

RELATÓRIO DE ATIVIDADES DA COPEC - 2017

MEDICAMENTOS

1ª edição

Brasília, 13 de agosto de 2018.

Coordenação de Ensaio Clínico em Medicamentos e Produtos Biológicos

Flávia Regina Souza Sobral

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia - Substituto

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - Substituto

Raphael Sanches Pereira

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. PROCESSOS DE DDCM	2
3. ENSAIOS CLÍNICOS	4
3.1 Características dos Ensaios Clínicos Autorizados	4
3.2. Início de ensaios clínicos após autorização	8
3.3. Cancelamento de ensaios clínicos	10
4. MODIFICAÇÕES E EMENDAS	10
5. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS	11
6. USO COMPASSIVO E ACESSO EXPANDIDO	12
7. CONCLUSÃO	13
8. HISTÓRICO DE EDIÇÕES	13

1. INTRODUÇÃO

A RDC 09/2015 trouxe avanços significativos na redução de prazos de avaliação de ensaios clínicos pela Anvisa por meio do DDCM (Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento). Visando o aprimoramento constante do processo de avaliação de ensaios clínicos, a Anvisa tem realizado várias ações como a publicação de Manuais, Documentos de Perguntas e Respostas e realização de reuniões com o setor regulado. Para a avaliação da implementação da norma, a COPEC tem acompanhado e mapeado constantemente o seu processo de trabalho.

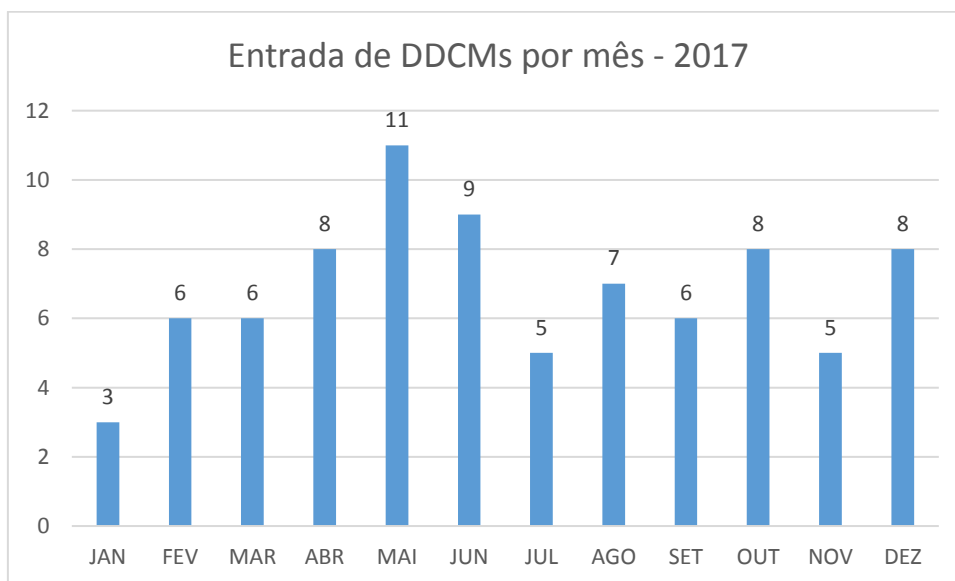
Portanto, esse relatório tem o objetivo de dar publicidade às atividades exercidas pela área, bem como auxiliar no mapeamento de processos que visem a redução dos prazos de análise, sem que isso possa comprometer a qualidade das avaliações.

Dessa forma, seguem os dados referentes aos DDCMs, ensaios clínicos, usos compassivos, acessos expandidos e inspeções em BPC realizadas em 2017.

