

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS
ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM
ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS
MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO**

**Gerência Geral de Tecnologia em Produtos para a Saúde – GGTPS
Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde - CPPRO**



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

Este Manual visa orientar os profissionais da área com informações acerca da aplicação da Resolução RDC/Anvisa nº 10 de 20 de fevereiro de 2015, contribuindo para o desenvolvimento de ações seguras, além de disponibilizar informações relevantes e atualizadas que podem ser esclarecidas através do instrumento Manual.

O Manual não cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento da legislação já existente.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

Copyright©2016 Anvisa

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 1ª edição

Organização - Anvisa

Gerência Geral de Tecnologia em Produtos para Saúde

Revisão Técnica – Anvisa

Alessandro Ferreira do Nascimento

Letícia Barel Filier

Diagramação e Revisão

Editora Anvisa

Projeto Gráfico

Editora Anvisa

Ficha Catalográfica:

Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos em investigação/

Brasília. Anvisa 2016

19 p.

Evento Adversos; Monitoramento de Segurança; Ensaios Clínicos; dispositivos médicos



SUMÁRIO

1. SIGLÁRIO	5
2. INTRODUÇÃO.....	5
3. DEFINIÇÕES	6
4. BASE LEGAL	8
5. OBJETIVO	8
6. MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS (EA`s).....	8
7. NOTIFICAÇÃO DE EAG`s (FORMSUS).....	9
8. RASTREABILIDADE	10
9. SUBMISSÃO DE OUTROS EA`s (RELATÓRIOS).....	11
11. GRADAÇÃO DE INTENSIDADE QUALIFICADOR PARA CONDIÇÕES DE SAÚDE (OMS).....	12
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
13. FLUXOGRAMA DE PROCESSOS	15
14. FLUXOGRAMAS PARA FORNECER ORIENTAÇÕES PARA CATEGORIZAR EVENTOS ADVERSOS E DEFICIÊNCIAS DO DISPOSITIVO.....	16
15. ANEXOS.....	17
15. 1 SISTEMA WHO-UMC PARA AVALIAÇÃO PADRONIZADA DE CAUSALIDADE.....	17
15.1.1 Quadro 1. Avanços e limitações do sistema para avaliação padronizada de causalidade	17
15.1.2 Quadro 2. WHO-UMC Categorias de causalidade	18
16. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	19



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

1. SIGLÁRIO

DICD - Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

EA – Evento Adverso

EAG – Evento Adverso Grave

EAD - Efeito Adverso do Dispositivo

EAGD - Efeito Adverso Grave do Dispositivo

EAIGD - Efeito Adverso Inesperado Grave do Dispositivo

EC – Ensaio Clínico

OMS – Organização Mundial de Saúde

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SUSAR - *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*

WHO - *World Health Organization*

WHOART - *The WHO Adverse Reactions Terminology*

WHO-UMC – *The WHO Uppsala Monitoring Centre*

2. INTRODUÇÃO

A publicação da regulamentação sobre Ensaio Clínico com Dispositivos Médicos no Brasil traz a notificação de eventos adversos como uma das formas de monitoramento de segurança que o patrocinador deve realizar durante o desenvolvimento do Dispositivo Médico. Este manual tem como finalidade fornecer orientações para que o Patrocinador, Comitê Independente de Monitoramento de Dados, Investigador ou Representantes Legais, quando cabível, façam o monitoramento de segurança e a notificação de eventos adversos em ensaios clínicos de maneira adequada.

Trata-se de uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.



3. DEFINIÇÕES

Considerando aspectos peculiares aos dispositivos médicos serão consideradas as seguintes definições conforme a **ISO 14155/2011**:

Efeito Adverso do Dispositivo (EAD)

Evento adverso relacionado ao uso de um dispositivo médico em investigação.

NOTA 1- Inclui qualquer evento adverso resultante de insuficiências ou deficiências nas instruções de uso, no posicionamento, na implantação, na instalação, na operação, ou por qualquer mau funcionamento do dispositivo médico em investigação.

NOTA 2- inclui qualquer evento que seja resultante de um erro de uso ou uso indevido intencional.

