

RELATÓRIO DE ATIVIDADES DA COPEC - 2018

Coordenação de Ensaio Clínico em Medicamentos e Produtos Biológicos

Flávia Regina Souza Sobral

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

Livia Carolina de Abreu Ribeiro

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Gustavo Mendes Lima Santos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. PROCESSOS DE DDCM.....	2
3. ENSAIOS CLÍNICOS	5
3.1 Características dos ensaios clínicos autorizados.....	5
3.2. Prazo para início de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa	11
3.3. Cancelamento de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa.....	12
4. MODIFICAÇÕES E EMENDAS	13
5. INSPEÇÕES EM BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS	14
6. USO COMPASSIVO E ACESSO EXPANDIDO	15
7. CONCLUSÃO	16
8. HISTÓRICO DE EDIÇÕES	16

1. INTRODUÇÃO

A RDC 09/2015 trouxe avanços significativos na redução de prazos de avaliação de ensaios clínicos pela Anvisa por meio dos processos de DDCM (Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento). Visando o aprimoramento constante do processo de avaliação de ensaios clínicos, a Anvisa tem realizado várias ações, dentre as quais destacam-se: publicação de Manuais para Instrução de processos; publicação de Documento de Perguntas e Respostas, apresentação e discussão com o setor regulado sobre o panorama das principais exigências emitidas em 2018 relacionadas aos processos submetidos para avaliação da COPEC; realização de reuniões técnicas com o setor regulado, etc. Adicionalmente, a COPEC tem realizado o monitoramento da aplicação da RDC nº 09/2015 com o objetivo de aperfeiçoamento de seus processos de trabalho.

Portanto, esse relatório tem o objetivo de dar publicidade às atividades realizadas pela área, e auxiliar na identificação de oportunidades de melhorias de processos que visem a redução dos prazos de análise, mantendo-se a qualidade das avaliações.

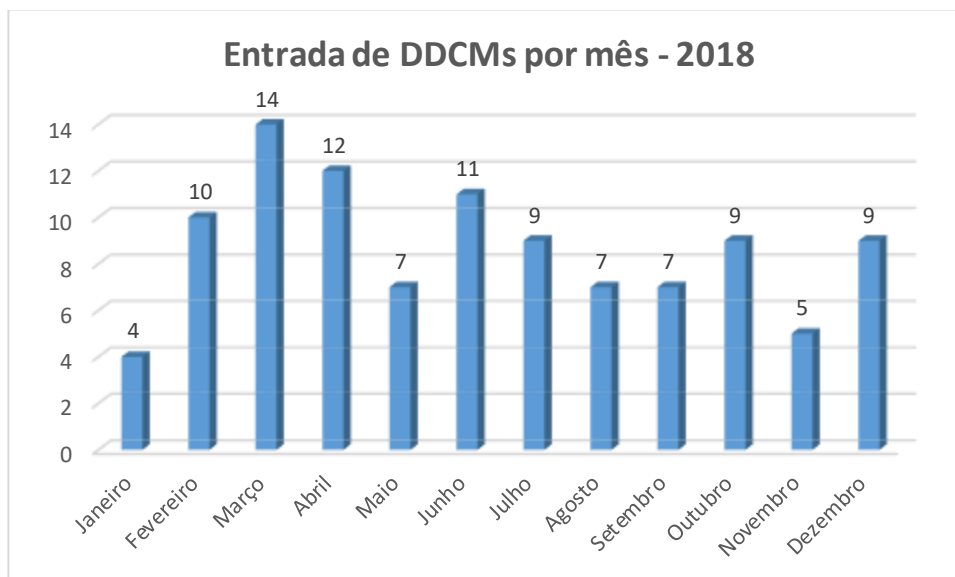
Dessa forma, seguem os dados referentes aos processos de DDCMs, ensaios clínicos, uso compassivo, acesso expandido e inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC), realizadas em 2018.

2. PROCESSOS DE DDCM

- **Entrada/Submissão:**

No ano de 2018 foram submetidos 104 DDCMs conforme gráfico abaixo (Gráfico 1):

Gráfico 1 – Entrada de DDCMs por mês (2018)



Apesar da variação do número de DDCMs submetidos ao longo do ano de 2018, houve uma média de 9 DDCMs submetidos por mês, com uma certa tendência à sazonalidade, como observado nos meses de março e abril, em que foram submetidos 14 e 12 processos de DDCMs, respectivamente.

- **Saída/Autorizados e não autorizados:**

Em 2018, foram autorizados 94 DDCMs, dos quais, 40,4% (38) corresponderam a medicamentos biológicos, 57,5% (54) a sintéticos e 2,1% (2) a fitoterápicos. Dos 94 DDCMs autorizados no período avaliado, 5,3% (5) corresponderam a medicamentos experimentais imuno-oncológicos, 11,7% (11) foram relacionados às doenças raras/negligenciadas e 3,2% (3) aos biossimilares.

Em relação ao fato de o medicamento ser registrado antes da submissão do DDCM, foi verificado que 31,9% (30) possuíam registro em alguma outra agência reguladora, em nível mundial, e 20,2% (19) possuíam registro na Anvisa.

Ressalta-se que 34,0% (32) dos DDCMs autorizados continham ensaios clínicos pediátricos no plano de desenvolvimento, dos quais 24,5% (23) receberam autorização para serem conduzidos no Brasil. Considerando o fato de que a população pediátrica apresenta características metabólicas e de desenvolvimento diferenciadas em relação à população adulta, a realização de ensaios clínicos com essa população no Brasil poderá trazer importantes benefícios e novos conhecimentos.