2. PROCESSOS DE DDCM

- **Entrada:**

No ano de 2017 tivemos a entrada de 82 DDCMs conforme gráfico abaixo:



Apesar das variações, há uma média de 7 DDCMs por mês. Mas, essa entrada apresenta períodos de sazonalidade. No geral, o primeiro trimestre de cada ano é marcado por um número menor de submissões. Também é comum a entrada de um número bem maior de processos no mês de dezembro de cada ano. Esse fato não ocorreu em 2017.

- **Saída:**

Em 2017, foram autorizados 71 DDCMs sendo que desses, 35% (25) corresponderam a medicamentos biológicos e 65% (46) a sintéticos. Dos DDCMs autorizados, 2,81% (2) corresponderam a medicamentos experimentais imun-oncológicos, 5,63% (4) foram relacionados às doenças raras/negligenciadas e 1,40% (1) aos biossimilares.

Em relação ao fato de o medicamento ser registrado antes da submissão do DDCM, foi verificado que 29,6% (21) possuíam registro em alguma outra agência reguladora, em nível mundial, e 19,7% (14) possuíam registro na Anvisa.

Um percentual de 16,9 % (12) dos DDCMs autorizados continham ensaios clínicos pediátricos no plano de desenvolvimento, sendo que 12,7 % (9) desses estudos foram solicitados e autorizados para serem conduzidos no Brasil. A realização de ensaios clínicos com população pediátrica no Brasil pode trazer benefícios e mais conhecimentos considerando o fato de que ela tem características metabólicas e de desenvolvimento diferenciados em relação à população adulta.

- **Prazo de manifestação final para processos de DDCM:**

O prazo de manifestação final para avaliação de DDCM, relacionado às petições de 2017, estão apresentados na tabela abaixo, tanto em termos de mediana, quanto em termos de média:

Tipo de Documento	Média (dias)	Mediana (dias)
Documento para Importação (referente às petições de menor complexidade Fase 3, multinacionais, sintéticos)	137	128
Comunicado Especial (referente às petições de maior complexidade como biológicos, Fases 1 e 2 e estudos nacionais).	281	248

O tempo é afetado não só pelo prazo Anvisa, mas também por questões como tempo de submissão do protocolo clínico, tempo de resposta às exigências pelo setor regulado.

Cabe ressaltar que no caso dos processos mais complexos, há um tempo maior para cumprimento de exigências por parte das empresas. O prazo de resposta às exigências por parte das empresas pode ser de até 120 dias. Com isso, o prazo médio máximo de manifestação final, somando o prazo da Anvisa ao do setor regulado (processos mais complexos) corresponde a 9 meses.

3. ENSAIOS CLÍNICOS

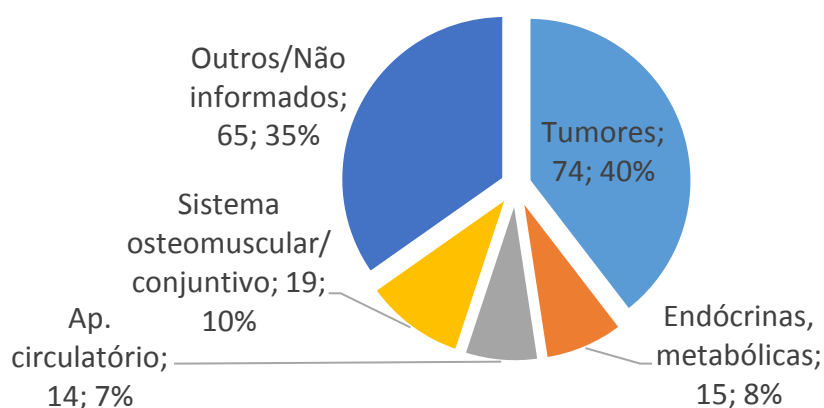
A COPEC autorizou a realização de 187 ensaios clínicos no ano de 2017.

