

O papel da ANVISA na avaliação de ensaios clínicos: melhorias implementadas, resultados e projetos futuros

Alessandra Nepomuceno Barbosa

Coordenação de Pesquisas e Ensaio Clínicos - CEPEC
Gerência de Pesquisas, Ensaio Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos - GPBEN
GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS – GGMED



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

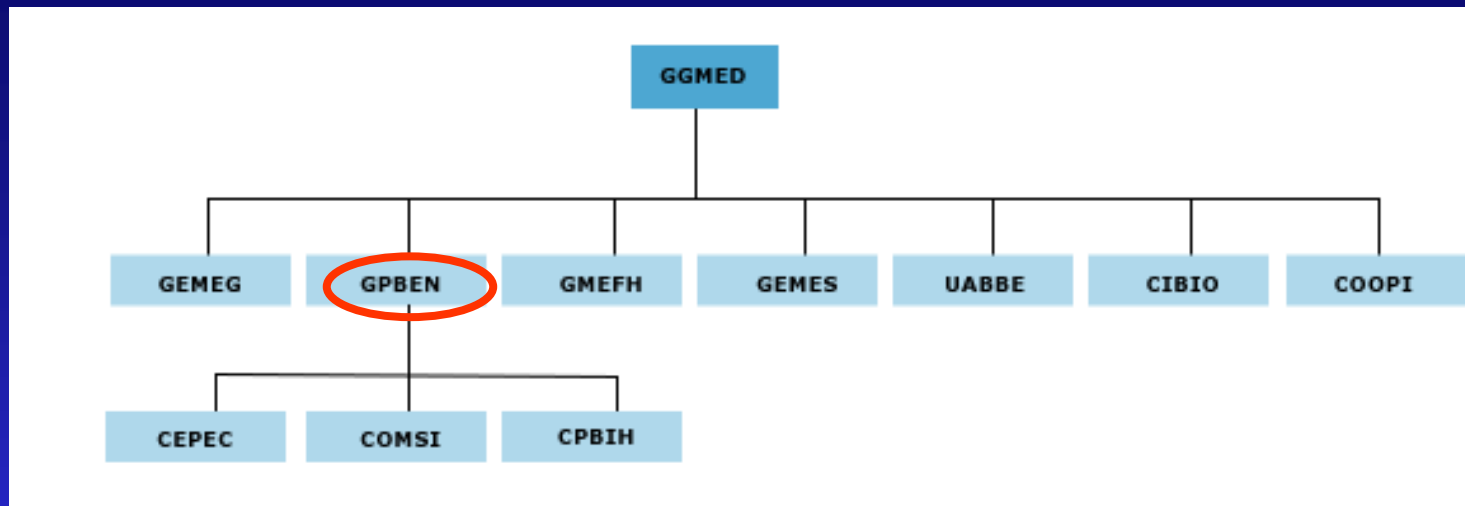
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

MISSÃO

***“ PROTEGER E PROMOVER A SAÚDE
DA POPULAÇÃO GARANTINDO A
SEGURANÇA SANITÁRIA DE
PRODUTOS E SERVIÇOS E
PARTICIPANDO DA CONSTRUÇÃO DE
SEU ACESSO”***



Estrutura Organizacional



MARCOS RELEVANTES DA HISTÓRIA DA PESQUISA CLÍNICA

- **1906- Pure Food and Drug Act** - Estabeleceu a Farmacopéia Americana como padrão oficial nos EUA. Poder de retirada de produtos do mercado por adulteração ou problemas na rotulagem.
- **1929: Criação do FDA /EUA** - Órgão federal de vigilância sanitária.
- **1938- US Food, Drug and Cosmect Act** - EUA criam testes de toxicidade pré-clínica. Exige provas de segurança produtos para sua comercialização.
- **1947- Código de Nuremberg** - Introduz o conceito de "consentimento voluntário" dos sujeitos de pesquisa - em resposta aos crimes cometidos contra seres humanos pelos nazistas, em nome da ciência, durante a 2ª Guerra Mundial.
- **1962 - desastre da TALIDOMIDA (1959-61)**- responsável pela má formação embrionária dos membros superiores de diversas crianças (focomelia) - Surge, então, uma nova geração de leis de medicamentos no mundo inteiro, à exemplo da Norte Americana, exigindo estudos de segurança e eficácia para comercialização de medicamentos.



MARCOS RELEVANTES DA HISTÓRIA DA PESQUISA CLÍNICA

- **1964- Declaração de Helsinque** - Marco ético internacional para regulamentação de pesquisas envolvendo seres humanos - introduz o conceito de "comitês de ética independentes".
- **1977 - GCP (Boas Práticas Clínicas -BPC)** - regulamento da FDA que tem por objetivo garantir a qualidade dos dados obtidos nos estudos clínicos, além de zelar pela segurança e bem estar dos sujeitos de pesquisa.
- **1995- GCP/OMS - Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products** - padrão para condução de pesquisas clínicas com medicamentos feito a partir das regulamentações locais de países desenvolvidos.
- **1996- ICH (conferência Internacional de Harmonização)** - Harmonização de padrões de qualidade ética e científica preconizados pelos EUA, Europa e Japão, respeitando preceitos éticos internacionais e regulamentos locais - GCP/ICH