No período avaliado, 4 DDCMs foram indeferidos e houve 5 desistências a pedido.

A COPEC, em conjunto com a Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos (GSTCO) avaliou dois processos de terapia gênica, resultando em um deferimento e um indeferimento; estes não foram contabilizados na saída de DDCMs, mas integraram os dados de entrada.

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

Os prazos (médio e mediana) para manifestação final (autorização) da COPEC referentes aos processos de DDCMs em 2018, estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 1):

Tabela 1 – Prazos para manifestação final para processo de DDCMs

Tipo de Documento	Média (meses)	Mediana (meses)
Documento para Importação (referente às petições de menor complexidade Fase 3, multinacionais, sintéticos)	4,83	3,3
Comunicado Especial (referente às petições de maior complexidade como biológicos, Fases 1 e 2 e estudos nacionais).	9,16	8,37



Comunicado Especial	Média (meses)	Mediana (meses)
Tempo Anvisa	7,06	7,07
Tempo Setor Regulado	2,1	1,3

Ressalta-se que o tempo total de análise dos processos de DDCMs constitui-se não só pelo prazo Anvisa, mas também pelo tempo gasto entre a submissão do protocolo clínico e o tempo de resposta às exigências pelo setor regulado. Cabe ressaltar que no caso de processos de DDCMs mais complexos, frequentemente o setor regulado gasta um tempo maior para cumprimento de exigências. O prazo de resposta às exigências por parte das empresas, referente a qualquer tipo de processo e/ou petição, é de até 120 dias, conforme preconizado pela regulação vigente. Com isso, o maior prazo médio de manifestação final, somando o prazo da Anvisa ao do setor regulado (processos mais complexos) corresponde a aproximadamente 9 meses (Tabela 1).

3. ENSAIOS CLÍNICOS

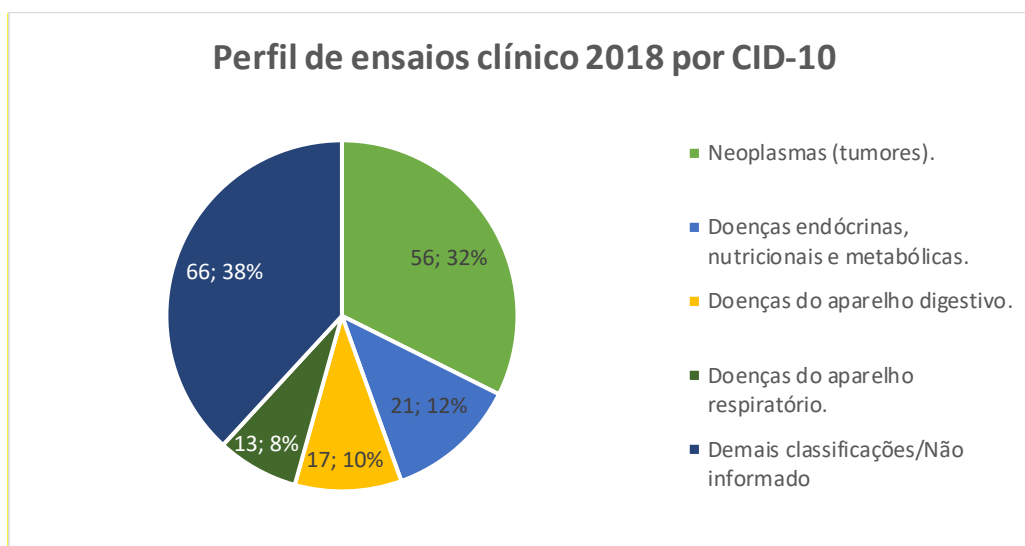
A COPEC autorizou a realização de 173 ensaios clínicos no ano de 2018.

3.1 Características dos ensaios clínicos autorizados

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

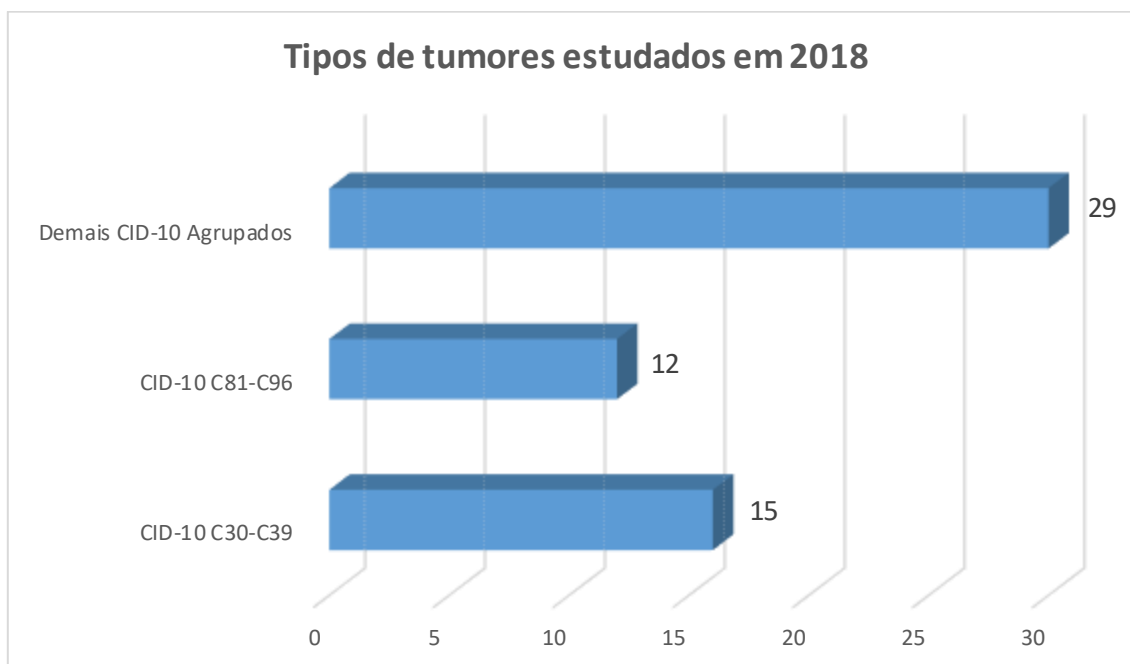
Dos 173 ensaios clínicos autorizados em 2018 pela COPEC, 32% (56) corresponderam a tumores, 12% (21) referiram-se a doenças endócrinas e metabólicas, principalmente referentes a diabetes, 10% (17) ao aparelho digestivo, principalmente a Doença de Crohn, 8% (13) relacionados às doenças do aparelho respiratório e 38% (66) às demais classificações do CID-10 (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Perfil de ensaios clínicos por CID-10 (2018)



