BRAF V600.	1	Trametinibe (TMT212) Dabrafenibe (DRB436)
Mieloma Múltiplo	1	Daratumumabe
Mucopolissacaridose (MPS) tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)	1	Pentosano Polissulfato de Sódio
Mucopolissacaridose tipo II	1	alfapabinafuspe (JR-141)
Mutação BRAF v600 /sem Melanoma	1	1 - Atezolizumabe 2 - Hemifumarato de Cobimetinibe 3 - Vemurafenibe
Neoplasia maligna da mama	1	Trastuzumabe entansina
Obesidade e Sobrepeso	2	Tirzepatida
Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1 (AME)	2	Risdiplam
Esquizofrenia	1	Iclepertina
Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC).	1	Hialuronidase Recombinante Humana
Redução da pressão intraocular / glaucoma	1	Tartarato de brimonidina Maleato de timolol
Síndrome de Cushing endógena em adultos.	1	Fosfato de osilodrostate
Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica (SHUa)	1	LNP023
Terapia direcionada ou imunoterapia para o câncer orientada por perfil genômico	1	Atezolizumabe
Transtorno depressivo maior (TDM)	1	Aticapranto
Tratamento de pacientes HIV-1 positivos virologicamente suprimidos	1	Dolutegravir / Lamivudina 300mg
Tumores sólidos avançados	1	AMG 404
Xantomatose Cerebrotendinosa	1	Ácido Quenodesoxicólico (CDCA)

11. 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.

O objetivo das inspeções é 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.

A *Instrução Normativa – IN nº 122, de 09 de março de 2022* dispõe sobre os procedimentos de inspeção em BPC para ensaios clínicos em medicamentos e estratifica os achados ou observações apontadas na inspeção da seguinte forma:

- I - críticas "C": achados relacionados diretamente à segurança do participante de pesquisa, podendo resultar em óbito, risco de morte ou condições inseguras e quando relacionados aos dados do estudo, podem comprometer sua validade, a exemplo de estudos conduzidos sem autorização, adulterações, ausência de informações ou falsificações;
- II - maiores "M": achados que podem resultar em risco à saúde do participante de pesquisa ou invalidação dos dados;
- III - menores "Me": achados que não se enquadram em observações críticas ou maiores, mas que indicam deficiência e/ou desvio;
- IV - informativos "INF": achados descritivos e/ou complementares; e
- V - nada consta/não se aplica "NC/NA": significa que o item não foi checado ou não é aplicável.

Adicionalmente, os *Guias nº 35/2020 e nº 36/2020, versão 2, de 26/01/2022*, descrevem os procedi

mentos para a condução de uma inspeção em BPC em centros e em patrocinadores de ensaios clínicos, respectivamente. De forma geral, além dos procedimentos, escopo, etapas, critérios de seleção de centros, patrocinadores e ensaios clínicos, os Guias descrevem os itens que deverão ser verificados durante a inspeção, como listados a seguir:

“8. ITENS A SEREM VERIFICADOS NOS CENTROS DE ENSAIO CLÍNICO

8.1. APROVAÇÕES E ACORDOS/CONTRATOS

8.1.1. Aprovação regulatória

8.1.2. Aprovação ética (CEP/CONEP)

8.1.3. Contratos/Acordos

8.2. ORGANIZAÇÃO E EQUIPE DO CENTRO DE ENSAIO CLÍNICO

8.3. INFRAESTRUTURA

8.3.1. Arquivo do estudo

8.3.2. Farmácia ou local de armazenamento dos produtos sob investigação

8.3.3. Consultórios

8.3.4. Ala de internação ou sala de infusão

8.3.5. Sala de coleta e manuseio de amostras biológicas

8.3.6. Laboratório clínico

8.3.7. Equipamentos

8.3.8. Gerenciamento de resíduos

8.3.9. Sistemas computadorizados

8.4. SISTEMA DE QUALIDADE

8.4.1. Procedimentos escritos e controlados do estudo

8.5. DOCUMENTAÇÃO FONTE E FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO

8.5.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

8.5.2. Dados coletados dos participantes do ensaio clínico

8.5.3. Formulário de Relato de Caso (CRF)

8.6. PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

8.7. ARQUIVO DO INVESTIGADOR

A despeito das limitações do número de servidores da COPEC, em 2023 foram realizadas 9 inspeções de BPC em centros de ensaios clínicos, com o apoio de inspetores de outras áreas da Segunda Diretoria (DIRE2), e foram apontadas 205 observações consideradas como críticas e maiores, conforme apresentadas a seguir (**Figura 17**), de acordo com os itens correspondentes verificados nos centros:

