MINISTÉRIO DA SAÚDE

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA ANVISA Nº 945, DE 29 DE NOVEMBRO DE 2024

Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a posterior concessão de registro de medicamentos.

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 27 de novembro de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do Objetivo

Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de definir as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM).

Seção II

Da Abrangência

Art. 2º Esta Resolução é aplicável aos ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

§ 1º Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para: nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica, ampliação de uso, novo regime posológico, novas associações ou qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, e renovação de registro;

§ 2º O descrito no caput se aplica a medicamentos sintéticos e semissintéticos, fitoterápicos, específicos, dinamizados, gases medicinais, radiofármacos e biológicos, incluindo biossimilares.

Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) e pesquisas clínicas sem intervenção, não são objeto desta norma, e só devem ser iniciados após a obtenção das aprovações éticas pertinentes de acordo com as normas específicas da instância nacional de ética em pesquisa.

Art. 4º Esta Resolução não é aplicável a estudos de Equivalência e biodisponibilidade relativa, pesquisa científica ou tecnológica e ensaio clínico com cosméticos, com dispositivos médicos, com alimentos e com produtos de terapia avançada (PTA), devendo estes seguir as normas específicas.

Art. 5º A Anvisa poderá editar normas e orientações específicas para casos não previstos nesta Resolução, como novos desenhos de ensaios clínicos ou novas categorias de medicamentos, e estabelecer novos procedimentos regulatórios em casos de emergências em saúde pública ou em outras situações excepcionais reconhecidas pela Anvisa.

Seção III

Das Definições

Art. 6º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - Auditoria: um exame sistemático e independente das atividades e documentos associados ao ensaio para determinar se as atividades avaliadas e associadas ao ensaio foram realizadas, e os dados foram registrados, analisados e rigorosamente notificados de acordo com o protocolo, com os procedimentos operacionais padrão definidos pelo patrocinador, com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis;

II - Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE): autoridade reguladora estrangeira ou entidade internacional que possua práticas regulatórias alinhadas às da Anvisa, e que poderá ser considerada pela Anvisa em prática de confiança regulatória (Reliance);

III - Boas Práticas Clínicas (BPC): um padrão para o desenho, condução, execução, monitoria, auditoria, registro, análises e relato de ensaios clínicos que assegura a credibilidade e a precisão dos dados e resultados relatados, e a proteção dos direitos, integridade e confidencialidade dos participantes do ensaio, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no guia do Conselho Internacional para Harmonização (inglês, International Council for Harmonisation (ICH)), Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações;

IV - Boas Práticas de Fabricação (BPF): parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido;

V - Boas Práticas de Laboratório (BPL): sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não clínicos relacionados à saúde e à segurança ao meio ambiente são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados;

VI - Brochura do Investigador (BI): compilado de dados clínicos e não clínicos relativos aos medicamentos experimentais, relevantes para o estudo desses medicamentos em seres humanos;

VII - Categoria de risco de ensaios clínicos: estratificação de ensaios clínicos com riscos potenciais semelhantes, com base na experiência de uso e nível de informações de segurança disponíveis do medicamento experimental, permitindo diferenciar os ensaios clínicos como sendo de baixo, moderado e elevado risco;

VIII - Categoria de ensaios clínicos de Baixo Risco: ensaios clínicos (fase 3) com medicamentos ou terapias com perfil de segurança conhecido, que representam um risco adicional mínimo para a segurança dos participantes do ensaio clínico, em comparação com a prática médica usual;

IX - Categoria de ensaios clínicos de Moderado Risco: ensaios clínicos envolvendo medicamentos ou terapias com perfil de segurança conhecido, ou que possuam DDCM aprovado com modificações substanciais, representando um risco adicional médio para a segurança dos participantes do ensaio clínico em comparação com a prática médica usual;

X - Categoria de ensaios clínicos de Elevado Risco: ensaios clínicos envolvendo medicamentos ou terapias novas, representando um risco elevado para a segurança dos participantes do ensaio clínico;

XI - Centro de Ensaios Clínicos: organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), em que são realizados ensaios clínicos;

XII - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio): integrante do Ministério da Ciência e Tecnologia e Inovação (MCTI), é instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, para prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança (PNB) de OGM e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados, com base na avaliação de seu risco zoofitossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente;

XIII - Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): colegiado vinculado à instituição que realiza a pesquisa, de natureza pública ou privada, de composição interdisciplinar, constituído de membros das áreas médica, científica e não científica, de caráter consultivo e deliberativo, que atua de forma independente e autônoma, para assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes da pesquisa, antes e no decorrer da pesquisa, mediante análise, revisão e aprovação ética dos protocolos de pesquisa e de suas emendas, bem como dos métodos e materiais a serem usados para obter e documentar o consentimento livre e esclarecido dos participantes da pesquisa;