Fazendo-se um recorte sobre tumores mais estudados nos ensaios clínicos autorizados em 2018, os do aparelho respiratório e órgãos intratorácicos (CID-10 C30-C39) representaram a maior parcela, correspondendo a 15 ensaios clínicos (27%), seguidos de tumores dos tecidos linfáticos, hematopoiético e tecidos correlatos (CID-10 C81-C96) que corresponderam a 12 ensaios clínicos (21%). Os demais tipos de tumores estudados não tiveram valores individuais expressivos, sendo representados no conjunto como outros (52%, 29) (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Tipos de tumores estudados nos ensaios clínicos autorizados em 2018



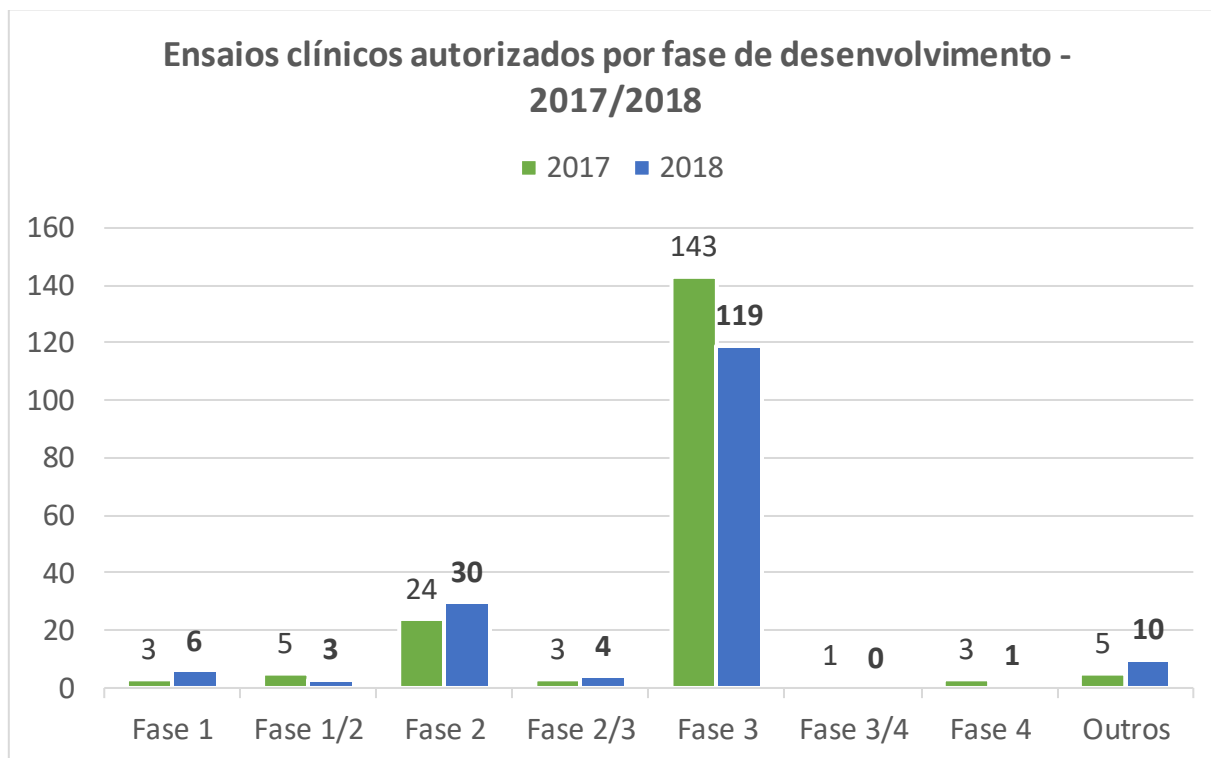
Cabe ressaltar que o perfil e as características dos ensaios clínicos autorizados para realização no Brasil, refletem as comorbidades de importância global, muitas das quais têm prevalência significativa na população brasileira. O que não se verifica, no entanto, em relação às doenças típicas de países em desenvolvimento, como as doenças infecto-parasitárias e alguns tumores, como o de colo de útero.

Apesar de em 18 de junho de 2018 ter sido lançada a versão CID-11, a vigência desta se dará somente a partir de 2022.