Evento Adverso (EA)

Qualquer ocorrência médica desfavorável, agravo não intencional, ferimentos ou sinais clínicos indesejáveis (incluindo um achado laboratorial anormal) em participantes de pesquisa, usuários ou outras pessoas, relacionados ou não com o dispositivo médico em investigação.

NOTA 1: inclui eventos relacionados com o dispositivo de investigação ou o comparador.

NOTA 2: inclui eventos relacionados com os procedimentos envolvidos (qualquer procedimento no protocolo de investigação clínica).

Deficiências do Dispositivo Médico

A deficiência ou inadequação de um dispositivo médico relacionado com a sua identidade, qualidade, durabilidade, confiabilidade, segurança ou desempenho, tais como mau funcionamento, mau uso ou erros de utilização e rotulagem inadequada.

Dispositivo médico em investigação – dispositivo médico em teste, objeto do DICD, a ser utilizado no ensaio clínico com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

NOTA: inclui dispositivos médicos já existentes no mercado que estão sendo avaliados para novos usos pretendidos, novas populações, novos materiais ou alterações de desenho.

Evento Adverso Grave (EAG)

Aquele em que resulte qualquer experiência adversa com dispositivos médicos, ocorrendo em e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) evento adverso potencialmente fatal (aquele que, na opinião do notificante, coloca o indivíduo sob risco imediato de morte devido ao evento adverso ocorrido);
- c) incapacidade/invalides persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar do paciente ou prolonga internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um dispositivo médico;
- g) evento clinicamente significativo.

NOTA 1: inclui deficiências de dispositivos que poderiam ter levado a um evento adverso grave, se a) medidas adequadas não tivessem sido tomadas ou b) a intervenção não tivesse sido feita ou c) se as circunstâncias tivessem sido menos favoráveis. Estes são abordados no âmbito do sistema de comunicação de eventos adversos graves.

NOTA 2: A hospitalização planejada para uma condição pré-existente, ou um procedimento exigido pelo Plano de Investigação Clínica, sem uma grave deterioração da saúde, não é considerado um evento adverso grave.

Efeito Adverso Grave do Dispositivo (EAGD)

Efeito adverso relacionado ao dispositivo que resultou em qualquer uma das consequências características de um evento adverso grave.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

Efeito Adverso Inesperado Grave do Dispositivo (EAIGD)

Efeito adverso grave do dispositivo que, pela sua natureza, incidência, gravidade ou consequências não foi identificado na versão mais atual do relatório de análise de risco.

NOTA: “esperado ou antecipado” é caracterizado como um efeito que, pela sua natureza, incidência, gravidade ou consequências foi previamente identificado no relatório de análise de risco.

4. BASE LEGAL

Resolução da Anvisa - RDC nº 10, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil.

5. OBJETIVO

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar tanto o processo de notificação de eventos adversos graves inesperados à ANVISA, assim como estabelecer critérios e definições pertinentes ao preenchimento de dados relativos aos eventos adversos nos relatórios de acompanhamento de ensaios clínicos.

6. MONITORAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS (EA`s)

É responsabilidade do patrocinador coletar e monitorar todos os eventos adversos, inclusive os não graves, classificando-os de acordo com o Quadro 2 do Sistema WHO-UMC para avaliação padronizada de causalidade (anexo I). Os eventos adversos tardios deverão apresentar um plano de monitoramento estabelecido. Todos os eventos adversos devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução ou estabilização. Em caso de evento adverso grave, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente e o patrocinador deverá notificar à Anvisa e descrever as medidas adotadas no **Formulário para notificação de EAG's em Ensaio Clínico com Dispositivos Médicos**: disponível no link: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28308
A análise de dados agregados de eventos adversos ocorridos nos ensaios clínicos faz parte do monitoramento.

7. NOTIFICAÇÃO DE EAG's (FORMSUS)

Para fins de submissão regulatória, é compulsória ao patrocinador a notificação de eventos adversos graves, inesperados, ocorridos no território nacional, cuja relação com produto sob investigação seja possível, provável ou definida.