XIV - Comitê Independente de Monitoramento de Dados e de Segurança (CMDS) (em inglês, Independent Data Monitoring Committee, IDMC ou Data and Safety Monitoring Board, DSMB): comitê independente, instituído pelo patrocinador, para avaliar, em intervalos definidos ou conforme necessidade emergencial, o progresso do ensaio clínico, os dados de segurança e os desfechos críticos de eficácia, e recomendar ao patrocinador se deve continuar, modificar, interromper ou suspender um ensaio;

XV - Data de Início do Ensaio Clínico: o primeiro ato de recrutamento de um potencial participante para um ensaio clínico específico, salvo definição diferente constante do protocolo;

XVI - Data de Início do Ensaio Clínico no Brasil: o primeiro ato de recrutamento no Brasil de um potencial participante para um ensaio clínico específico, salvo definição diferente constante do protocolo;

XVII - Data de Término do Ensaio Clínico: corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no mundo ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico;

XVIII - Data de Término do Ensaio Clínico no Brasil: corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no Brasil ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico;

XIX - Derivado de Organismos Geneticamente Modificados (OGM): produto obtido de OGM e que não possua capacidade autônoma de replicação ou que não contenha forma viável de OGM;

XX - Documento para Importação (DI): documento emitido pela Anvisa, utilizado nas solicitações de importação ou exportação de produtos sob investigação, quando necessário;

XXI - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto;

XXII - Dossiê Específico do Ensaio Clínico (DEEC): compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;

XXIII - Emenda ao protocolo de ensaio clínico: qualquer proposta de modificação em um protocolo de ensaio clínico original, apresentada sempre com a justificativa que a motivou, podendo tal emenda ser substancial ou não;

XXIV - Emergência em saúde pública: situação que demande o emprego urgente de medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, de danos e de agravos à saúde pública declaradas em situações que podem ser epidemiológicas (surtos e epidemias), de desastres, ou de desassistência à população;

XXV - Ensaio clínico: qualquer pesquisa clínica intervencional com seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

XXVI - Pesquisa Clínica: conjunto de procedimentos científicos desenvolvidos de forma sistemática com seres humanos com vistas a:

a) avaliar a ação, a segurança e a eficácia de medicamentos, de produtos, de técnicas, de procedimentos, de dispositivos médicos ou de cuidados à saúde, para fins terapêuticos, preventivos ou de diagnóstico;

b) verificar a distribuição de fatores de risco, de doenças ou de agravos na população;

c) avaliar os efeitos de fatores ou de estados sobre a saúde;

XXVII - Ensaio clínico complexo: ensaio clínico não convencional no sentido de que possui elementos, características, métodos, ou a combinação deles, incluindo novas abordagens, que conferem complexidade ao seu desenho, condução, análises ou relatórios;

XXVIII - Ensaio clínico pós-comercialização (fase IV): um tipo de ensaio clínico que tem o objetivo de avaliar potenciais eventos adversos, toxicidades ou efeitos secundários que podem ocorrer ao longo do tempo, relacionados ao novo tratamento e que nem sempre são observados nos ensaios clínicos anteriores. Do mesmo modo, o ensaio clínico póscomercialização (fase IV) pode ser realizado para avaliar a eficácia/efetividade do novo tratamento ao longo do tempo de uso pela população, após sua aprovação e disponibilização no mercado;

XXIX - Evento Adverso (EA): qualquer ocorrência médica adversa em um participante de ensaio clínico a quem um produto sob investigação foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal com o tratamento. Um EA, portanto, é qualquer sinal desfavorável e não intencional, por exemplo, um achado laboratorial anormal, sintoma ou doença temporariamente associados ao uso de um medicamento, seja ou não considerado relacionado ao seu uso;

XXX - Evento Adverso Grave (EAG): qualquer ocorrência médica adversa com produto sob investigação, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em óbito, risco de morte, incapacidade ou invalidez persistente ou significativa, anomalia congênita/defeito de nascimento e situações que exigem internação hospitalar ou prolongamento da internação;

XXXI - Informação de referência sobre segurança (do inglês, Reference Safety Information, RSI): o RSI é uma lista de reações adversas graves esperadas, que são classificadas usando termos preferenciais (PTs) de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA). É usado para avaliar a expectativa de todas as reações adversas graves (SARs) 'suspeitas' que ocorrem em ensaios clínicos;

XXXII- Inspeção: o ato por parte de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como relativos ao ensaio clínico e que podem estar localizados onde o ensaio é conduzido, nas instalações do patrocinador, da Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) ou em outros locais que a autoridade regulatória considerar apropriados;