MARCOS LEGAIS DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

- 1988 - Resolução CNS nº 1/88 MS - Primeira regulamentação em Pesquisa na Área da Saúde.
- 1996 - 1997 - Resoluções do CNS/MS - Foco ético (*Resolução nº 196)
 - Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos
 - Incorpora os quatro referenciais básicos da bioética:
 - Autonomia
 - Não maleficência
 - Beneficência
 - Justiça
 - Estabelece a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP



MARCOS LEGAIS DA PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

- **1998:** Portaria 911 - 1º Normatização da Vigilância Sanitária. Revogada.
- **1999:** Lei 9782 - Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Anvisa.
- **2004:** RDC 219/04 - Avaliação de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde ocorrida em território nacional.



RDC 39 de 5 de junho de 2008.

**Nova Regulamentação em Pesquisa
Clínica
ANVISA**



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

PESQUISA CLÍNICA - RDC nº 39/2008

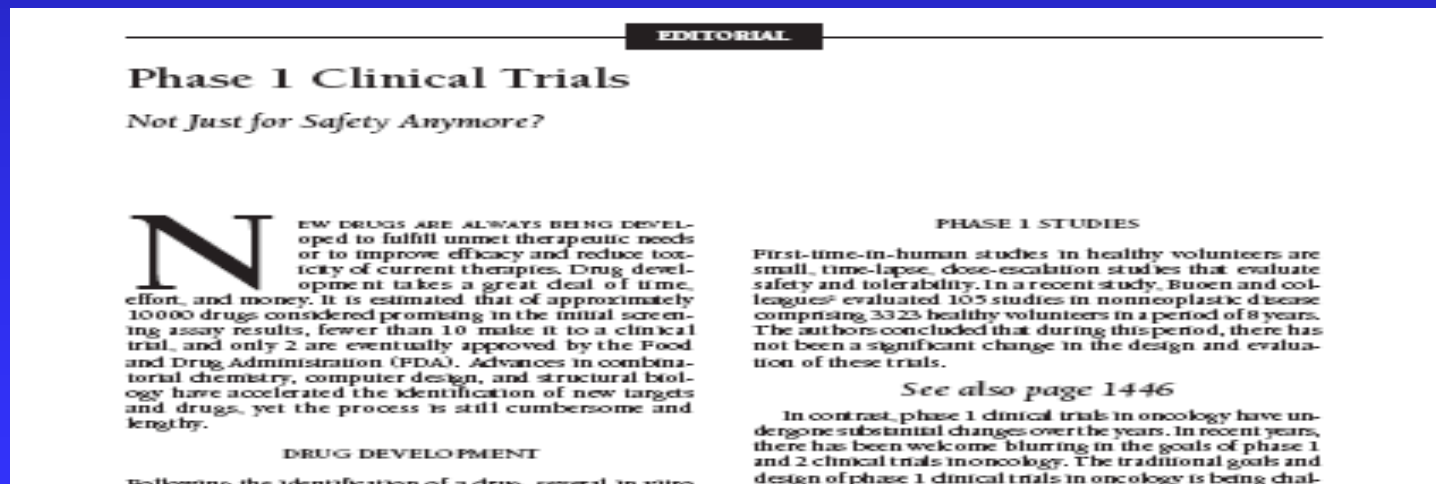
Anvisa/MS

“Qualquer investigação em seres humanos, envolvendo intervenção terapêutica e diagnóstica com produtos **registrados ou passíveis de registro**, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos do(s) produto(s) investigado(s), e/ou identificar eventos adversos ao(s) produto(s) em investigação, averiguando sua segurança e/ou eficácia, que poderão subsidiar o seu registro ou a alteração deste junto à ANVISA. Os ensaios podem enquadrar-se em quatro grupos: estudos de farmacologia humana (fase I), estudos terapêuticos ou profiláticos de exploração (fase II), estudos terapêuticos ou profiláticos confirmatórios (fase III) e os ensaios pós-comercialização (fase IV).”



Tipos de Estudos e Fases de Desenvolvimento

- Fase 1
 - 1º em humanos
 - Segurança e tolerabilidade
 - Farmacologia humana (PK)
- ARCH INTERN MED/VOL 166, JULY 24, 2006



Tipos de Estudos e Fases de Desenvolvimento

- **Fase 2**
 - Prova de Conceito
 - Dose
 - Segurança
 - PK em populações especiais e sob fatores de risco específicos



Tipos de Estudos e Fases de Desenvolvimento

- **Fase 3**
 - **Maior número de pacientes, multicêntrico;**
 - **Grupo controle;**
 - **Principal fonte de informação para fins de registro sanitário.**
 - **Estudo confirmatório**



RDC 39/2008: Melhorias implementadas



**Agência Nacional
de Vigilância Sanitária**

www.anvisa.gov.br

Estudos passíveis de submissão à CEPEC/ANVISA:

**Pesquisas Clínicas com medicamentos
fases I, II e III e que irão subsidiar junto à
ANVISA o registro de medicamentos ou
qualquer alteração pós-registro.**



Emissão de Comunicado Especial (CE)



Estudos passíveis de Notificação à CEPEC/ANVISA:

- ✓ Pesquisas pós-comercialização (fase IV);
- ✓ Pesquisas envolvendo produtos para saúde (classe I e II);
- ✓ Pesquisas envolvendo intervenções dietéticas não passíveis de registro como produto alimentício;
- ✓ Estudos não intervencionistas.