- a) O critério recomendado para a categorização individual de cada evento em possível, provável, definido, improvável, condicional ou inacessível é o sistema WHO-UMC para avaliação padronizada de causalidade;
- b) Outros métodos podem ser utilizados para categorização desde que seja comprovada correspondência com o sistema WHO-UMC;
- c) O *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction* (SUSAR) está contemplado nos critérios para notificação de evento adverso grave e deve ser notificado, porém, os critérios elencados na RDC não se limitam apenas a ele.
- d) As notificações devem ser realizadas exclusivamente por meio do formulário eletrônico “Notificação de EAGs em Ensaio Clínico com Dispositivos Médicos - NotivisaEC-DISPOSITIVOS”, disponível no link: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28308:
 - Algumas páginas do formulário podem demorar a carregar, por favor, aguarde;
 - Para notificar os eventos adversos não é necessário efetuar login;
 - Após preencher a última página, será gerado um número de protocolo e um espelho da notificação. Guarde esse número para atualizar sua notificação;



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

- Caso o sistema fique temporariamente indisponível, a notificação deve ser enviada assim que o sistema retornar;
- Caso ocorra alguma dificuldade ou dúvida, seja em relação à forma correta de preenchimento dos dados da notificação ou questão de tecnologia da informação, entrar em contato com a Anvisa por meio do canal de comunicação oficial. Especificar que o questionamento refere-se a “notificação de eventos adversos em ensaios clínicos com dispositivos médicos” ou digitar essa informação nos dados da solicitação.

8. RASTREABILIDADE

Toda atualização quanto à evolução e outros dados devem ser feitos na notificação inicial alterando o campo acompanhamento.

- Para acessar a notificação do EA, acessar o link:
http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28308



Notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Dispositivos Médicos - Notificações: DISPOSITIVOS

Formulário para notificação de EAGs em Ensaios Clínicos com Dispositivos Médicos:
Formulário para ser utilizado no processo de notificação de eventos adversos graves inesperados conforme previsto na RDC 10/2015:
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.

*** Preenchimento Obrigatório:**
Atenção: nos campos marcados com 'visível ao público' não devem ser colocados dados de sua intimidade e privacidade.
Clique aqui em caso de dúvidas relativas a este formulário.

Dados de Notificação:

1) Notificação de Evento Adverso para: *

ENSAIO CLÍNICO
 FORNECIMENTO PÓS-ESTUDO

2) Número Internacional do Caso: código internacional de caso para uso do notificante, rastreabilidade

3) Número do Relatório: *
Código para uso/controle do notificante



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

- **Digitar o protocolo da notificação para recuperá-la e atualizar as informações.**



9. SUBMISSÃO DE OUTROS EA`s (RELATÓRIOS)

Os dados agregados de todos os outros eventos adversos que não forem categorizados como graves e inesperados, cuja relação com produto sob investigação não seja possível, provável ou definida devem ser avaliados sistematicamente pelo patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de dados e os resultados desta avaliação devem ser submetidos à Anvisa nos Relatórios anuais e relatório final dos ensaios clínicos.

10. QUANDO NÃO NOTIFICAR O EVENTO ADVERSO À ANVISA

O evento adverso não precisa ser notificado à Anvisa quando ocorrer fora do território nacional e quando o evento adverso for definido no protocolo do ensaio clínico como desfecho primário ou secundário.



11. GRADAÇÃO DE INTENSIDADE QUALIFICADOR PARA CONDIÇÕES DE SAÚDE (OMS)

Leve

Um problema está presente menos de 25% do tempo, com uma intensidade que uma pessoa pode tolerar e que raramente acontece nos últimos 30 dias.

Moderada

Significa que um problema que está presente menos de 50% do tempo, com uma intensidade que interfere no dia-a-dia de pessoas e que acontece ocasionalmente nos últimos 30 dias.

Severa

Significa que um problema que está presente em mais de 50% do tempo, com uma intensidade que altera parcialmente o dia-a-dia de pessoas e que acontece frequentemente nos últimos 30 dias.