XXXIII - Instância nacional de ética em pesquisa: colegiado interdisciplinar e independente, integrante do Ministério da Saúde, sob a coordenação da área técnica responsável pelo campo da ciência e tecnologia, de caráter normativo, consultivo, deliberativo e educativo, competente para proceder à regulação, à fiscalização e ao controle ético da pesquisa, com vistas a proteger a integridade e a dignidade dos participantes da pesquisa, e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos;

XXXIV - Insumo Farmacêutico Ativo (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um participante, atua como ingrediente ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano;

XXXV - Investigador: pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o ensaio é conduzido. Se o estudo for conduzido por um grupo de pessoas, o investigador é o líder do grupo e será chamado de investigador principal;

XXXVI - Investigador-Patrocinador: pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, desenvolvidos com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos;

XXXVII - Medicamento experimental: produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro ou renovação do registro;

XXXVIII - Medicamento comparador: medicamento registrado ou placebo utilizado no grupo controle de ensaio clínico para permitir a comparação de seus resultados com os do grupo que recebeu a intervenção sob investigação;

XXXIX - Medicamento comparador modificado: medicamento comparador registrado que tenha sofrido qualquer modificação, exceto reembalagem com material compatível, para ser utilizado no ensaio clínico;

XL - Monitoria: ato de rever continuamente o progresso de um ensaio clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis;

XLI - Organismo Geneticamente Modificado (OGM): organismo cujo material genético - DNA/RNA (ácido desoxirribonucleico/ácido ribonucleico) tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética;

XLII- Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC): toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assume parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;

XLIII - Participante da pesquisa: indivíduo que, de forma livre e esclarecida, ou sob esclarecimento e autorização de seu responsável legal, participa voluntariamente da pesquisa;

XLIV- Patrocinador: pessoa física ou jurídica, de direito público ou privado, que apoia pesquisa mediante ação de financiamento, de infraestrutura, de recursos humanos ou de suporte institucional;

XLV - Pesquisa científica ou tecnológica envolvendo seres humanos: pesquisa que, individual ou coletivamente, tem interação com o ser humano, de forma direta, sem fins de registro do produto sob pesquisa;

XLVI - Placebo: formulação que não contém princípio ativo, administrada ao participante do ensaio clínico como comparador ou com a finalidade de mascaramento do tratamento;

XLVII - Produto sob investigação: produto utilizado como medicamento experimental, comparador ativo ou placebo ou qualquer outro produto a ser utilizado em um ensaio clínico;

XLVIII - Produto sob investigação complexo: formulações e/ ou insumos farmacêuticos ou substâncias ativas com características ou propriedades físico-químicas ou biológicas que conferem complexidade;

XLIX - Procedimento otimizado de análise: mecanismo de avaliação técnica facilitado ou simplificado por práticas de confiança regulatória (Reliance) ou por critérios de risco ou complexidade do ensaio clínico ou do medicamento experimental;

L - Protocolo de Ensaio Clínico: documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do ensaio. Provê também o contexto e a fundamentação do ensaio clínico;

LI - Reação Adversa a Medicamento (RAM): resposta nociva e não intencional atribuída a um medicamento, nas doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica. No contexto de desenvolvimento clínico, muitas vezes não há doses bem estabelecidas e as reações adversas a medicamento não têm relação causal bem estabelecida com o produto e, assim, são consideradas suspeitas.

LII - Relatório anual de acompanhamento de ensaio clínico: documento de periodicidade anual contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em todos os centros participantes do estudo no Brasil, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;

LIII - Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental (em inglês Development Safety Update Report, DSUR): relatório periódico harmonizado contendo informações de segurança e desenvolvimento de um medicamento experimental;

LIV - Relatório final do ensaio clínico: documento que contem informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em todos os centros participantes do estudo no Brasil, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;

LV - Reliance: o ato pelo qual a Anvisa pode considerar e dar peso significativo às avaliações realizadas por uma Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE) confiável, como referência única ou complementar, para suas decisões;

LVI - Submissão contínua: procedimento de apresentação de dados parciais na medida em que forem gerados, previamente à submissão definitiva do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM);

LVII - Substância ativa: é a substância com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;

LVIII - Suspeita de Reação Adversa Inesperada Grave (Serious, unexpected adverse reactions - SUSAR) - É uma reação adversa que reúne simultaneamente as condições de grave, inesperada e com razoável possibilidade de relação causal, ou seja, suspeita com o medicamento experimental e comparador ativo, conforme definições abaixo:

a) grave: ver Evento Adverso Grave;

b) inesperada: uma suspeita de reação adversa a medicamento (SRAM) cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações disponíveis para o produto sob investigação, na brochura do investigador (BI), Resumo das Informações de Segurança (RSI) ou bula. A reação pode não estar listada na BI, RSI ou bula ou não estar listada na especificidade ou seriedade que foi observada. A classificação de inesperada se dá a partir da perspectiva de observações anteriores, não com base no que pode ser antecipado das propriedades farmacológicas de um produto medicinal;

c) suspeita: possibilidade razoável de que o medicamento experimental e comparador ativo tenha causado a reação adversa.