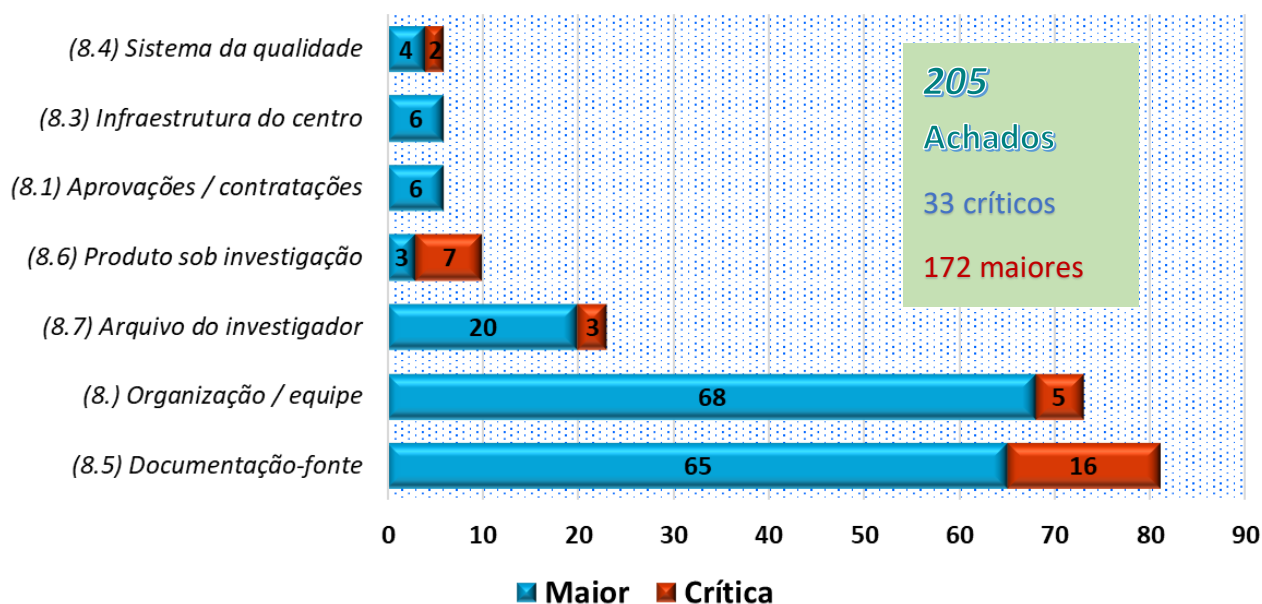


Figura 17 – Achados Maiores e Críticos das 9 inspeções de BPC (2023).