Comprometimento completo

Significa que um problema que está presente em mais de 95% do tempo, com uma intensidade que altera completamente o dia-a-dia da pessoa e que ocorre todos os dias nos últimos 30 dias.

Não especificado

Significa que não há informação suficiente para especificar a intensidade.

Não aplicável

Significa que é inapropriado utilizar uma gradação (ex. funções menstruais).



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACKER JE 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, et al. **Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council.** Stroke 2007; 38: 3097–3115.
2. BASTOS, Alessandra Soler et al . **Tempo de chegada do paciente com infarto agudo do miocárdio em unidade de emergência.** Rev Bras Cir Cardiovasc, São José do Rio Preto , v. 27, n. 3, Sept. 2012. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010276382012000300012&lng=en&nrm=iso> acesso em: 19 ago. 2014 <http://dx.doi.org/10.5935/1678-9741.20120070>.
3. International Organization for Standardization - ISO 14155:2011 **Clinical investigation of medical devices for human subjects -- Good clinical practice** disponível em < http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=45557 >
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança. Série A. Normas e Manuais Técnicos .** Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_operacionais_%20dados_seguranca.pdf> Acesso em 3 de jun. 2014.
5. THE UPPSALA MONITORING CENTRE. **WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Glossary of Terms in Pharmacovigilance.** Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf> >. Acesso em 3 de jun. 2014.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

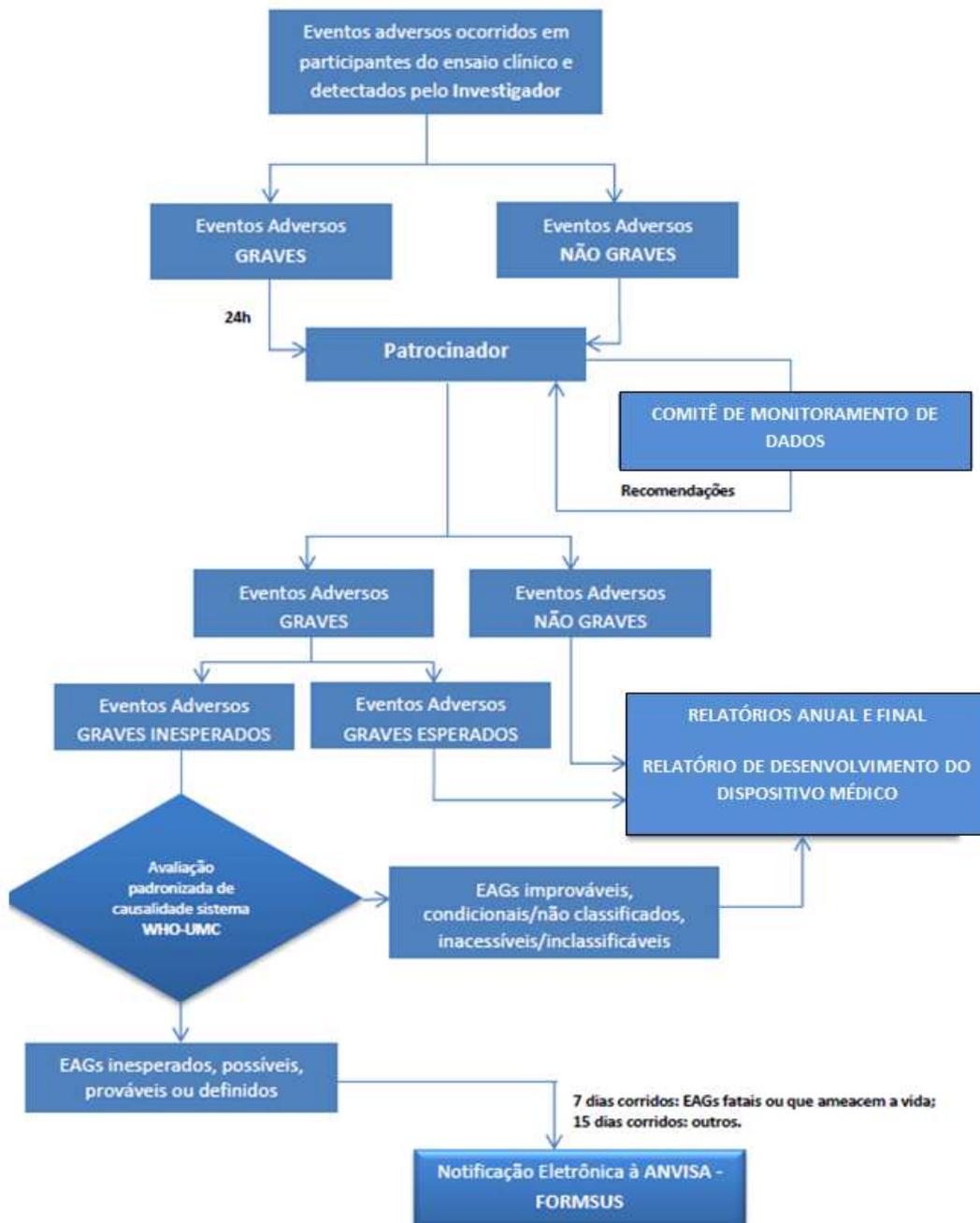
6. THE UPPSALA MONITORING CENTRE. **WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. WHO-UMC Causality Assessment.** Disponível em: <<http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>>. Acesso em 3 de jun. 2014.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