- Distribuição de ensaios clínicos autorizados por fase de desenvolvimento (2017/2018):

No Brasil, os ensaios clínicos de Fase 3 ainda são preponderantes em relação aos demais estágios de desenvolvimento. Os estudos iniciais (Fase 1 e 2), geralmente são concentrados nos países em que estão sediados os principais patrocinadores internacionais de ensaios clínicos. Dos 173 ensaios clínicos autorizados em 2018, 69% (119) corresponderam exclusivamente aos de Fase 3, 17% (30) aos de Fase 2 (que incluem os ensaios de Fase IIa e IIb), 2% (4) aos de Fase 2/3 e 3% (6) aos de Fase 1, além de 0,5% (1) ao de fase 4 e outros 2% (10) (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Distribuição de ensaios clínicos autorizados por fase de desenvolvimento (2017/2018)



- Perfil de ensaios clínicos autorizados por tipo de patrocinador (cooperação estrangeira versus exclusivamente nacionais):

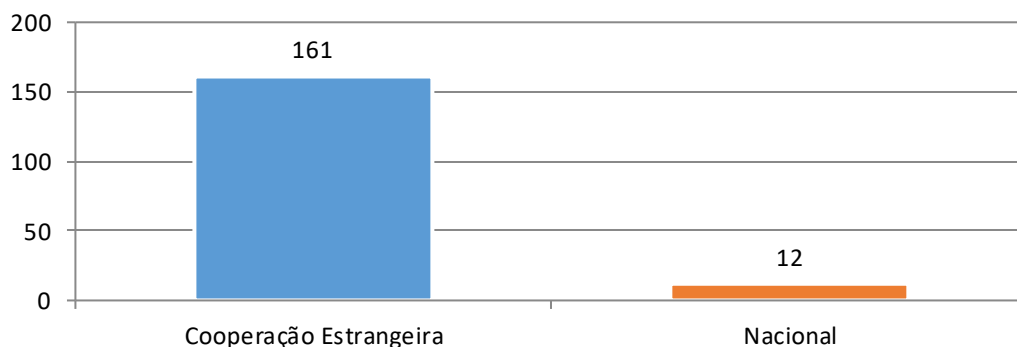
Em 2018, os ensaios clínicos por cooperação estrangeira corresponderam a 93% (161) dos ensaios clínicos autorizados (Gráfico 5). Normalmente, os ensaios clínicos nacionais se referem a adequações pós registro ou inovações incrementais¹. Com base nos dados observados, o Brasil não é tradicionalmente um país de inovação radical². Países com tradição em inovação radical têm como características um maior número de ensaios clínicos oriundos de empresa nacionais.

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).

Gráfico 5 – Ensaio clínico por patrocinadores estrangeiros vs nacionais (2018)

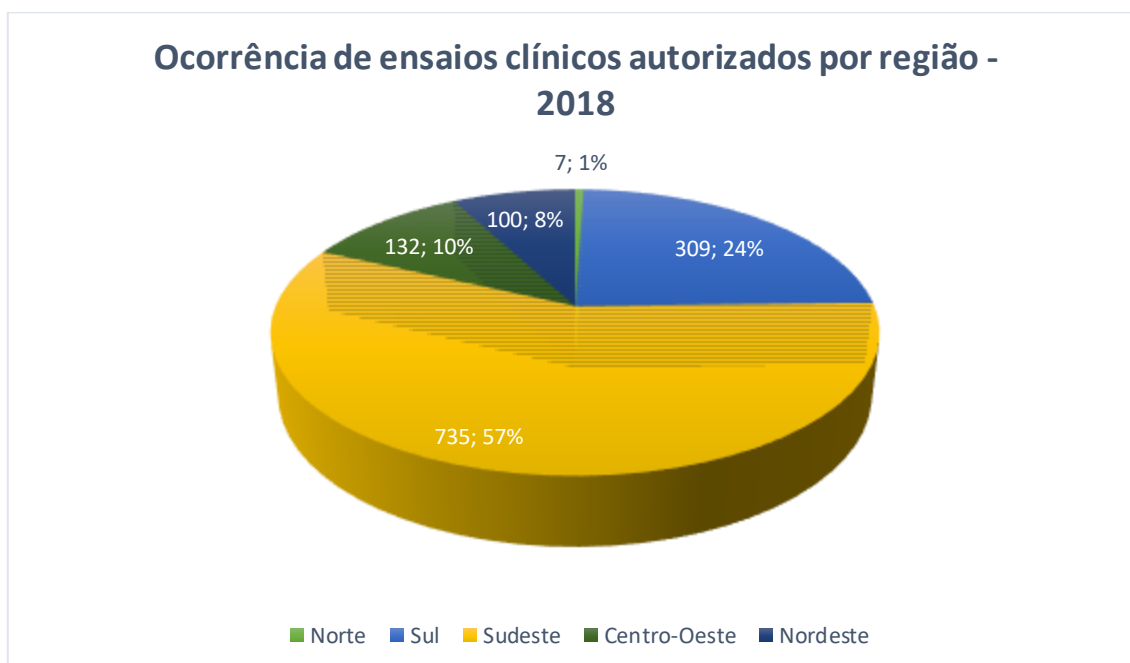
Ensaio clínico autorizado por tipo de patrocinador - 2018



- Ocorrência de ensaios clínicos autorizados por região do Brasil:

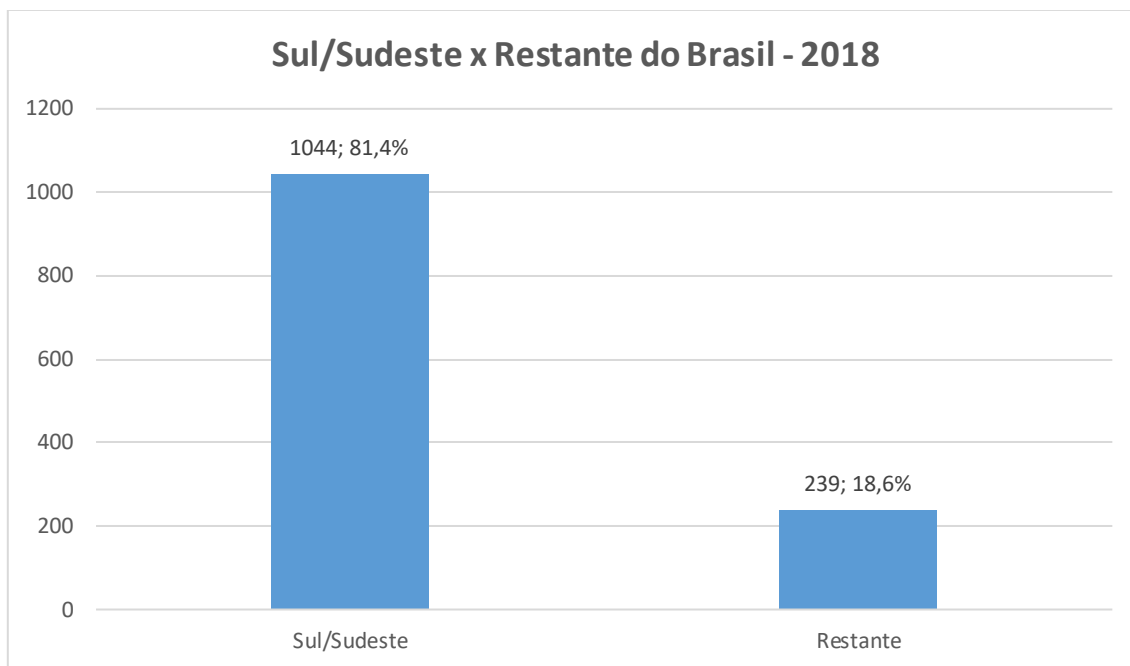
Os ensaios clínicos autorizados em 2018 foram preponderantemente concentrados nas regiões Sul e Sudeste (Gráfico 6). A região Norte foi a de menor concentração, com apenas 7 locais de ocorrência de ensaios clínicos.

Gráfico 6 – Ocorrência de ensaios clínicos autorizados por região do Brasil (2018)



Dos 1283 locais de ocorrência de ensaios clínicos, 81,4% (1.044) foram ou estão sendo realizados nas regiões Sul e Sudeste, principalmente nos estados de São Paulo (547 ocorrências) e Rio Grande do Sul (209 ocorrências) (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Ocorrência de ensaios clínicos autorizados por região do Brasil (2018)

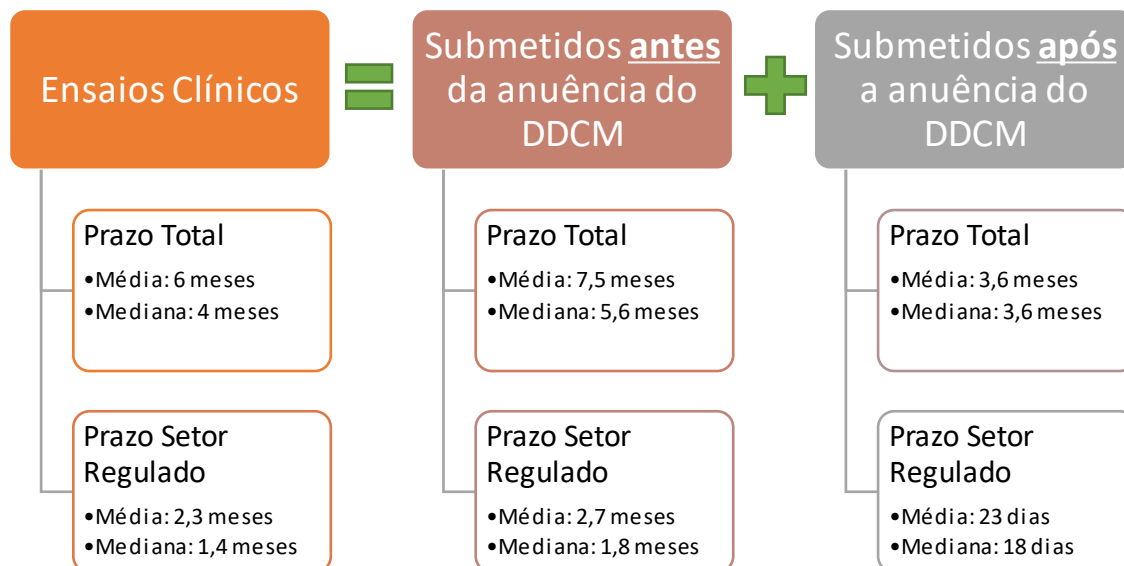


Em 2017, o número de ocorrência de ensaios clínicos nas regiões Sul e Sudeste correspondeu a 87%. Esses dados, apesar da melhora em 2018, evidenciam o quanto o país ainda precisa explorar outras regiões, aumentando o acesso de pacientes a terapias promissoras de forma mais precoce e gerando mais empregos 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 2018, os prazos para finalizações de petições de protocolos clínicos foram os seguintes (Ilustração 1):