Notificação em Pesquisa Clínica



Vinculação ao Parecer CONEP

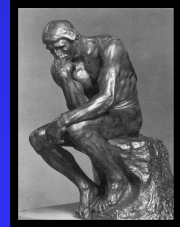
A emissão do CE não estará vinculada à apresentação do parecer de aprovação da CONEP.

No entanto, o início da pesquisa somente poderá acontecer após o recebimento de todas as aprovações éticas pertinentes.

Não cumprimento: infração sanitária.



Inclusão de Centro

RESOLUÇÃO	VANTAGENS	LIMITAÇÃO
Portaria 911/98	1º Regulação da V.S. Início	Burocrática Análise de um mesmo protocolo diversas vezes
RDC 219/04	Protocolo e Brochura analisado no momento da submissão do dossiê de anuência	Análise de estudos multicêntricos com grande número de instituições: demanda excessiva de tempo CE por centro de estudo e não por estudo
RDC 39/2008	Análise Simultânea de Centros de Pesquisa juntamente ao Centro Principal	

Licenciamento de Importação

- ✓ Possibilidade de importação de todo o quantitativo previsto para o estudo por um único CE: não mais centro a centro.



LI ÚNICO

Eventos Adversos

Melhor Sistematização de Relatos de Eventos Adversos

✓ Notivisa

✓ Foco inicial:

- Evento Adverso Grave em Pesquisa Clínica
- Brasil



Eventos Adversos Graves

• Definição

- **Eventos Adversos Graves são definidos como aqueles em que resultem qualquer experiência adversa com drogas ou produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:**
 - a) óbito;
 - b) EA potencialmente fatal (ie, aquele que, na opinião do notificante, coloca o indivíduo sob risco imediato de morte devido ao EA ocorrido);
 - c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
 - d) exige internação hospitalar do paciente ou prolonga internação preexistente;
 - e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
 - f) Outros





NOTIVISA

Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

[Acesso ao Sistema](#)

[apresentação](#) [manual](#) [cadastro](#) [esquemas XML](#) [alertas](#) [legislação](#)

destaques

[Johnson e Johnson inicia recall do produto Grampeador Cirúrgico](#)

[Adequação das soluções parenterais ao sistema fechado](#)

[Segunda nota à sociedade sobre o medicamento Arcoxia® \(etoricoxibe\)](#)

[Alerta da Boston Scientific Corporation sobre a validade do produto Sistema Obtrix transobturador médio-uretral](#)

[Alerta de recall do produto Wallstent endoprótese com sistema de liberação Unistep](#)

[Recolhimento do Equipamento para Paclitaxel da Baxter](#)

[Esclarecimentos sobre a segurança e eficácia do Ácido Linoléico Conjugado \(CLA\)](#)

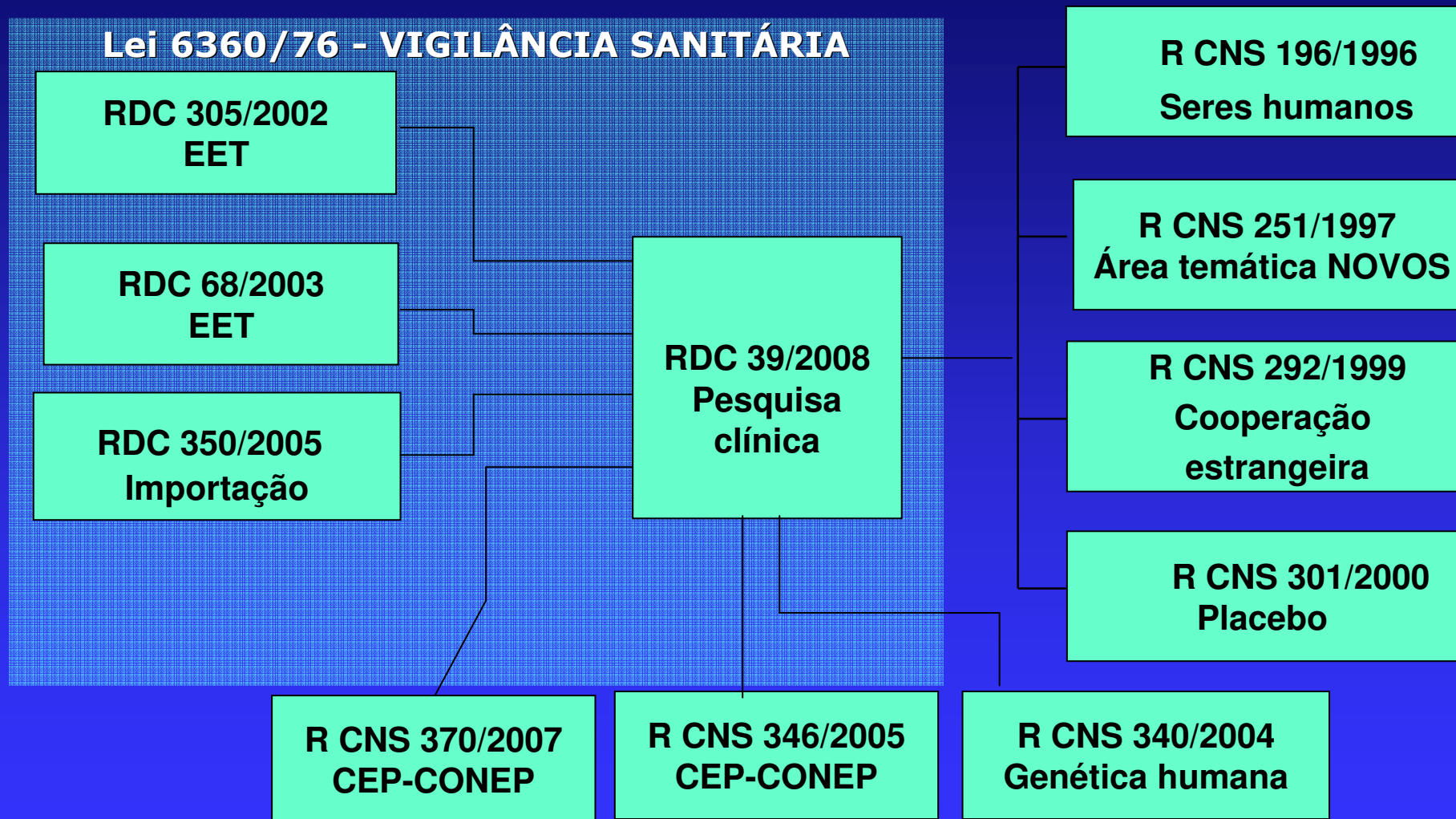
[Farmacovigilância divulga informe](#)