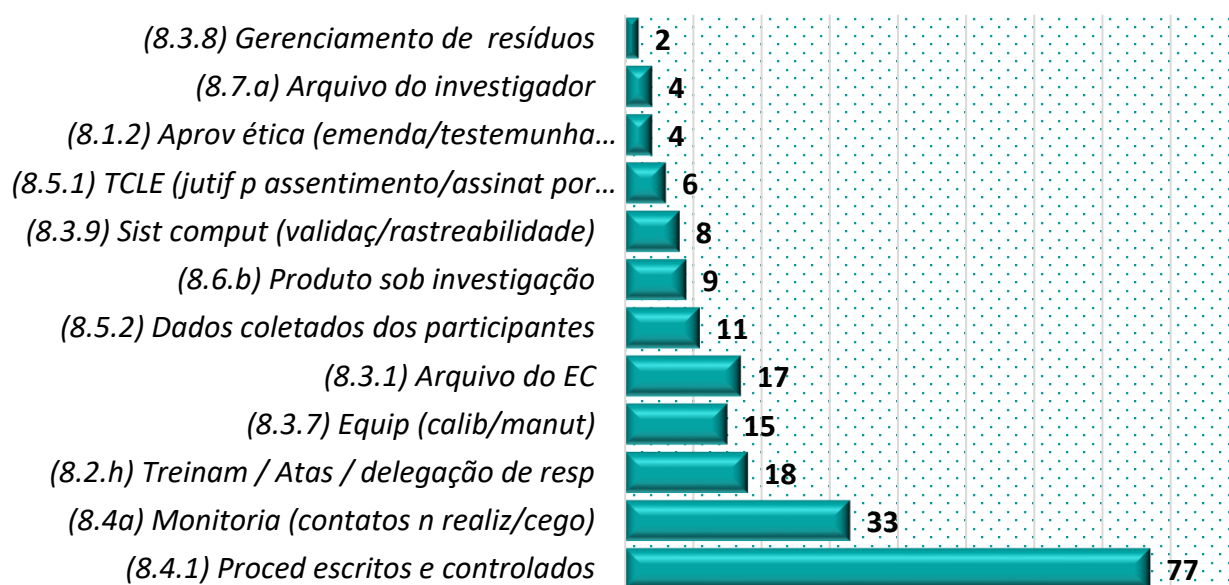


Figura 17a – Detalhamento dos 205 achados maiores e críticos (2023)

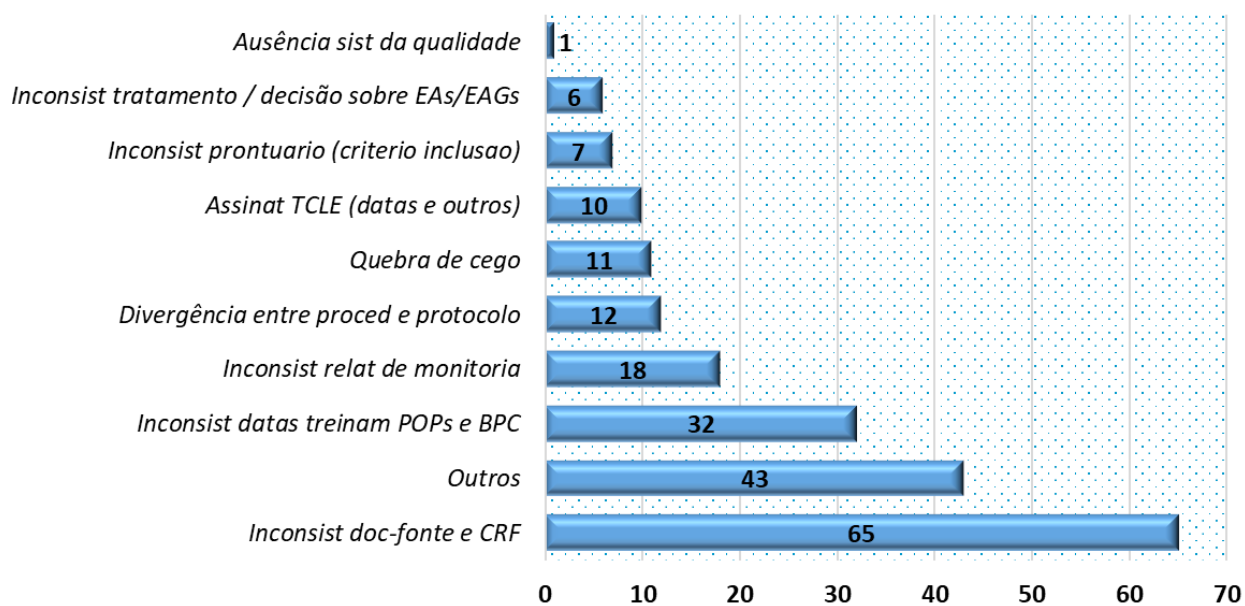


Figura 17b – Detalhamento dos 77 achados referentes ao item 8.4.1 (Guia nº 35/2022) dos 205 achados maiores e críticos (2023)

12. OUTRAS ATIVIDADES

Os assuntos relacionados a DDCMs e DEECs representam o maior volume, dentre todos os assuntos tratados pela área técnica e é a principal atividade da área (COPEC). No entanto, há outras atividades executadas pela área que compõem a carga de trabalho e às vezes mobiliza um tempo significativo da equipe técnica.