Ilustração 1 – Prazos para manifestação final de avaliação de protocolos de ensaios clínicos pela Anvisa



Na ilustração acima, estão resumidos os tempos para finalização de avaliação de protocolos de ensaios clínicos, em todas as suas modalidades – Dossiês Específicos de Ensaio Clínico (DEECs), protocolizados juntamente com o DDCM inicial, DEECs previstos no Plano de Desenvolvimento e protocolizados após a aprovação inicial do DDCM, e Modificações Substanciais por Inclusão de Protocolos não inicialmente previstos no Plano de Desenvolvimento (protocolizadas antes ou após a anuência inicial do DDCM).

Ressalta-se que o Prazo Total de avaliação corresponde ao tempo de avaliação das petições de protocolos de ensaios clínicos gasto pela Anvisa, somado ao tempo gasto pelo setor regulado para responder aos questionamentos da agência, por meio de exigências técnicas. Por isso, esses prazos podem variar também em função do tempo gasto pelo setor regulado para resposta às exigências técnicas. Atualmente, esse prazo pode ser de até 120 dias, conforme preconizado pela regulação vigente. Somando-se o tempo da Anvisa com o do setor regulado, o prazo médio máximo de avaliação total de protocolos de ensaios clínicos foi de aproximadamente 7 meses, no período avaliado (Ilustração 1).

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

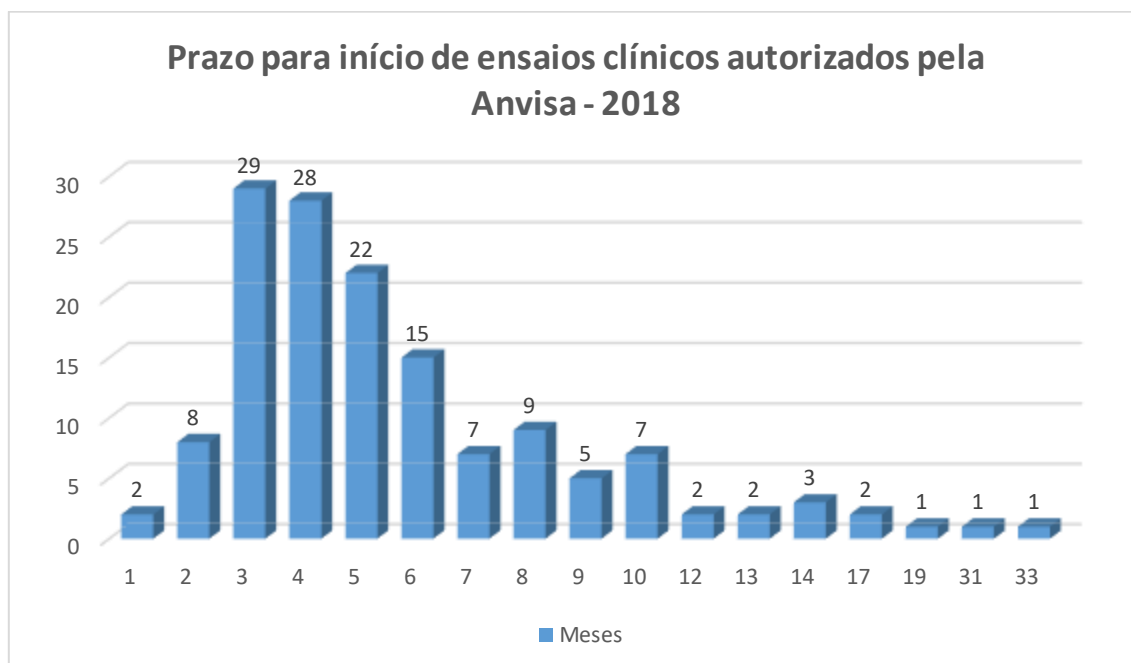
casos, não corresponde à data de submissão de DDCM, que é submetida muito antes dessa petição.

Dos 173 ensaios clínicos autorizados, 69 foram submetidos após a anuência do DDCM. Portanto, 40% enquadram-se no prazo médio total de 3,6 meses.

3.2. Prazo para início de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa

Em 2018, a COPEC recebeu 144 notificações informando sobre o início de ensaios clínicos autorizados. 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 referente às datas de autorização dos ensaios clínicos pela Anvisa e as datas de início dos ensaios clínicos, informada pelo setor regulado, verificou-se que os ensaios clínicos autorizados pela Anvisa em 2018, foram iniciados após 128 dias (mediana), ou seja 4,3 meses. Considerando a presença de *outliers*, acredita-se que a mediana seja uma medida de tendência central mais adequada para essa avaliação (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Prazo para início de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa (2018)



Ainda em relação às notificações sobre início de ensaios clínicos, submetidas em 2018, observou-se que estas se referiram a apenas 83% (144 de 173), dos ensaios

clínicos autorizados no mesmo ano. Dessa forma, permanece subnotificado o início de ensaios clínicos, ainda que este dado tenha demonstrado melhora frente ao apurado em 2017 (61%, ou seja, um aumento de 22 pontos percentuais no total de notificações).