3.1 Características dos Ensaio Clínicos Autorizados

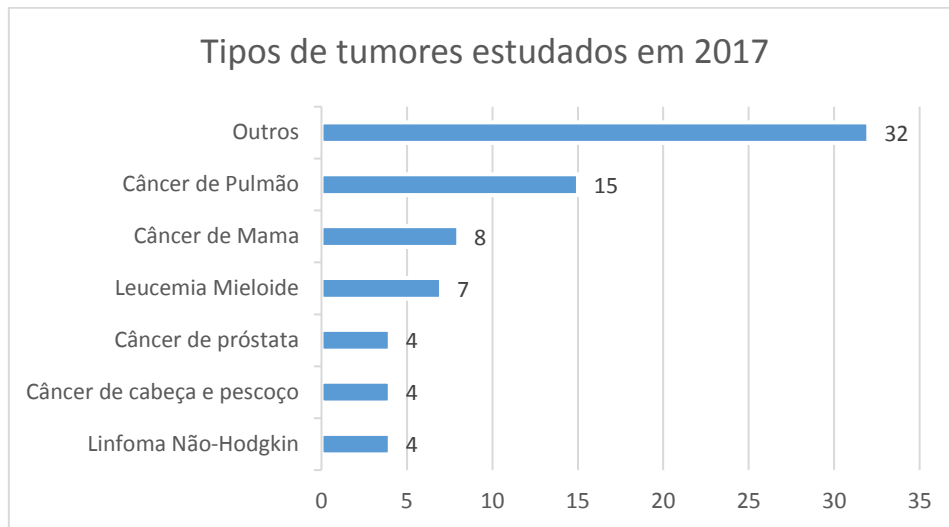
- Perfil pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10):

Dos estudos autorizados pela COPEC, 40% corresponderam a tumores (74), 8% (15) referiram-se a doenças endócrinas e metabólicas, dando ênfase à diabetes, 7% (14) ao aparelho circulatório, 10% (19) às doenças do sistema osteomuscular/conjuntivo com ênfase em artrite reumatoide e 35% (65) às demais classificações do CID-10.

Perfil de Ensaio Clínicos 2017 por CID-10



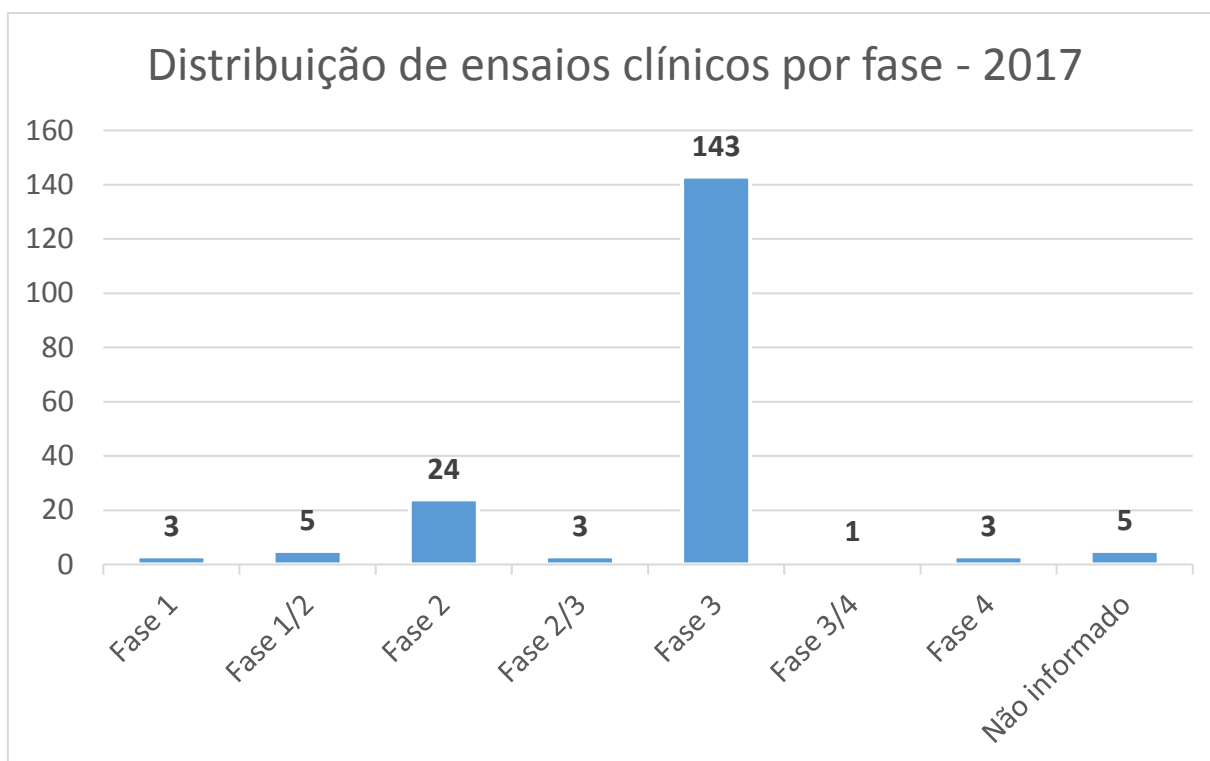
Os tumores mais estudados foram câncer de pulmão (20,2%; 15), mama (10,8%, 8), leucemia mieloide (9,5%,7), próstata (5,4%, 4), cabeça e pescoço (5,4%,4) e linfoma não Hodgkin (5,4%,4). Os demais não tiveram valores individuais expressivos, sendo representados no conjunto como outros (43,3%, 32).