[Mais destaques](#)

[links de interesse](#) [fale conosco](#)



LEGISLAÇÃO PARA A REGULAÇÃO DE INVESTIGAÇÃO BIOMÉDICA EM SERES HUMANOS



SISTEMA PARA A AUTORIZAÇÃO/APROVAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

INSTÂNCIAS PARA SUBMISSÃO DO PROJETO DE PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

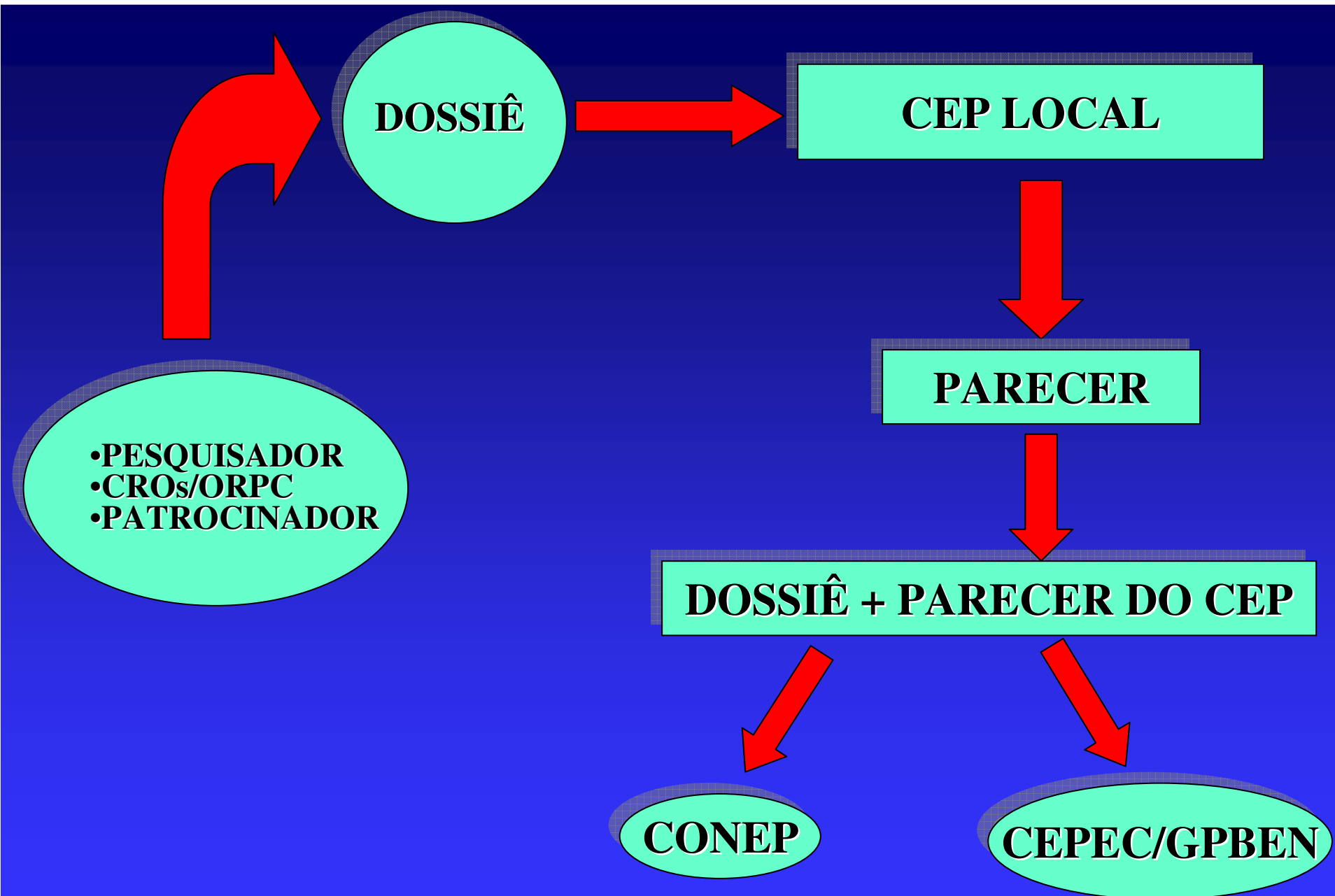
INSTÂNCIA ÉTICA

CEPs LOCAIS/ CONEP

INSTÂNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

GPBEN/ANVISA





ESTRUTURA DOS DOSSIÊS DE ANUÊNCIA EM PESQUISA CLÍNICA - RDC 39/2008

- **Ofício de Encaminhamento**
- **Formulários de Petição FPP1 e FPP2**
- **Declaração de Responsabilidade e Assistência do Patrocinador**
- **Orçamento Detalhado**
- **CNPJ/GVS**
- **Aprovação do TCLE e Protocolo – Parecer Consubstanciado do CEP e Parecer da CONEP (se aplicável)**
- **Protocolo de Pesquisa em português**
- **Carta de Compromisso do Investigador (para cada centro de pesquisa)**
- **Declaração de infra-estrutura do(s) centro(s)**
- **Situação de Registro de Fármaco Mundo e no Brasil**
- **Realização da Pesquisa em outros países/ Brasil**
- **Currículo dos Investigador(es) Principal(s) e membros da equipe**
- **Brochura do Investigador**
- **Estimativa de quantitativo**
- **Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET)**
- **Registro do Estudo Clínico na base de dados *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization***



DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO PATROCINADOR

Responsabilidades:

- prover assistência integral e gratuita aos sujeitos da pesquisa no que se refere à ocorrência de eventos adversos decorrentes da utilização dos medicamentos investigados ou procedimentos utilizados de acordo com o Protocolo Clínico aprovado;
- distribuir os medicamentos em investigação apenas às instituições de pesquisa autorizadas a participarem desta pesquisa clínica;
- Ao final da pesquisa, contabilizar a medicação importada e não utilizada no seu curso, dando sua devida destinação, quer seja sua destruição em território nacional quer seja sua devolução ao exterior, mantendo o devido registro dos procedimentos adotados;
- Divulgar os resultados da pesquisa clínica, após a conclusão da mesma com a devida análise dos dados, incluindo-se análise estatística quando aplicável, sejam tais resultados favoráveis ou não;
