

SINDUSFARMA e ABRACRO

Grupos de Trabalho de Pesquisa Clínica e Farmacovigilância



Entendimento e aplicação da Carta Circular nº 13/2020 - CONEP/SECNS/MS

1 - INTRODUÇÃO

Os esclarecimentos e as propostas de adequação referentes a Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS aqui descritas, provem de uma ação conjunta entre o SINDUSFARMA e a ABRACRO com a representação das áreas de assuntos regulatórios, pesquisa clínica e farmacovigilância após reuniões de alinhamento com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O conteúdo deste documento tem o intuito de elucidar, direcionar e propor uma harmonização, auxiliando os Centros de Pesquisa Clínica e os Patrocinadores nas etapas do processo de elaboração e submissão aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) dos requerimentos da Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS

Após três anos de construção pela CONEP, a Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS que dispõe sobre a tramitação de Eventos Adversos no Sistema CEP/CONEP foi publicada em 02 junho de 2020, revogando assim a Carta Circular nº 008/2011-CONEP/SECNS/MS.

Através de discussões com os grupos de trabalho de pesquisa clínica e farmacovigilância, foram levantadas diversas dúvidas relacionadas aos conceitos, solicitações, fluxos e aplicabilidade da Carta Circular nº 13/2020 e afim de esclarecer e alinhar o entendimento dos associados, nos dias 17 e 23 de setembro de 2020 foram realizadas reuniões com a CONEP.

2 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS é destinada a tramitação de eventos adversos no Sistema CEP/CONEP, sendo o centro de pesquisa clínica o responsável pela elaboração dos relatórios e pela submissão, via Plataforma Brasil. Sendo assim, entende-se a total autonomia dos centros em preparar suas respectivas notificações de evento adverso aos CEPs tanto na forma tabular quanto

na forma de Relatório Consolidado, assim como a autonomia de comunicação entre o centro coordenador e os centros participantes.

Por sua vez, o patrocinador auxiliará o centro de pesquisa com orientações e informações adicionais necessárias a fim de capacitar o centro de pesquisa clínica a cumprir com os requerimentos da Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS

3 – DISCUSSÃO

Os itens abaixo mencionados refletem o alinhamento feito durante as reuniões com a CONEP.

3.1 – Conceitos de EVENTO ADVERSO GRAVE(EAG)

Inicialmente observa-se que, não há um item na Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS que menciona a abrangência dos EAGs para notificação, porém foi informado pela CONEP que devem ser notificados eventos relacionados apenas ao estudo em questão tanto para os que ocorrerem no Brasil bem como para os eventos ocorridos em estudos fora do país.

A definição do item 3.4 EVENTO ADVERSO GRAVE (EAG) nesta carta difere da definição presente na regulamentação da Anvisa como demonstrado abaixo:

Evento Adverso Grave conforme a Carta Circular nº 13/2020 é qualquer ocorrência desfavorável com o participante da pesquisa, após a assinatura do TCLE, que resulte em: 1) Morte; 2) Ameaça ou risco de vida; 3) Necessidade de hospitalização; 4) Prolongamento de hospitalização preexistente; 5) Incapacidade ou dano permanente; 6) Anomalia congênita; ou 7) Ocorrência médica significativa que, baseada em julgamento mé-

dico apropriado, pode prejudicar o participante e/ou requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir quaisquer das demais ocorrências citadas. Sinonímia: evento adverso sério.

Evento Adverso Grave conforme a RDC nº 09/2015 é aquele que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos: a) óbito; b) ameaça à vida; c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa; d) exige internação hospitalar ou prolonga internação; e) anomalia congênita ou defeito de nascimento; f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou; g) evento clinicamente significativo.

Apesar da diferença apresentada acima, não necessariamente haverá adequação da Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS para alinhamento entre os termos dos critérios de gravidade entre a ANVISA e a CONEP. Alinhou-se nesta reunião que, caso ocorra o critério de gravidade “f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento”, o mesmo poderá ser descrito como “Ocorrência médica significativa”.

3.2 – Orientações para o preenchimento das tabelas de evento adverso

O **evento adverso índice (3.5)** é aquele que corresponde ao evento adverso inicial no participante, podendo ter resolução completa ou se desdobrar em um evento adverso subsequente (3.6) que ocorre de forma sequencial e em consequência a outro.

