

NOTA TÉCNICA Nº 1/2021/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.910775/2020-98

O monitoramento oportuno da segurança das potenciais vacinas para Covid-19 torna-se ainda mais relevante diante da velocidade do seu desenvolvimento clínico.

Nesse sentido, a Anvisa estabeleceu procedimento específico para as notificações de eventos adversos graves e inesperados ocorridos nos ensaios clínicos no país com candidatas a vacina para Covid-19.

Assim, esta nota técnica descreve orientações aos patrocinadores, ORPCs (Organizações Representativas de Pesquisa Clínica), centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa para o desenvolvimento clínico de vacinas contra Covid-19, a fim de qualificar e promover agilidade na notificação dos eventos adversos graves e inesperados à Anvisa.

1. Relatório

Este documento apresenta orientações 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. Este documento poderá ser atualizado sempre que necessário, com a contribuição de todos os envolvidos em pesquisa clínica.

2. Análise

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

É de extrema importância que a avaliação de segurança não seja comprometida devido à velocidade do desenvolvimento clínico das vacinas (Skakir *et al.*, 2020). Nesse sentido, e com o intuito de dar suporte às demais ações regulatórias, o monitoramento oportuno do perfil de risco e benefício de cada candidata à vacina é primordial.

A RDC nº 09/2015 define que:

“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”.

Observa-se que a relação causal (causalidade) é uma etapa importante na avaliação de eventos adversos. No caso específico de vacinas, a avaliação da causalidade geralmente não comprova ou refuta uma associação entre um evento e a imunização. Na verdade, destina-se a colaborar na determinação do nível de certeza de tal associação, uma vez que a associação causal definida ou ausência de associação muitas vezes não pode ser estabelecida para um evento individual (OMS, 2020).

3. Conclusão

A Anvisa compreende que, alinhada às estratégias internacionais de atuação frente à pandemia do coronavírus, é preciso promover 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.

A RDC 09/2015 estabelece mecanismos para a avaliação de segurança dos medicamentos e produtos biológicos em investigação. No entanto, no cenário de pandemia, com o rápido desenvolvimento clínico de candidatas à vacinas, surgem novos desafios regulatórios tornando imprescindível que a análise dos eventos adversos graves por parte da autoridade regulatória seja realizada de forma tempestiva e ampliada, uma vez que a definição de causalidade nos eventos adversos individuais ocorridos em estudos para vacinas possui limitações.

Dessa forma, estabelece-se nesta Nota Técnica os seguintes procedimentos:

I - Fica estabelecido, na forma do art. 41, da RDC nº 9, de 2015, que, a partir da data de publicação desta Nota, os patrocinadores responsáveis por ensaios clínicos com vacinas para prevenção contra a Covid-19 deverão notificar à Anvisa, de forma contínua, independentemente de notificação específica, todos os eventos adversos graves e inesperados ocorridos nos ensaios clínicos realizados no Brasil em até 7 dias corridos e em até 48 horas para aqueles que resultarem em óbito, a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador, independentemente da causalidade atribuída ao evento;

II - A notificação dos eventos adversos deve ser feita pelo formulário NotivisaEC, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/notificacoes/notificacoes>;

III - Caso não consiga acessar o formulário no NotivisaEC, o patrocinador deverá encaminhar um e-mail ao endereço eletrônico ComitCOVID-19@anvisa.gov.br com cópia para pesquisaclinica@anvisa.gov.br, com o seguinte título “EVENTO ADVERSO GRAVE INESPERADO_VACINA_NOME DA VACINA”, com as mesmas informações que seriam registradas na notificação pelo NotivisaEC, e o contato telefônico do notificador. As informações sobre os eventos podem ser complementadas a qualquer momento pela empresa no formulário FormSus (NotivisaEC);

IV - Além das demais informações requeridas no formulário de notificação de eventos adversos, destaca-se que as informações sobre a atribuição de causalidade e a narrativa detalhada do evento é primordial para a adequada avaliação do caso pela Agência;

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/). 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 com cópia para pesquisaclinica@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

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

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 **Claudiosvam Martins Alves de Sousa, Coordenador(a) de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos Substituto(a)**, em 07/01/2021, às 14:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Mendes Lima Santos, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 07/01/2021, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1290319** e o código CRC **91892AFB**.