Cabe ressaltar que as características dos ensaios clínicos refletem as comorbidades de importância global, muitas das quais têm prevalência significativa em nossa população, como vários tumores estudados. Por outro lado, o mesmo não se verifica em relação às doenças típicas de países em desenvolvimento como as infecto-parasitárias ou alguns tumores como o de colo de útero ou cervical.

- Perfil por fase de desenvolvimento clínico:

No Brasil, os ensaios clínicos de fase 3 ainda são preponderantes em relação aos demais estágios de desenvolvimento. Os estudos iniciais geralmente são concentrados nos países que possuem as matrizes das grandes empresas farmacêuticas. Dos ensaios clínicos autorizados em 2017, 76% (143) corresponderam exclusivamente aos de Fase 3, 13% (24) aos de Fase 2 e 1% (3) aos de Fase 1, conforme gráfico abaixo:



- Perfil por cooperação estrangeira versus exclusivamente nacionais:

Os estudos de cooperação estrangeira correspondem a 93% (174) dos ensaios clínicos autorizados. Normalmente, os ensaios clínicos nacionais se referem a adequações pós registro ou inovações incrementais¹. Com base nos dados observados, o Brasil não é tradicionalmente um país de inovação radical². Países com tradição em inovação radical têm como características um maior número de ensaios clínicos.

¹ Inovação Incremental: desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país (RDC 200/2017).

² Inovação Radical: desenvolvimento de nova molécula não registrada no país (RDC 200/2017).