- Assegurar que o medicamento em estudo seja produzido de acordo com as Boas Práticas de Fabricação.



DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO INVESTIGADOR

Responsabilidades:

- conduzir a pesquisa de acordo com o protocolo de pesquisa, com as Boas Práticas Clínicas, com as Boas Práticas de Laboratório e com a Resolução 196/96.
- somente implementar mudanças no protocolo depois de notificar o patrocinador e o Comitê de Ética em Pesquisa, exceto quando for necessário proteger a segurança, direitos e bem estar do sujeito da pesquisa.
- conduzir e supervisionar a pesquisa clínica pessoalmente.
- informar o patrocinador do estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa sobre os eventos adversos graves que venham a ocorrer durante o desenvolvimento da pesquisa.
- ler e entender a informação contida na Brochura do Investigador, incluindo os riscos potenciais e efeitos colaterais da droga em estudo.
- somente iniciar a pesquisa clínica após obter as devidas aprovações éticas (CEP/CONEP) e a aprovação sanitária (ANVISA)



O QUE DEVE SER ANALISADO...



- **DADOS GERAIS:** onde, investigador, patrocinador (envolve CRO?), quantos participantes no centro, multicêntrico, etc...
- **ASPECTOS ÉTICOS:** aprovado pelo CEP e CONEP?
- **ANÁLISE DE DOCUMENTOS** (RDC 39/2008)

PROTOCOLO DE PESQUISA

ASPECTOS IMPORTANTES

- **Informações Gerais:** Título do Estudo, Protocolo, Nome do Patrocinador, etc...
- **Informações sobre os fundamentos:** Resumo de achados não clínicos e clínicos relevantes ao estudo, descrição e justificativa da via de administração.
- **Descrição da População a ser estudada (Critérios de inclusão e exclusão)**
- **Apresentação dos riscos potenciais conhecidos e dos benefícios, caso haja.**



PROTOCOLO DE PESQUISA

ASPECTOS IMPORTANTES

- **Objetivos e hipóteses:** Descrição detalhada dos objetivos e finalidade do estudo
- **Desenho do Estudo:** Tipo de desenho (duplo-cego, controlado por placebo, randomizado...), duração esperada de participação dos sujeitos de pesquisa, descrição de cada fase do estudo, etc.
- **Medidas a serem tomadas para minimizar/evitar interferências,** incluindo randomização e "mascaramento"/caráter cego;
- **Quebra do código cego:** Utilização dos dados dos sujeitos.