Caso não esteja clara na avaliação do investigador, a categorização como evento adverso índice ou evento adverso subsequente, poderão ser classificados como evento adverso índice, entretanto, é importante que os eventos estejam agrupados por participante considerando a relação temporal, a fim de facilitar a avaliação pelo Sistema CEP/CONEP.

Para o preenchimento do item 4.3.2 VII - Causalidade com o produto investigado ou procedimento da pesquisa (“não relacionado”, “possivelmente relacionado”, “provavelmente relacionado”, “definitivamente relacionado”), poderá ser preenchido como o reportado na ficha clínica/CRF do participante. Ou seja, se as opções para avaliação de causalidade forem apenas “relacionado” ou “não relacionado”, estes termos poderão ser descritos desta mesma forma na tabela.

Para o preenchimento do item 4.3.2 X - Situação

do participante na data da última atualização (“em andamento”, “recuperado sem sequelas”, “recuperado com sequelas” e “morte”) Neste caso, a CONEP entende que deve ser preenchida a situação em relação ao quadro clínico geral do participante e não por evento. Ou seja, caso o participante tenha se recuperado de um evento, mas ainda esteja em processo de recuperação de outro, deve ser informado “em andamento” para ambos os eventos. O entendimento da CONEP é que prevalece a avaliação do status global do participante. Caso o investigador considere pertinente, pode acrescentar a evolução/outcome de cada evento.

Em relação ao item 4.3.2 XI Descrição da descontinuidade dos participantes da pesquisa. Estas informações podem ser inseridas na última coluna da tabela modelo (vide tópico - 4. Modelos de Tabela, formulário e Relatório), considerando que o item não foi incluído na tabela modelo apresentada na Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

3.3 – Da frequência de submissão da Tabela de Eventos Adversos

Como não há determinação da frequência para a submissão da Tabela de Eventos Adversos fica a critério investigador/POP do centro definí-la ou submeter conforme orientações do CEP.

3.4 Relatório consolidado de cada centro

Foi proposto à CONEP para o item 4.6 I - Distribuição absoluta e relativa dos EAG; a sugestão da inclusão das informações de evento relacionado x evento não relacionado e alinhado o entendimento de como o relatório pode ser apresentado.

A distribuição relativa deve ser baseada na quantidade de participantes na pesquisa. Segue exemplo:

Distribuição absoluta de EAGs ¹	20
Quantidade de participantes na pesquisa	100

Distribuição relativa de EAGs

Tipos de EAGs ²	Relacionado		Não relacionado		Total	
	Valor Absoluto	Valor Relativo	Valor Absoluto	Valor Relativo	Valor Absoluto	Valor Relativo
Morte	0	0%	1	1%	1	1%
Ameaça ou risco a vida	0	0%	0	0	0	0
Necessidade de hospitalização / prolongamento de hospitalização preexistente	3	3%	2	2%	5	5%
Incapacidade ou dano permanente	0	0%	0	0	0	0
Anomalia congênita	0	0%	0	0	0	0
Ocorrência médica significativa	6	6%	8	8%	14	14%
Total	9	9%	11	11%	20	20%

Para o item 4.6 II -Descrição detalhada dos casos em que houver seqüela ou morte em decorrência da participação na pesquisa (e não por progressão da doença); para a descrição dos casos que houver seqüela poderá ser considerado o critério de gravidade “Incapacidade ou dano permanente”.

Com relação a descrição detalhada, a CONEP informou que fica a critério do investigador, porém, não devem ser enviadas descrições extensas ou em formato line listing.

3.5 Relatório consolidado de todos os centros

Para o item 4.7. No caso dos estudos multicêntricos, o pesquisador do centro coordenador deve, adicionalmente, elaborar o relatório consolidado contendo as informações dos eventos adversos de todos os centros de pesquisa e submetê-lo ao CEP ao qual está vinculado, via Plataforma Brasil, por meio da funcionalidade “notificação”, por ocasião da submissão dos relatórios parcial e final do estudo.

Foi alinhado com a CONEP que devido à impossibilidade de o centro coordenador acessar as informações dos centros participantes por meio da Plataforma Brasil os relatórios consolidados dos demais centros participantes precisam ser compartilhados por outro mecanismo, como por exemplo via e-mail, desde que atenda aos critérios de segurança, sigilo e confidencialidade dos participantes e do estudo.

Além disso, atualmente os centros possuem datas de submissões diferentes e para facilitar e harmonizar o preparo de submissão do relatório parcial consolidado de todos os centros, estes poderão ser enviados considerando a data de submissão do centro coordenador no caso de estudos multicêntricos.