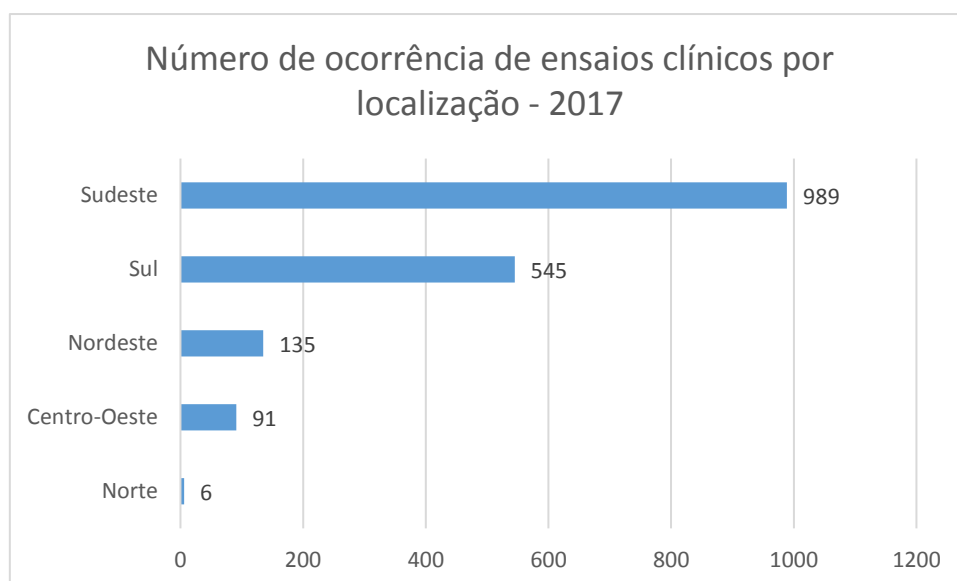


- Perfil por região:

Os ensaios clínicos autorizados em 2017 foram preponderantemente concentrados nas regiões Sul e Sudeste. Dos 1766 locais de ocorrência de pesquisas clínicas, 87% estavam nas regiões Sul e Sudeste, com ênfase nos estados de São Paulo (728 ocorrências) e Rio Grande do Sul (378 ocorrências).

A região Norte foi a de menor concentração, com apenas 6 locais de ocorrência de ensaios clínicos.

Esses dados evidenciam o quanto o país ainda precisa explorar outras regiões, aumentando o acesso de pacientes a terapias promissoras de forma mais precoce e gerando mais empregos e educação nesse campo da saúde. Além disso, a concentração nas regiões sul e sudeste pode levar à saturação de centros de pesquisa limitando a realização de ensaios clínicos no país.



- Prazos para manifestação final de avaliação de protocolos de ensaio clínico:

De acordo com os dados de 2017, temos os seguintes prazos para finalizações de petições de protocolos clínicos:

Tipo de Documento	Média (dias)	Mediana (dias)
Comunicado Especial Específico referentes às Notificações Fase 4 e estudos observacionais	21	2
Documento para Importação (referente às petições de menor complexidade Fase 3, multinacionais, sintéticos)	105	83
Comunicado Especial (referente às petições de maior complexidade como biológicos, Fases 1 e 2 e estudos nacionais).	186	180

Ressalta-se que o prazo total de avaliação corresponde ao prazo de avaliação da Anvisa e o prazo que o setor regulado leva para responder aos questionamentos da agência. Por isso, esses prazos podem variar também conforme o tempo que o responsável pela submissão leva para responder às demandas na Anvisa. Atualmente, esse prazo pode ser de até 120 dias. Somando-se o prazo da Anvisa com o do setor regulado, o prazo médio máximo de avaliação total de protocolos de ensaios clínicos é de 6 meses.

Cabe esclarecer que o dado de entrada da petição é considerado como o prazo da submissão dos protocolos de ensaio clínico (petições de anuência ou modificações por inclusão). Essa data de submissão de protocolo de pesquisa clínica, na maioria dos casos, não corresponde à data de submissão de DDCM que é submetida muito antes dessa petição.

3.2. Início de ensaios clínicos após autorização

Em 2017, a COPEC recebeu 114 petições informando sobre o início de ensaios clínicos. Foi feita uma avaliação do tempo entre a autorização dos ensaios clínicos pela Anvisa e o seu início no país. De acordo com a RDC 09/2015, o início do ensaio clínico no Brasil corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no país. De acordo com o levantamento realizado, a COPEC obteve os seguintes dados:

O início de ensaios clínicos para as petições de 2017 teve uma mediana de 146 dias, ou seja 4,9 meses. Considerando a presença de Outliers, a COPEC acredita que a mediana seria uma medida de tendência central mais adequada para essa avaliação.