PROTOCOLO DE PESQUISA

ASPECTOS IMPORTANTES

Tratamento em investigação:

Posologia; Duração dos tratamentos; Adesão ao tratamento;

Terapia de resgate.

Avaliação da Eficácia: Especificação dos Parâmetros de Eficácia.

Avaliação da Segurança: Especificação dos Parâmetros de Segurança.

Estatística: Razão para escolha do tamanho da amostra, nível de significância



PROTOCOLO DE PESQUISA ASPECTOS IMPORTANTES

Encerramento do estudo:

Acompanhamento dos sujeitos de pesquisa;

Critérios para o encerramento precoce do estudo;

Existência de Comitê de monitoramento de dados.



PROTOCOLO DE PESQUISA ASPECTOS IMPORTANTES

Resultados da pesquisa:

Publicação dos resultados, sejam eles favoráveis ou não.

Relato de eventos adversos:

Registro de eventos adversos;

Acompanhamento dos sujeitos



Conclusão da análise da CEPEC/GPBEN

- Deferimento



Emissão de CE

- Indeferimento

ACOMPANHAMENTO DE ESTUDOS APÓS AUTORIZAÇÃO - RDC 39/2008

- As emendas ao protocolo de pesquisa devem ser peticionadas na ANVISA pelo patrocinador ou pelo seu representante legal juntamente com uma cópia do documento que comprove a sua autorização pela referida entidade ética.
- O patrocinador, ou investigador-patrocinador, ou ORPC deverá peticionar na ANVISA relatórios sobre a pesquisa, com periodicidade anual e um relatório final.

A não protocolização dos relatórios anuais implicam no cancelamento imediato do CE .



ACOMPANHAMENTO DE ESTUDOS APÓS AUTORIZAÇÃO - RDC 39/2008

• A ANVISA poderá também, durante o transcurso de uma pesquisa clínica, solicitar mais informações aos responsáveis pela sua execução e/ou monitoramento, bem como realizar inspeções nos centros peticionados, verificando o grau de aderência à legislação brasileira vigente e às Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas em Boas Práticas Clínicas).



ACOMPANHAMENTO DE ESTUDOS APÓS AUTORIZAÇÃO - RDC 39/2008

- Devem ser notificados os eventos adversos graves, possíveis, prováveis ou definitivamente relacionados com o(s) produto(s) em teste, pelo investigador-patrocinador e/ou pelo patrocinador ocorridos em território nacional.
- O responsável pela pesquisa junto à ANVISA deverá notificar, a partir do conhecimento do fato, tais eventos em 15 dias úteis, excetuando-se os casos envolvendo óbito de sujeito de pesquisa, onde a notificação deve ocorrer em 7 dias úteis.



ACOMPANHAMENTO DE ESTUDOS APÓS AUTORIZAÇÃO - RDC 39/2008

Dependendo do relatório de sua inspeção, da análise de eventos adversos relatados, ou informações que venham a se tornar disponíveis, a ANVISA poderá determinar:

- interrupção temporária da pesquisa;
- suspensão das atividades de pesquisa clínica do investigador;
- cancelamento definitivo de uma pesquisa clínica no centro em questão ou em todos os centros no Brasil;
- notificar outros órgãos pertinentes (como o Conselho Federal de Medicina e Conselho Nacional de Saúde);
- manter uma lista de centros não recomendados.



ACOMPANHAMENTO DE ESTUDOS APÓS AUTORIZAÇÃO - RDC 39/2008

- Caracteriza-se como infração sanitária gravíssima as pesquisas cujo início das atividades tenha ocorrido antes das devidas aprovações sanitárias e/ou éticas, ficando o investigador e o patrocinador suspenso de suas atividades junto à ANVISA e sujeitos às penalidades previstas na Lei 6.437/77.



Visão da ANVISA sobre a Pesquisa Clínica no Brasil

- É de interesse que pesquisa clínica de boa qualidade seja realizada no Brasil
 - Pontos de vista
 - Agência reguladora: Oferece dados pré-registro em brasileiros
 - Profissionais de PC: Emprego e Treinamento
 - Instituições: Recursos
 - Pacientes: Acesso a novos tratamentos e atendimento diferenciado



Regulação de Pesquisa Clínica no Brasil

- Por que regular Pesquisa Clínica no Brasil?
 - Segurança do sujeito da pesquisa
 - Credibilidade das informações obtidas para fins de registro
 - Credibilidade do país como local onde estudos clínicos podem ser conduzidos