Exemplificação da diferença de datas de submissão:

Exemplo de cenário para submissão de relatórios parciais e finais

Centro Coordenador:

09/Set/2020

Considerar a aprovação da CEP coordenador/Conep

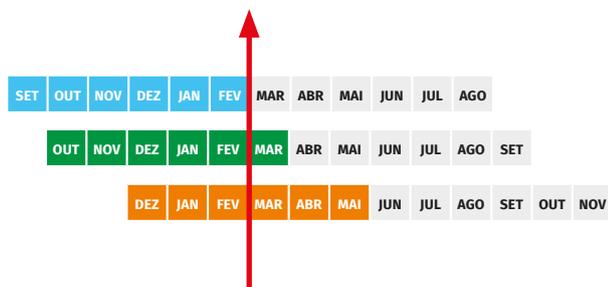
Centro 2:

15/Out/2020

Centro 3:

30/Dez/2020

Relatório parcial do centro coordenador



3.6 - Relatório consolidado de eventos adversos ocorridos fora do país

Para os eventos adversos ocorridos fora do país, relacionado ao item 5. Da tramitação dos eventos adversos ocorridos fora do país; serão notificados apenas os SUSARs, referente ao estudo específico sendo apresentado no formato de relatório consolidado conforme solicitado na Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

Os eventos adversos classificados como SUSAR (Suspected Unespected Serious Adverse Reaction) são eventos graves, relacionados ao produto em investigação e inesperados, ou seja, não estão descritos na brochura do investigador ou bula. Estes tipos de eventos apresentam uma informação tratada e analisada com relação a causalidade e previsibilidade que auxiliam na avaliação da segurança do participante.

No item 5.3. I - Distribuição absoluta e relativa dos EAG; serão contabilizados apenas os SUSARs para os eventos adversos fora do país, a tabela irá apresentar a contabilização absoluta e relativa dos eventos graves, relacionados e inesperados, conforme exemplo abaixo:

Distribuição absoluta de EAGs ¹	9
Quantidade de participantes na pesquisa	100

Distribuição relativa de EAGs

Tipos de EAGs	Total de eventos Graves, Relacionados e inesperados	
	Valor Absoluto	Valor Relativo
Morte	0	0%
Ameaça ou risco a vida	0	0%
Necessidade de hospitalização / prolongamento de hospitalização preexistente	3	3%
Incapacidade ou dano permanente	0	0%
Anomalia congênita	0	0%
Ocorrência médica significativa	6	6%
Total	9	9%

Para o item 5.3 II - Descrição detalhada dos casos em que houver sequela ou morte em decorrência da participação na pesquisa (e não por progressão da doença); poderá ser enviada a narrativa do evento contida no CIOMS do SUSAR traduzida para o português desde que não seja enviado o documento CIOMS anexo ao relatório consolidado respeitando o disposto no item 5.4. Não será aceito como relatório consolidado a submissão de formulários-padrão de notificação individual como “CIOMS”, “FDA/Medwatch”, entre outros.

Sobre o item 5.2 Relatório consolidado deve ser submetido via Plataforma Brasil para o CEP vinculado ao centro coordenador, a qualquer tempo, por meio da funcionalidade “notificação”; adicionalmente sobre o item 5.6. O pesquisador do centro coordenador é responsável pelo envio dos relatórios consolidados aos centros participantes e coparticipantes; ou seja, a Carta Circular nº 13/2020 determina que o investigador do centro coordenador é responsável pela submissão ao seu CEP, e a distribuição aos centros participantes. No entanto, não determina a submissão deste

relatório aos CEPs vinculados a estes centros participantes.

Considerando o item 5 da Resolução 346/2005, - “Apenas o CEP do primeiro centro se encarregará das notificações à CONEP em caso de eventos adversos sérios ocorridos em centros estrangeiros, interrupções das pesquisas ou modificações relevantes, mantendo-se as notificações necessárias de cada pesquisador ao CEP local.”; a submissão do relatório consolidado por todos os centros participantes ao seus CEPs ficará a critério investigador/POP do centro ou como determinado pelo CEP (“notificações necessárias”).