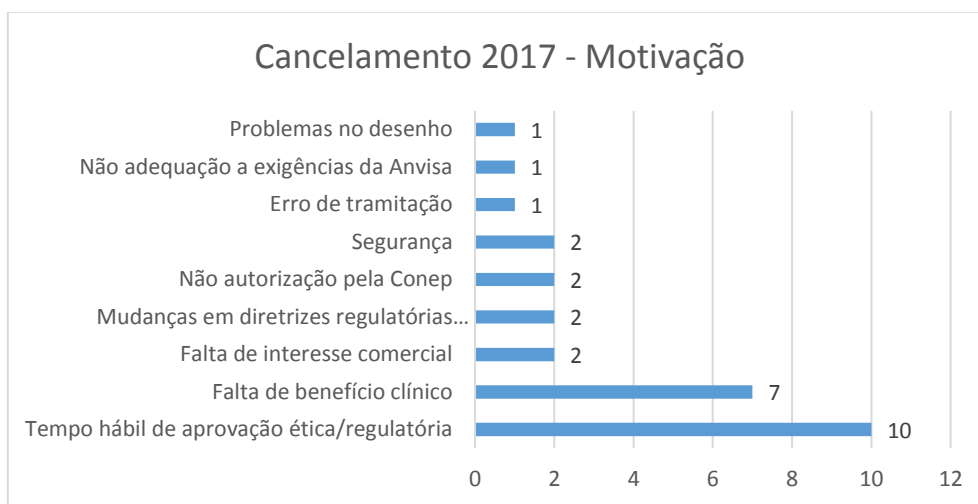
Outro dado obtido em relação às petições de início de ensaio clínico submetidas em 2017 é que estas se referem a apenas 61% (114) dos ensaios clínicos autorizados no mesmo ano. Dessa forma, foi constatada a subnotificação de início de ensaios clínicos. Importante considerar que ensaios clínicos autorizados no final de 2017 podem ainda não terem tido a notificação submetida naquele ano. Embora, isso poderia não ser a principal razão do percentual obtido. De acordo com a RDC 09/2015, a notificação de início e fim de estudo é um dos requisitos obrigatórios. A ausência dessa informação compromete ações importantes da COPEC como: inspeções em BPC, levantamentos dos principais motivos e fatores que levam ao atraso no início de ensaios clínicos e a implementação de outras estratégias internas e externas que possam tornar a realização de ensaios clínicos cada vez mais atrativas no Brasil.

Essa notificação também permite identificar fatores que possam estar contribuindo para o atraso do início dos ensaios clínicos após a aprovação regulatória. Embora há que se preponderar que existem doenças associadas a um difícil potencial de recrutamento, esse não pode ser considerado o único fator de atraso. Visando a agilidade no início dos ensaios clínicos no país, é essencial que os diversos atores envolvidos no processo contribuam para a investigação das principais causas somatórias para o início dos ensaios clínicos.