Para além dos códigos de assunto específicos de DDCMs e DEECs e de petições secundárias de alteração de qualidade e emendas ao protocolo clínico, em 2023 chamou a atenção o número de pedidos de Alteração do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (FAEC), código de assunto 10823.

O FAEC é um documento que reúne as informações resumidas e essenciais sobre as empresas envolvidas no desenvolvimento clínico, os centros e investigadores e respectivas responsabilidades e informações sobre os medicamentos experimentais e o ensaio clínico, os

países onde o estudo será ou está sendo conduzido, entre outras.

O FAEC é particularmente importante porque traz todas as informações sobre os insumos clínicos, incluindo os medicamentos experimentais e comparadores que serão importados, quando aplicável, para a condução do ensaio clínico no Brasil.

Algumas das informações presentes no FAEC poderão ser alteradas, necessitando somente que um novo FAEC atualizado seja submetido. É o caso, por exemplo, da alteração do prazo de validade do medicamento experimental, com raras exceções, e esse foi o motivo para a maior parte dos pedidos de alteração de FAEC em 2023. Esse fato se destaca não só pelo elevado número de pedidos submetidos, mas sobretudo porque aponta para a necessidade de mudanças urgentes para permitir que tais alterações sejam realizadas de forma mais ágil e que se diminua a carga de trabalho para a área técnica.

Uma evolução tecnológica no sistema Datavisa que permitisse que alguns campos do FAEC pudessem ser alterados automaticamente pela própria empresa patrocinadora ou empresa designada, poderia ser uma alternativa a ser implementada.

Atualmente, para cada pedido de alteração de FAEC, a área técnica emite um ofício de aprovação da alteração e encaminha o documento, seja o Comunicado Especial ou Documento para Importação (DI) atualizados para a empresa solicitante.

12.1 Atendimento ao Público

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, conforme Portaria nº 52/Anvisa de 27 de janeiro de 2021.

O principal canal de acesso à informação é o Fale Conosco (SAT) para esclarecimento de dúvidas e solicitação de informações e o Fala.BR - a Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação que permite o tratamento de manifestações de ouvidoria e pedidos de acesso à informação a partir de uma única solução tecnológica.

Há também o Sistema de Agendamento de Audiências pela Internet (Parlatório), para discussões técnicas sobre desenvolvimento clínico, cujas orientações encontram-se no Decreto nº 4.334, de 12 de agosto de 2002.

32 REUNIÕES

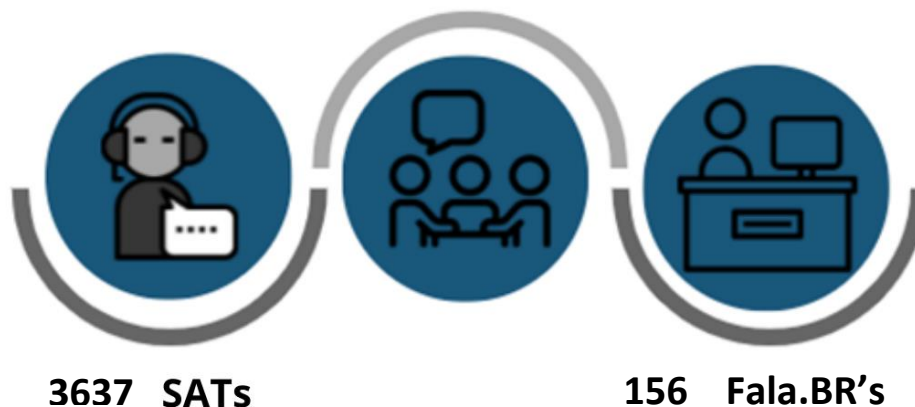


Figura 18 – Número de audiências a pedido de empresas e número de respostas a pedidos de informações pelo SAT e ouvidora, atendidos pela COPEC em 2023.