3.7. Prazo de adequação

A adequação a Carta Circular nº 13/2020 estava vigente a partir da data de publicação (02/06/2020), contudo após solicitação do SINDUSFARMA e da ABRACRO, foi concedida pela CONEP a prorrogação do prazo de 180 dias para adequação, o qual foi oficializado através da Carta Circular 17/2020 publicada em 08 de Outubro de 2020, determinando, assim, a data de 05 de dezembro de 2020 para a adequação a Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

4 – MODELOS DE TABELA E RELATÓRIOS

Diante do que foi discutido na reunião e apresentado acima o grupo sugere os modelos de tabela e relatórios a serem submetidos ao sistema CEP/CONEP.

4.1 Modelo de Tabela de EAGs ocorridos no Brasil – Para cada centro

As informações em vermelho são apenas orientações de como preencher o

formulário, que devem ser deletadas para submissão.

As informações precisam estar agrupadas por participantes.

Não há determinação de frequência para a submissão da Tabela de Eventos Adversos, ficando a critério do investigador/POP do centro ou como determinado pelo CEP.

Data de abertura do EAG	Código do participante	Código do EAG	Classificação do EAG	Discriminação da ocorrência	Tipo do EAG	Causalidade com o produto investigado ou procedimento da pesquisa	Assistência prestada ao participante	Data da última atualização	Situação do participante na data da última atualização	Descrição da descontinuidade dos participante da pesquisa
Data de identificação do EAG	Código do participante no estudo	Código do EAG de acordo com a ficha clínica do patrocinador (por exemplo: AE0001)	Classificar como Índice ou Subsequente. Caso a relação índice/subsequente entre os eventos não esteja clara na avaliação do investigador, os eventos poderão ser classificados como índice.	Verbatim/Evento/Diagnóstico	Critério de seriedade: Morte; Ameaça ou risco de vida; Necessidade de hospitalização; Prolongamento de hospitalização preexistente; Incapacidade ou dano permanente; Anomalia congênita; ou Ocorrência médica significativa	De acordo com o reportado na ficha clínica do patrocinador.	Descrever o tratamento corretivo realizado para o EAG	Data do último acompanhamento do evento.	Colocar a informação “em andamento”, “recuperado sem sequelas”, “recuperado com sequelas” e “morte” de acordo com o quadro geral do participante	Informar se o participante continua com o uso do produto investigacional e com as visitas do protocolo. Caso negativo, justificar.

4.2 - Relatório consolidado de eventos ocorridos no Brasil

Este modelo pode ser usado tanto para o Relatório Consolidado de cada centro quanto para o Relatório Consolidado de todos os Centros para EAGs ocorridos no Brasil;

Deve ser enviado junto com os **Relatórios Parciais** e **Final** do estudo;

Os dados a serem apresentados serão referentes ao período do relatório (não cumulativo).

Distribuição absoluta de EAGs ¹	Quantidade de EAGs ocorridos no período do relatório
Quantidade de participantes na pesquisa	Quantidade TOTAL de participantes no centro de pesquisa clínica

¹Distribuição absoluta de EAGs corresponde ao número total de eventos adversos graves ocorridos no período do relatório. Este número pode não ser igual a quantidade de participantes que apresentaram eventos adversos graves, pois um participante pode ter apresentado mais de um evento.

Distribuição relativa de EAGs

Tipos de EAGs ²	Relacionado		Não relacionado		Total	
	Valor Absoluto	Valor Relativo	Valor Absoluto	Valor Relativo	Valor Absoluto	Valor Relativo
Morte						
Ameaça ou risco a vida						
Necessidade de hospitalização / prolongamento de hospitalização preexistente						
Incapacidade ou dano permanente						
Anomalia congênita						
Ocorrência médica significativa						
Total³						

²Tipos de EAGs corresponde ao critério de seriedade de cada EAG, conforme descrito no item 3.4. da Carta Circular nº 13/2020-CO-NEP/SECNS/MS.

³Os valores da tabela podem apresentar diferenças entre a quantidade absoluta de EAG e o valor absoluto total, pois um mesmo participante pode ter apresentado um evento adverso grave que se enquadre em mais de um critério de seriedade, o que resultará em um valor absoluto total maior que o número total de EAG.

No campo “valor absoluto” será preenchido com a somatória de cada critério de seriedade.

O campo “valor relativo” será baseado na quantidade **total de participantes** no centro de pesquisa clínica.

Para o Relatório Consolidado com as informações de **todos os centros**, os valores deverão ser somados.

As notas ¹, ² e ³ serão incluídas no relatório modelo a fim de explicar possíveis divergências entre os dados.