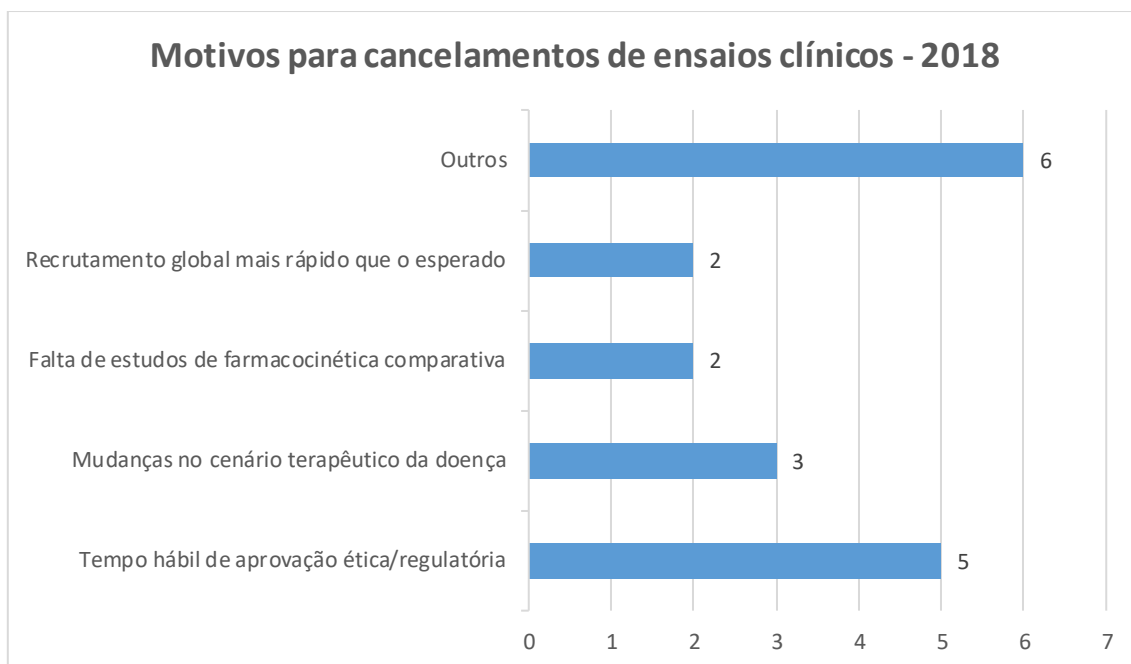
Importante considerar que ensaios clínicos autorizados no final de 2018 podem ainda não terem tido a notificação submetida naquele ano, embora essa pode não ser a principal razão para justificar o menor número de notificações em relação ao número de ensaios clínicos autorizados. De acordo com a RDC 09/2015, 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 atrativa no Brasil. Além de afetar as informações sobre participação do Brasil nos ensaios clínicos, uma vez que interfere na exibição de ensaios clínicos iniciados na consulta disponível na página de Pesquisa Clínica no Portal da Anvisa.

Não obstante a importância das notificações de início de ensaios clínicos para se identificar possíveis fatores que contribuem para o atraso do início dos ensaios clínicos no Brasil, há que se ponderar que existem doenças associadas a um difícil potencial de recrutamento, podendo afetar os prazos para início dos ensaios clínicos. 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 que contribuem para o atraso no início dos ensaios clínicos.

3.3. Cancelamento de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa

Houve 23 solicitações de cancelamento em 2018, sendo, ausência de “tempo hábil para aprovação ética e regulatória” (5) e mudanças no cenário terapêutico da doença (3), as principais causas alegadas pelo patrocinador para o cancelamento (Gráfico 8).

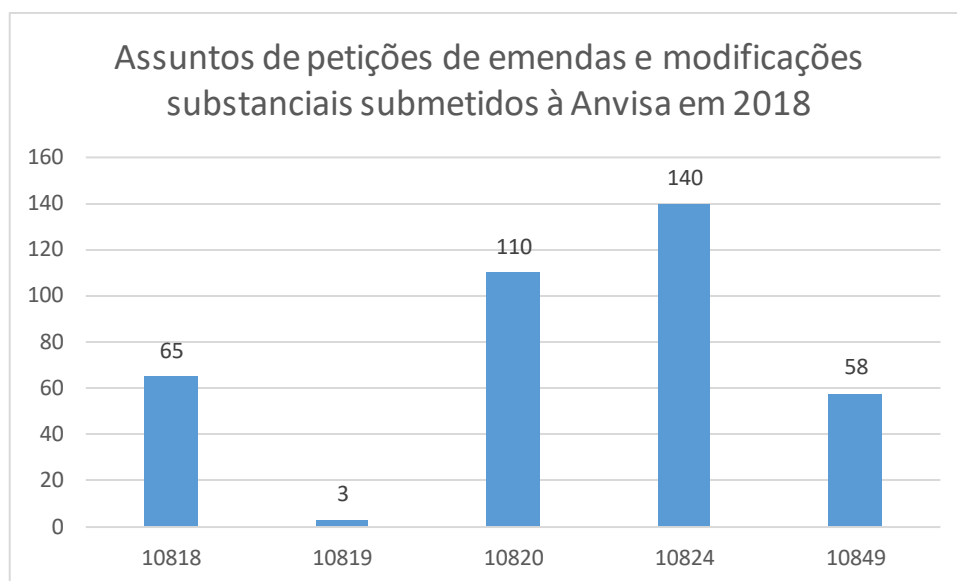
Gráfico 8 – Motivos alegados pelos patrocinadores para cancelamento de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa (2018)



4. MODIFICAÇÕES E EMENDAS

No ano de 2018, a COPEC recebeu 376 petições de emendas e modificações substanciais. Dessas, 37% (140) corresponderam a emendas ao protocolo previamente autorizado pela Anvisa (assunto 10824), 29% (110) a modificação por alteração de qualidade (assunto 10820), 15% (58) a alteração de prazo de validade (assunto 10849), 17% (65) a inclusão de protocolo (assunto 10818) e 1% (3) a exclusão de Protocolo de ensaio clínico (assunto 10819).