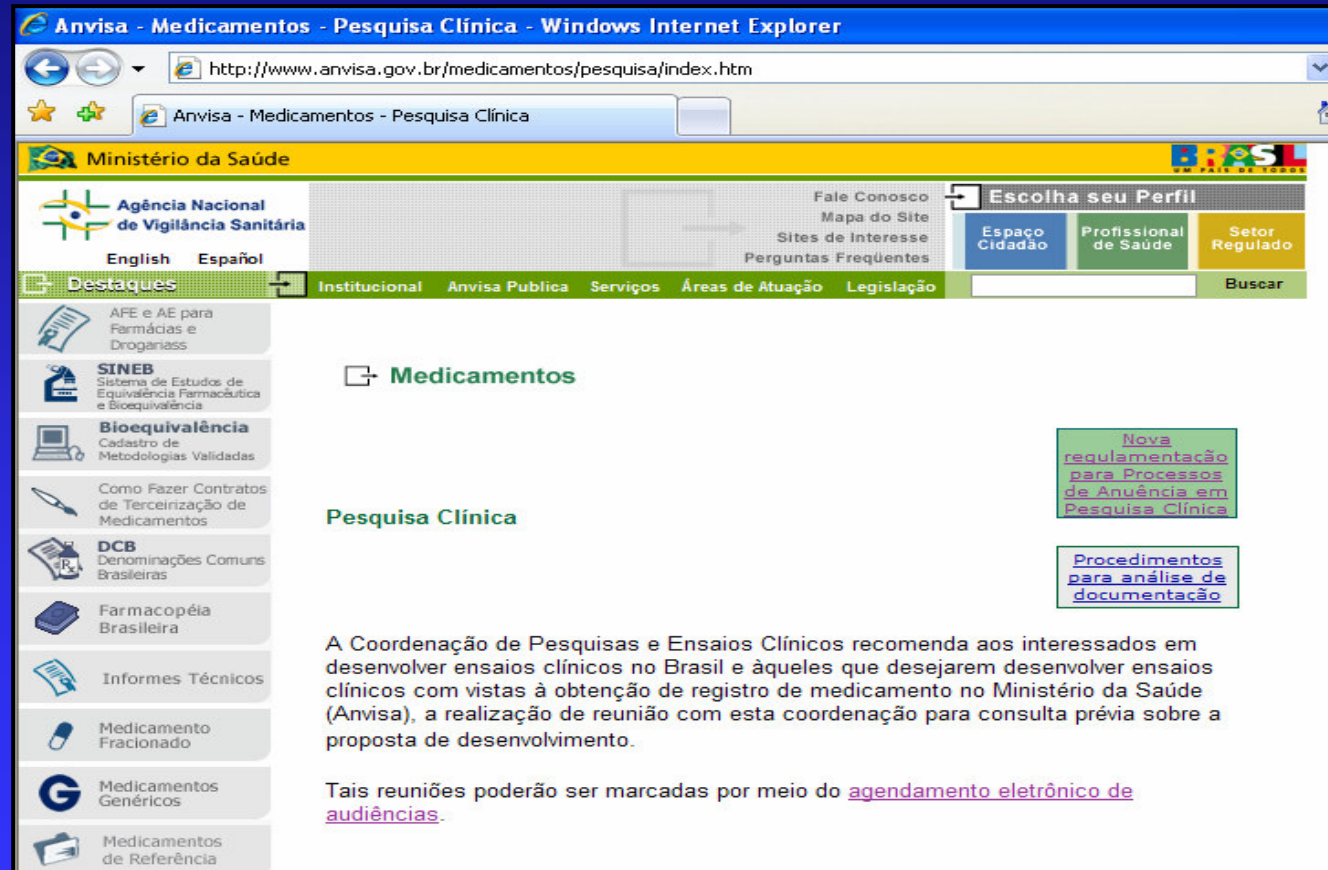
PROJETOS ANVISA EM FASE DE FINALIZAÇÃO

- ELABORAÇÃO DO GUIA DE ENSAIOS NÃO CLÍNICOS NECESSÁRIOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS.
- INTERNALIZAÇÃO DO DOCUMENTO DAS AMÉRICAS (BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS DA ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE/OMS).
- ELABORAÇÃO DO ROTEIRO PARA INSPEÇÕES EM ENSAIOS CLÍNICOS.