Com base na *Portaria nº 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 a *NT nº 12/2021*, que fornece informações sobre a solicitação de reuniões com a área e pode ser consultada na página da pesquisa clínica no portal da Anvisa.

12.2 Elaboração e revisão de instrumentos regulatórios

Nota Técnica (NT) nº 5 de 16 de maio de 2023

Revoga as NT 23/2020/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA, NT 33/2021/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA, NT 24/2022/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA, NT 10/2022/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA que trazem orientações aos patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios e estudos de bioequivalência durante a pandemia de Covid-19.

RDC nº 790, de 15 de maio de 2023

Publicado no DOU Nº 92, de 16 de fevereiro de 2023, altera a Resolução de Diretoria Colegiada nº 573, de 29 de outubro de 2021, para prorrogar a sua vigência até 23 de maio de 2021. A RDC nº 573/2021 altera de forma emergencial e temporária a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

RDC nº 791, de 15 de maio de 2023

Publicado no DOU Nº 92, de 17 de fevereiro de 2023, altera a Resolução de Diretoria Colegiada nº 601, de 9 de fevereiro de 2022, para prorrogar a sua vigência até 23 de maio de 2021. A RDC nº 601/2022 dispõe sobre a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificações de DDCM, Emenda Substancial ao Protocolo Clínico e Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) referente ao Dossiê do Medicamento Experimental em razão da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Informe de pesquisa Clínica

Publicada 22ª Edição do documento "Localização de Documentos Disponíveis no portal da Anvisa (COPEC)", com diversas atualizações ocorridas desde a edição anterior. Confira as alterações na seção 3 do documento.

REFERÊNCIAS

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

Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012: Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

RDC nº 172 de 08 de setembro de 2017: Dispõe sobre os procedimentos para a importação e a exportação de bens e produtos destinados à pesquisa científica ou tecnológica e à pesquisa envolvendo seres humanos, e dá outras providências

RDC nº 204, de 06 de julho de 2005: Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003

RDC nº 573, de 29 de outubro de 2021: Altera de forma emergencial e temporária a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil

RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017: Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos.

RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017: aprovado o procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação, registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras

Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017: regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras.

RDC nº 23, de 5 de junho de 2015: Altera a Resolução RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, que dispõe sobre o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a Resolução RDC nº 206, de 14 de julho de 2005, que dispõe sobre normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária e dá outras providências.

RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010: Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

RDC nº 23/2015 de 5 de junho de 2015: Altera a Resolução RDC nº 204, de 6 de julho de 2005, que dispõe sobre o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a Resolução RDC nº 206, de 14 de julho de 2005, que dispõe sobre normas que regulamentam a petição de arquivamento temporário e a guarda temporária e dá outras providências.

RDC nº 601, de 16 de fevereiro de 2022: Dispõe sobre a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificações de DDCM, Emenda Substancial ao Protocolo Clínico e Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) referente ao Dossiê do Medicamento Experimental em razão da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014: Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.

RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013: Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.

Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011: Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal.

Instrução Normativa – IN nº 122, de 09 de março de 2022: Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos.

Guias nº 35/2020 e nº 36/2020, versão 2, de 26/01/2022: Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos – Inspeção em Centros de Ensaio Clínico

Portaria Nº 1.244, de 25 de julho de 2017: Dispõe sobre os procedimentos para solicitação e concessão de audiências presenciais ou virtuais, por meio do Sistema Parlatório, a particulares no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

NT nº 12/2021: Orientação para agendamento de audiências com a Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos da Anvisa (COPEC)

Outras informações relacionadas a pesquisa clínica com medicamento e produtos biológicos estão disponíveis no endereço:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica>

Para consulta a ensaios clínicos autorizados:

<https://consultas.anvisa.gov.br/>