3.3. Cancelamento de ensaios clínicos

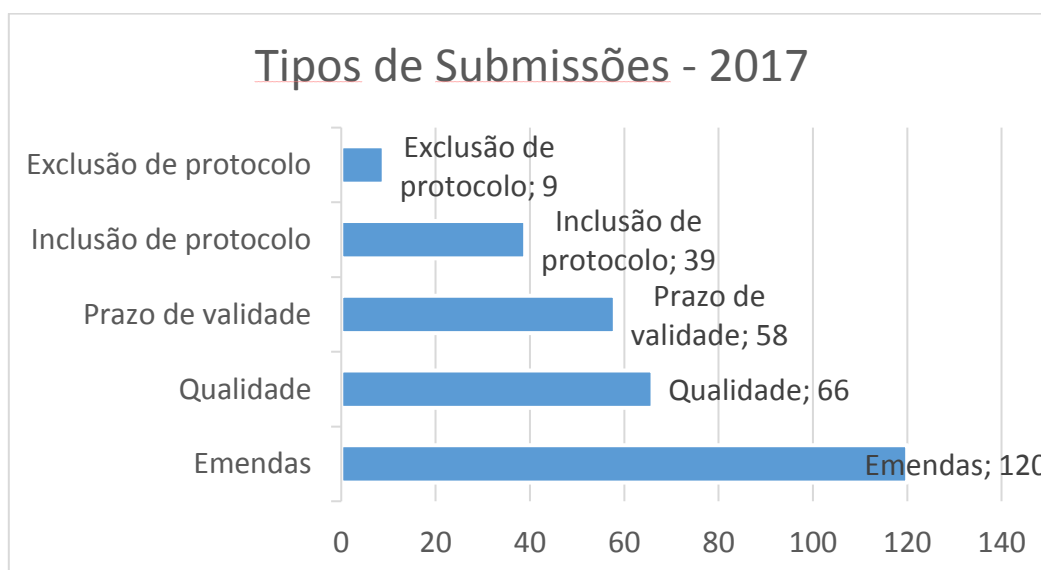
Houve 28 solicitações de cancelamento, das quais as principais causas relatadas foram:

- 1- Tempo hábil de aprovação ética/regulatória.
- 2- Falta de benefício clínico.



4. MODIFICAÇÕES E EMENDAS

No ano de 2017, a COPEC recebeu 292 petições de emendas e modificações substanciais. Dessas petições, 41% (120) corresponderam a emendas ao protocolo previamente autorizado pela Anvisa.



Para minimizar o impacto dessas petições, a Anvisa atualizou o Manual de Emendas e Modificações de forma a adequar o entendimento do que seria “Substancial” para aquelas alterações que a agência considera fundamentais que sejam avaliadas antes de sua implementação.

5. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

A área técnica realizou 3 inspeções em BPC em 2017. A adequação de procedimentos internos, bem como da atualização da Instrução Normativa, principalmente considerando a inspeção em patrocinadores e ORPC`s (Organizações Representativas de Pesquisas Clínicas) contribuíram para o baixo número de inspeções nesse ano. Devido ao número limitado de inspeções, apresentamos abaixo os achados considerando todo o banco de dados e não somente aquelas realizadas em 2017.

Em geral, os principais achados foram:

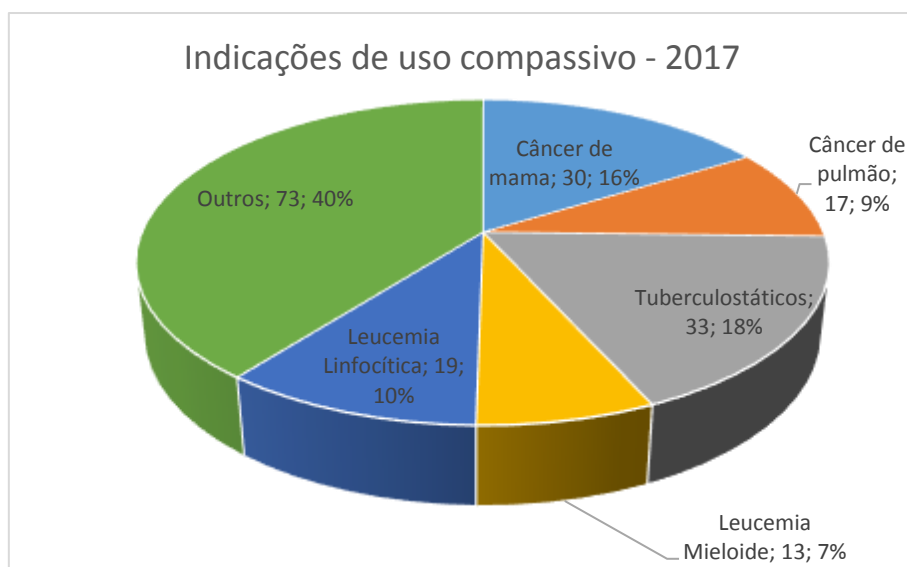
- Problemas relacionados a treinamentos da equipe em procedimentos do estudo, POPs ou em Boas Práticas Clínicas: ausência de treinamentos, registro de treinamentos deficientes, treinamentos realizados com atraso sem justificativa;
- Ausência de registro de reuniões internas de equipe (tanto do centro, como de patrocinador/ORPC);
- Problemas relacionados a POPs: ausência de POPs, deficiência nos POPs existentes, falta de aderência aos POPs;
- Problemas de delegação de responsabilidades: funcionários não delegados realizando atividades específicas do estudo; preenchimento incorreto da lista de delegação de tarefas;
- Problemas relacionados a Eventos Adversos Graves (EAGs): ausência de notificação de EAGs à Anvisa, discrepâncias entre a documentação enviada à Anvisa e a presente nos arquivos, falta de reconciliação de EAGs (documento-fonte x CRF x formulário de notificação de EAG x reporte à Anvisa), falta de detalhamento no relato de EAGs, preenchimento incorreto de alguns campos do formulário;
- Problemas relacionados à documentação-fonte: ausência de detalhes relevantes no prontuário, transcrição de dados diretamente no CRF, ausência de documento-fonte;
- Problemas relacionados aos arquivos do estudo: sala sem controle de acesso, falta de organização, documentos ausentes, falta de evidências de revisão do arquivo;