Gráfico 9 – Assuntos de petições de emendas e modificações substanciais (2018)



Para minimizar o impacto dessas petições em suas filas, a Anvisa atualizou o Manual de Emendas e Modificações para sua 4ª Edição, 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 centros de ensaio clínico em 2018. Além das 3 atividades, a COPEC participou também de uma inspeção em uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) no Reino Unido, com as agências da Inglaterra (MRHA) e Israel (*Ministry of Health*, Israel). Essa inspeção fez parte de um programa de treinamento de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) organizado pelo grupo PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), do qual a Anvisa faz parte. O objetivo do programa é trocar experiências entre agências reguladoras acerca de inspeções em BPC. Ainda houve o acompanhamento de uma inspeção da agência europeia, conduzida no Brasil, em agosto de 2018.

Houve também a participação nos eventos *MHRA GCP Inspectorate Symposium* e *2018 EU Good Clinical Practice Inspectors Working Group Workshop* (organizado pela EMA, agência europeia) onde foi possível discutir pontos importantes como: uso de sistemas computadorizados validados, avaliação adequada de informações de segurança, uso de sistemas de qualidade nas organizações, implementação de CAPAs (Plano de Ação Corretiva e Preventiva), visão prática sobre inspeções de BPC em patrocinadores e avaliação clínica / estatística de dados.

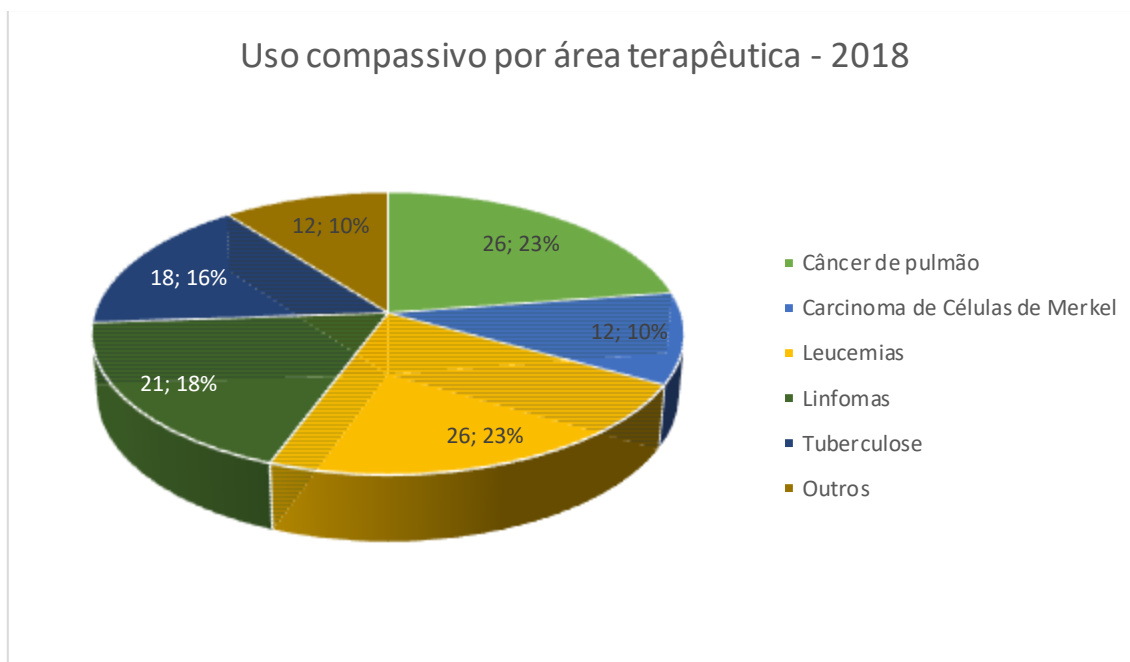
Ainda nesse ano, a área técnica iniciou a elaboração de guias de inspeção em BPC em centros de ensaio clínico e em patrocinadores e ORPCs, com objetivo de auxiliar os envolvidos com pesquisa clínica no cumprimento das diretrizes do “Documento das Américas” e “ICH E6”, além das regulamentações locais como RDC nº 09/2015 e IN nº 20/2017. Em outubro, a COPEC se reuniu com as associações Interfarma, Sindusfarma, ABRACRO e SBPPC para discutir o conteúdo dos guias. A previsão é que os guias ainda sejam publicados em 2019.

6. USO COMPASSIVO E ACESSO EXPANDIDO

Em 2018, a Anvisa autorizou 115 programas de uso compassivo. Ainda, foram aprovados 4 programas de acesso expandido.

O gráfico 10 representa as indicações terapêuticas mais solicitadas relativas às petições de uso compassivo aprovadas em 2018. Medicamentos para as indicações de câncer de pulmão, leucemias e linfomas foram as solicitações mais prevalentes no ano de 2018.

Gráfico 10 – Programas de uso Compassivo por área terapêutica (2018)



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
1 ^a	13/08/2018	Emissão inicial
2 ^a	02/08/2019	Atualização para os dados relativos a 2018