- **Descrição detalhada dos casos em que houver sequela ou morte em decorrência da participação na pesquisa (e não por progressão da doença)**

Caso algum EAG atenda ao critério de morte ou incapacidade ou dano permanente, deverá ser feita uma narrativa do caso pelo Investigador.

Código do participante: Código do participante de acordo com a ficha clínica do patrocinador

Discriminação da ocorrência: Verbatim/Evento/ Diagnóstico

Descrição detalhada: Descrição realizada pelo Investigador

Caso não haja nenhum evento que atenda a esses critérios, informar que não houve eventos que atenderam aos critérios acima.

- **Descrição detalhada dos casos que requisitaram indenização ou outro tipo de demanda judicial**

Caso algum EAG requisite a indenização ou outro tipo de demanda judicial, deverá ser feita uma narrativa do caso pelo Investigador.

Código do participante: Código do participante de acordo com a ficha clínica do patrocinador

Descrição da ocorrência: Verbatim/Evento/ Diagnóstico

Descrição detalhada: Descrição realizada pelo Investigador

Caso não haja nenhum evento que atenda a esses critérios, informar que não houve eventos que requisitaram a indenização ou outro tipo de demanda judicial.

4.3 – Relatório consolidado de eventos fora do país

Este modelo será usado apenas para Relatórios Consolidados de EAGs **fora do país**;

Deve ser enviado junto com os **Relatórios Parciais e Final** do estudo;

Os dados a serem apresentados serão referentes ao período do relatório (não cumulativo).

Distribuição absoluta de EAGs ¹	Quantidade de SUSAR ocorridos no período do relatório
Quantidade de participantes na pesquisa	Quantidade TOTAL de participantes na pesquisa fora do país (não incluir a quantidade de participantes no Brasil)

¹Distribuição absoluta de EAGs corresponde ao número total de eventos adversos graves, relacionados e inesperados ocorridos no período do relatório. Este número pode não ser igual a quantidade de participantes que apresentaram eventos adversos graves, relacionados e inesperados, pois um participante pode ter apresentado mais de um evento.

4.3.1 – Distribuição relativa de EAGs

Tipos de EAGs ²	Total de eventos Graves, Relacionados e inesperados ⁴	
	Valor Absoluto	Valor Relativo
Morte		
Ameaça ou risco a vida		
Necessidade de hospitalização / prolongamento de hospitalização preexistente		
Incapacidade ou dano permanente		
Anomalia congênita		
Ocorrência médica significativa		
Total ³		

²Tipos de EAGs corresponde ao critério de seriedade de cada EAG, conforme descrito no item 3.4. da Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS.

³Os valores da tabela podem apresentar diferenças entre a quantidade absoluta de EAG e o valor absoluto total, pois um mesmo participante pode ter apresentado um evento adverso grave que se enquadre em mais de um critério de seriedade, o que resultará em um valor absoluto total maior que o número total de EAG.

⁴Para o Relatório Consolidado de EAGs ocorridos fora do país são considerados apenas os eventos que atendam ao critério de SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction), ou seja, eventos graves, relacionados e inesperados

No campo “valor absoluto” será preenchido com a somatória de cada critério de seriedade, mesmo que um evento apresente mais de um critério de seriedade.

O campo “valor relativo” será baseado na quantidade **total de participantes** no protocolo.

As notas ¹, ², ³ e ⁴ serão incluídas no relatório modelo a fim de explicar possíveis divergências entre os dados.

• **Descrição detalhada dos casos em que houver sequela ou morte em decorrência da participação na pesquisa (e não por progressão da doença)**

Caso algum EAG atenda ao critério de morte ou incapacidade ou dano permanente, poderá ser traduzida a narrativa.

Código do participante: Código do EAG de acordo com a ficha clínica do patrocinador.

Descrição da ocorrência: Verbatim/Evento/Diagnóstico.

Descrição detalhada: Tradução da narrativa.

Caso não haja nenhum evento que atenda a esses critérios, informar que não houve eventos que atenderam aos critérios acima.

5 – CONCLUSÃO

Diante do exposto os esclarecimentos e as propostas de adequação referentes a Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS aqui descritas, propõem a harmonização na prática das empresas, além de apresentar modelos que servirão como guia para a submissão das notificações no sistema CEP/CONEP (Pendente).

EXPEDIENTE

Publicação e conteúdo elaborado pelos Grupos de Trabalho de Pesquisa Clínica e Farmacovigilância do SINDUSFARMA (Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos) e ABRACRO (Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica) / Autorizada a reprodução desde que citada a fonte.