- Problemas relacionados a TCLEs: deficiência no processo de consentimento, falta de assinatura de testemunha parcial, quando aplicável;
- Falta de supervisão ou problemas relacionados ao gerenciamento do estudo;
- Falta de aderência aos planos de monitoria;
- Problemas relacionados à manutenção do caráter cego do estudo e deficiência no processo de quebra de cegamento;
- Problemas relacionados aos relatórios de monitoria: falta de detalhamento em achados encontrados na visita de monitoria (causa raiz, ações tomadas, decisão tomada pelo patrocinador, impacto para o estudo, etc); falta de acompanhamento de pendências de visitas anteriores nas visitas subsequentes, discrepância de informações com outros documentos do estudo ou dentro do próprio relatório;
- Falta de envolvimento do investigador principal em questões importantes do centro/estudo;
- Problemas relacionados ao medicamento experimental: excursões de temperatura sem documentação que embasaram a liberação do produto; inconsistências no formulário de contabilidade do medicamento;
- Problemas relacionados ao sistema do CRF: falha de segurança, limitações do sistema (por exemplo, sem registro da entrada do dado inserido pela primeira vez na trilha de auditoria);
- Ausência ou deficiência nas aprovações éticas ou regulatórias;
- Problema de qualidade dos serviços externos contratados;
- Falta de documentação sobre o histórico do estudo (por exemplo, motivo da não realização de uma visita de qualificação, motivo de não ter iniciado determinado centro, racional para ausência de determinada versão de TCLE ou outro tipo de documento).

6. USO COMPASSIVO E ACESSO EXPANDIDO

Em 2017, a Anvisa autorizou 185 programas de uso compassivo. Ainda, foram aprovados 5 programas de acesso expandido.

O gráfico abaixo representa as indicações terapêuticas mais solicitadas relativas às petições de uso compassivo aprovadas em 2017. Medicamentos para as indicações de tuberculose, câncer de mama, pulmão e as leucemias foram as solicitações mais prevalentes no ano de 2017.



7. CONCLUSÃO

Com esse relatório, a Anvisa pretende dar transparência às suas ações e contribuir com os diversos atores envolvidos no processo, para a busca de soluções conjuntas, que contribuam para o crescimento do número de ensaios clínicos de qualidade e que sejam também capazes de responder às necessidades do Brasil.

8. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	13/08/2018	Emissão inicial