

**NOTA TÉCNICA Nº 34/2021/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.910775/2020-98

A Anvisa estabeleceu procedimento específico para as notificações de eventos adversos graves e inesperados ocorridos nos ensaios clínicos no país com can considerando a necessidade de monitoramento da segurança das potenciais vacinas para Covid-19.

Foi divulgada a nota técnica nº 1/2021 que descreve orientações aos patrocinadores, ORPCs (Organizações Representativas de Pesquisa Clínica), centros de pesquisa condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa para o desenvolvimento clínico de vacinas contra Covid-19.

Após 11 meses de monitoramento diário das notificações de todos os eventos adversos graves e inesperados ocorridos nos ensaios clínicos realizados no Brasil no NotivisaEC e do sistema Vigimed, faz-se necessário atualizar este documento.

### 1. Relatório

Este documento apresenta atualização sobre as orientações emitidas aos patrocinadores, ORPCs, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa para o desenvolvimento clínico de vacinas contra Covid-19 com relação à notificação de eventos adversos graves e inesperados ocorridos nesses estudos no país.

### 2. Análise

Com o objetivo institucional de identificar alternativas seguras e eficazes para a prevenção da Covid-19, uma série de medidas continuam sendo adotadas pela Anvisa para aperfeiçoar a regulação dos ensaios clínicos com candidatas à vacinas para prevenção contra o novo coronavírus.

A necessária celeridade para o desenvolvimento clínico de vacinas não pode prescindir da avaliação de segurança (Skakir *et al.*, 2020), por isso, os eventos adversos pós-uso das vacinas aprovadas pela Anvisa e amplamente utilizadas no Brasil, estão em contínuo monitoramento pela área de farmacovigilância da agência em parceria com o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI/MS). Do mesmo modo, a Anvisa dará seguimento ao monitoramento oportuno do perfil de risco e benefício de cada candidata à vacina em estudo clínico, conforme previsto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015.

“Art. 63. O patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação.

Parágrafo único. O patrocinador deve manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos investigadores. A Anvisa poderá solicitar tais registros a qualquer momento.

[...]

Art. 66. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.

Art. 67. Todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador”.

### 3. Conclusão

A Anvisa compreende que, alinhada às estratégias internacionais de atuação frente à pandemia do coronavírus, é preciso continuar promovendo agilidade na comunicação com as instituições que investigam potenciais candidatas à vacinas, em especial no que se refere a ocorrência de eventos adversos graves e inesperados.

Dessa forma, estabelece-se nesta Nota Técnica a atualização da NT nº 1/2021, para que se cumpram os seguintes procedimentos:

A partir da data de publicação desta Nota, os patrocinadores e/ou empresas que os representem responsáveis por ensaios clínicos com vacinas para prevenção contra a Covid-19, devem notificar à Anvisa os Eventos Adversos Graves (EAGs) observados nos estudos clínicos com vacinas para prevenção da Covid-19, cuja relação de causalidade com a vacina seja considerada possível, provável ou definida, como descrito no Art. 63 da RDC nº 9/2015. Todos os registros de EAGs, incluindo as informações sobre a atribuição de causalidade e a narrativa detalhada do evento, devem ser mantidos em conformidade com o estabelecido na RDC nº 9/2015 e em linha com o descrito nos Guias do ICH e da OMS:

a. De acordo com o guia “ICH E2D - Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting”, o objetivo de uma narrativa é resumir todas as informações clínicas relevantes e relacionadas, incluindo características do paciente, detalhes da terapia, histórico médico, curso clínico do(s) evento(s), diagnóstico, incluindo o resultado, evidências laboratoriais, e qualquer outra informação que apoie ou refute uma reação adversa a um medicamento. A narrativa deve servir como uma “história médica” abrangente e autônoma. As informações devem ser apresentadas idealmente em uma sequência lógica de tempo, ou seja, na cronologia dos fatos que ocorrem com o paciente, ao invés da cronologia em que as informações foram recebidas. Em relatórios de acompanhamento, novas informações devem ser claramente identificadas;

b. O guia E2D ainda sugere que abreviaturas e acrônimos sejam evitados, com a possível exceção de parâmetros e unidades laboratoriais. As principais informações de registros suplementares devem ser incluídas no relatório, e sua disponibilidade deve ser mencionada na narrativa e fornecida mediante solicitação. Quaisquer resultados de autópsia também devem ser resumidos na narrativa e os documentos relacionados devem ser fornecidos de acordo com a regulamentação local e se permitido pelas leis locais de privacidade de dados;

c. No tocante à avaliação de causalidade, é de suma importância que essa seja feita com base em metodologias específicas para essa finalidade (algoritmos, classificação OMS, dentre outros), prezando pela imparcialidade, avaliação criteriosa e técnica, bem como pela reprodutibilidade da avaliação por outras entidades, tal como a agência reguladora. Cabe destacar que a OMS disponibiliza o guia “Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)” e o “AEFI causality assessment software” em sua página eletrônica ([https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/gvs\\_aefi/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/)). A descrição sobre como foi conduzida a avaliação de causalidade e qual foi o algoritmo utilizado também pode ser realizada no campo “Narrativa”.

Para informações adicionais, o interessado deverá entrar em contato com a Anvisa pelo e-mail [ComitCOVID-19@anvisa.gov.br](mailto:ComitCOVID-19@anvisa.gov.br) com cópia para [vigimed.pesquisa@anvisa.gov.br](mailto:vigimed.pesquisa@anvisa.gov.br)

Referências:

ICH. E2D - Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Current Step 4 version. November 2003. Disponível em: [https://database.ich.org/sites/default/files/E2D\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf)

OMS. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). Second edition. 2019. Disponível em: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf?ua=1)

Shakir, S., Lane, S. & Davies, M. How to Investigate a Serious Adverse Event Reported During a Clinical Trial for a COVID-19 Vaccine. Drug Saf (2020). <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01018-y>



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Kott Tomazett, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos Substituto(a)**, em 24/11/2021, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



Documento assinado eletronicamente por **Claudiosvam Martins Alves de Sousa, Coordenador(a) de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 25/11/2021, às 12:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1677702** e o código CRC **DE71CECA**.