INTERAÇÃO ANVISA-SETOR PRODUTIVO

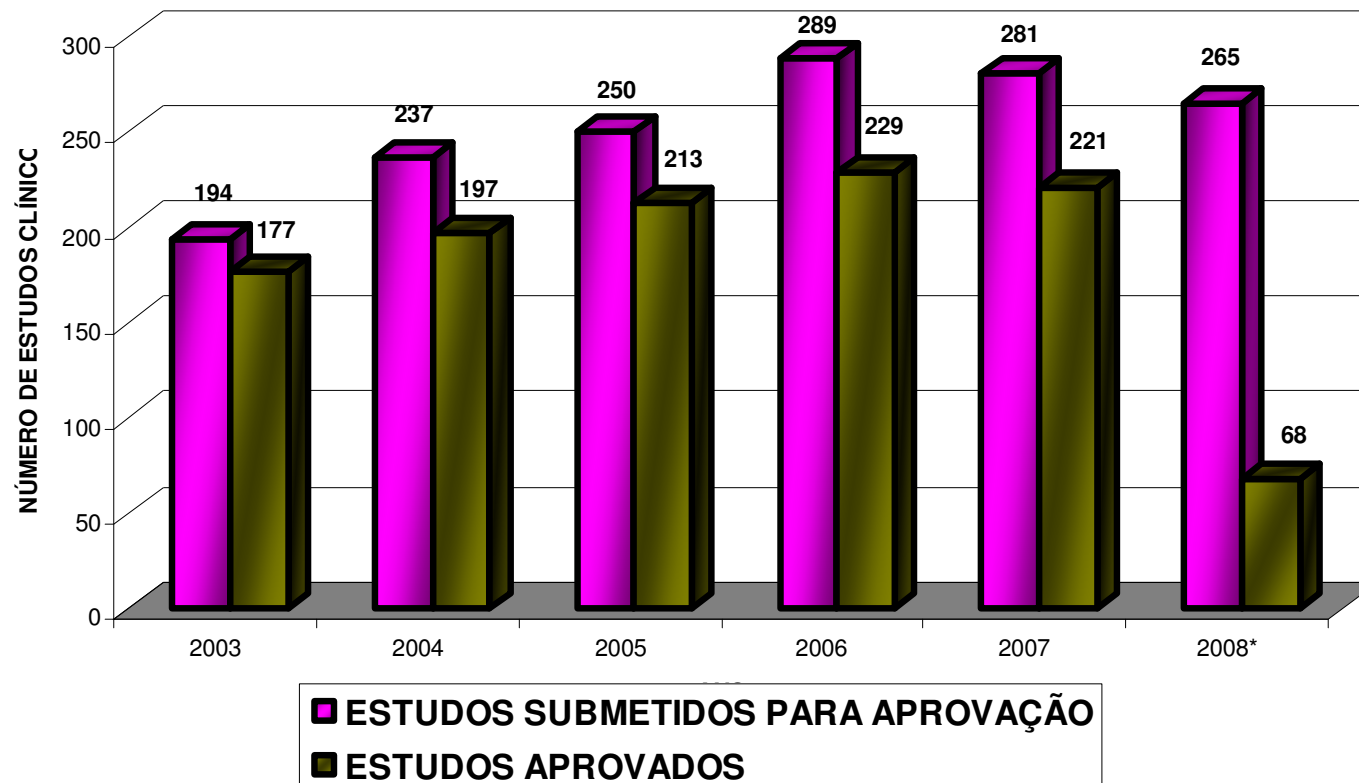
REUNIÕES PARA ASSESSORAR INVESTIGADORES E PATROCINADORES



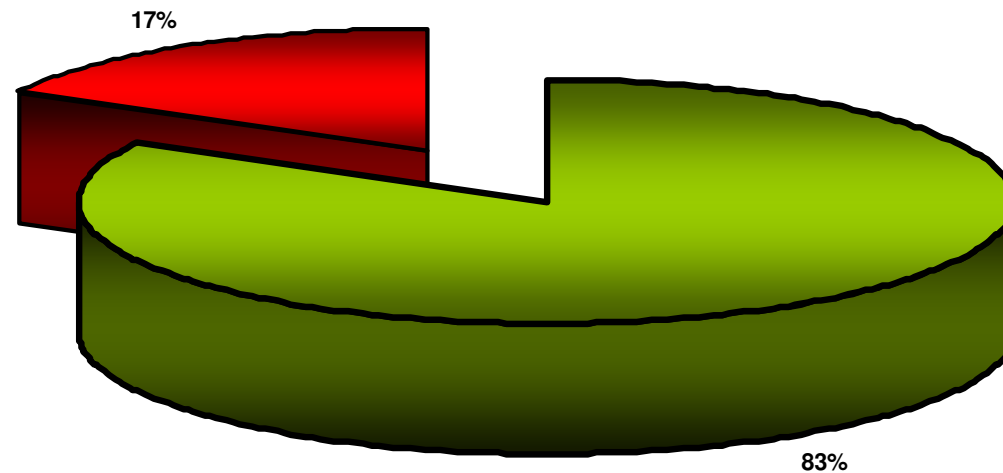
The screenshot shows the ANVISA website interface in Internet Explorer. The browser title is 'Anvisa - Medicamentos - Pesquisa Clínica - Windows Internet Explorer'. The address bar shows 'http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/index.htm'. The page header includes the 'Ministério da Saúde' logo and the ANVISA logo. A navigation menu includes 'Institucional', 'Anvisa Publica', 'Serviços', 'Áreas de Atuação', and 'Legislação'. The main content area is titled 'Medicamentos' and 'Pesquisa Clínica'. A sidebar on the left lists various services like 'AFE e AE para Farmácias e Drogarias', 'SINEB', 'Bioequivalência', etc. The main text under 'Pesquisa Clínica' states: 'A Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos recomenda aos interessados em desenvolver ensaios clínicos no Brasil e àqueles que desejarem desenvolver ensaios clínicos com vistas à obtenção de registro de medicamento no Ministério da Saúde (Anvisa), a realização de reunião com esta coordenação para consulta prévia sobre a proposta de desenvolvimento. Tais reuniões poderão ser marcadas por meio do [agendamento eletrônico de audiências](#).' There are two callout boxes: 'Nova regulamentação para Processos de Anuência em Pesquisa Clínica' and 'Procedimentos para análise de documentação'.



APROVAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS - ANVISA



APROVAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS - ANVISA (2003-2007)



- ESTUDOS APROVADOS
- ESTUDOS NÃO APROVADOS

OBRIGADA!

pesquisaclinica@anvisa.gov.br

www.anvisa.gov.br



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br