13. FLUXOGRAMA DE PROCESSOS

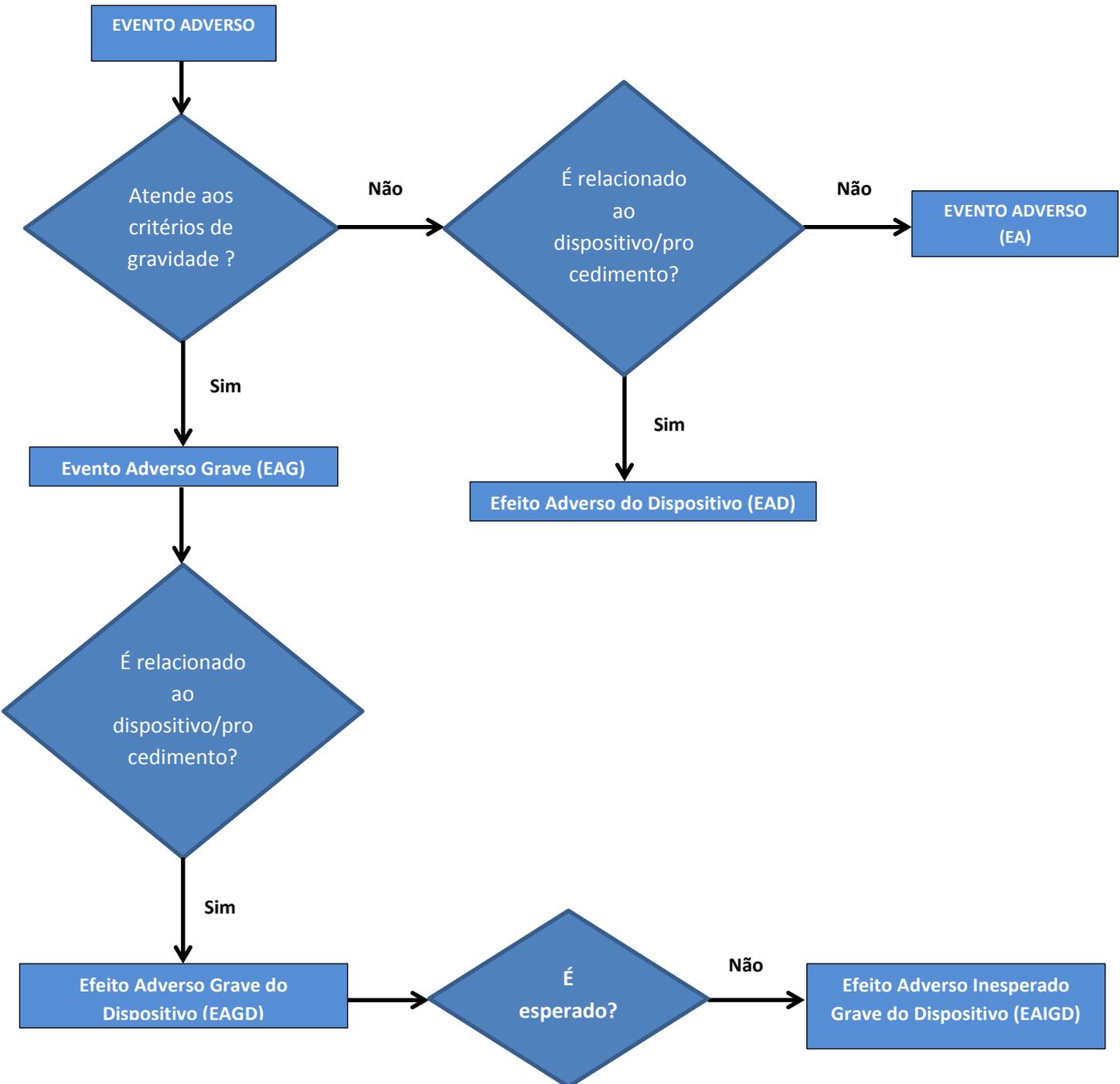
➤ FLUXOGRAMA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM ENSAIOS CLÍNICOS





MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

14. FLUXOGRAMA PARA FORNECER ORIENTAÇÕES PARA CATEGORIZAR EVENTOS ADVERSOS E DEFICIÊNCIAS DO DISPOSITIVO*. **tais orientações não se destinam a mostrar a inter-relação de categorias*





MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

15. ANEXOS

15.1 SISTEMA WHO-UMC PARA AVALIAÇÃO PADRONIZADA DE CAUSALIDADE

15.1.1 Quadro 1. Avanços e limitações do sistema para avaliação padronizada de causalidade

<i>O que a avaliação de causalidade pode fazer?</i>	<i>O que a avaliação de causalidade não pode fazer?</i>
Diminuir a discordância entre avaliadores	Fornecer medida quantitativa acurada da relação de probabilidade
Classificar relação de probabilidade	Distinguir casos válidos de inválidos
Marcar relatos individualmente	Provar a relação entre a intervenção e o evento
Aperfeiçoar a avaliação científica, educacional	Quantificar a contribuição da intervenção para o desenvolvimento de um evento adverso
	Mudar incertezas para certezas



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

15.1.2 Quadro 2. WHO-UMC Categorias de causalidade

<i>Categorias+</i>	<i>Crítérios na avaliação de causalidade++</i>
Certa/Definida	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção; • Não pode ser explicado por doença ou outra intervenção, medicamento; • Resposta à interrupção ou retirada plausível (farmacologicamente, patologicamente); • Evento definido farmacologicamente ou fenomenologicamente (i.e. uma desordem objetiva e específica ou um fenômeno farmacologicamente reconhecido); • Reexposição satisfatória, se necessária.
Provável	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; • Improvável que seja atribuído a uma doença ou outra intervenção, medicamento; • Resposta à interrupção ou retirada clinicamente razoável; • Reexposição não exigida.
Possível	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; • Pode também ser explicado por doença ou outras intervenções, medicamentos; • Informação sobre a retirada ou interrupção do tratamento pode estar faltando ou obscura.
Improvável	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial que em relação ao momento de administração da intervenção faz uma relação improvável (mas não impossível); • Doença ou outros tratamentos subsidiam explicações plausíveis.
Condicional / Não classificada	<ul style="list-style-type: none"> • Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial; • Mais dados são necessários para uma avaliação apropriada, ou; • Dados adicionais sob investigação.
Inacessível/ Inclassificável	<ul style="list-style-type: none"> • A narrativa do relato sugere uma reação adversa; • Não pode ser classificada porque a informação é insuficiente ou contraditória; • Os dados não podem ser suplementados ou verificados.



MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS ENVOLVENDO DISPOSITIVOS MÉDICOS EM INVESTIGAÇÃO

16. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Versão	Alterações realizadas	Explicação e Justificativa
1ª Edição		Versão inicial