CAPÍTULO II

DAS RESPONSABILIDADES

Art. 7º Ficam adotadas as responsabilidades sobre Boas Práticas Clínicas (BPC) definidas pelo Internacional Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) através do Guia ICH E6 (R2), e suas atualizações, sem prejuízo das demais responsabilidades previstas de forma complementar nos termos desta Resolução.

Seção I

Da instância ética em pesquisa

Art. 8º A pesquisa com seres humanos deve ser submetida à análise ética prévia, a ser realizada pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) conforme legislação e regulamentos específicos da Instância Nacional de Ética em Pesquisa, de modo a garantir a dignidade, a segurança e o bem-estar do participante da pesquisa.

§ 1º A Instância Nacional de Ética em Pesquisa e os CEPs não estão vinculados à Anvisa, sendo assim, os protocolos de ensaios clínicos podem ser submetidos paralelamente à instância ética e regulatória.

§ 2º As decisões das instâncias ética e regulatória são paralelas e independentes, no entanto, o ensaio para fins de registro de medicamento só poderá ser iniciado após a aprovação de ambas.

Seção II

Do Patrocinador

Art. 9º O patrocinador é responsável por todas as despesas relacionadas com procedimentos e exames, especialmente aquelas de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e internação do participante do ensaio clínico, assistência e indenização por eventuais danos sofridos em decorrência de sua participação na pesquisa e outras ações necessárias para a resolução de eventos adversos relativos ao ensaio clínico.

Art. 10. O patrocinador deve assegurar que os dados obtidos sobre segurança e eficácia do medicamento experimental são suficientes para apoiar a exposição humana pela via de administração proposta, pela dosagem escolhida, pela duração do tratamento proposto e na população a ser estudada.

Art. 11. O patrocinador deve se responsabilizar pelo armazenamento dos dados do ensaio clínico, por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil, sem prejuízo ao determinado por legislação específica.

Parágrafo único. Em caso de descontinuação do desenvolvimento clínico ou de sua conclusão não seguida de pedido de registro, o patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico por pelo menos 2 (dois) anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento, sem prejuízo ao determinado por legislação específica.

Art. 12. O patrocinador deve assegurar que o medicamento experimental, medicamento comparador ativo modificado ou placebo, quando utilizados, sejam fabricados de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e sejam codificados e rotulados de forma a proteger o mascaramento, se aplicável, e os caracterize como produtos sob investigação clínica.

Art. 13. O patrocinador é responsável por adquirir o quantitativo suficiente do medicamento experimental e demais suprimentos a serem utilizados no ensaio clínico e distribuí-los apenas às instituições informadas no Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (FAEC) aprovado e autorizadas pela instância ética.

Parágrafo único. O patrocinador é responsável pela destinação final dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico.

Art. 14. O patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC.

§ 1º A transferência de que trata o caput não afasta a responsabilidade definitiva do patrocinador pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico.

§ 2° Quaisquer funções relacionadas ao ensaio clínico que sejam transferidas a uma ORPC e assumidas por esta devem ser especificadas por escrito em documento assinado pelo patrocinador e ORPC.

Seção III

Do Investigador

Art. 15. O investigador deve conduzir o ensaio clínico de acordo com o protocolo acordado com o patrocinador, com as BPC e com as exigências regulatórias e éticas pertinentes.

Art. 16. O investigador deve permitir a realização de monitorias, auditorias e inspeções.

Art. 17. O investigador deve assegurar, sem qualquer ônus para o participante, a assistência integral à saúde do participante do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos relativos ao ensaio clínico, incluindo resultados e achados laboratoriais clinicamente significativos.

Art. 18. O centro de ensaio clínico deve possuir instalações adequadas à condução do protocolo, no tocante à estrutura física, equipamentos, instrumentos e recursos humanos, e serem também condizentes com a população do ensaio clínico, a exemplo de idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros e cumprir com os regulamentos específicos para serviços de saúde.

Parágrafo único: As condições descritas no caput também são válidas nos casos de serviços/estabelecimentos externos contratados pelo investigador.

Seção IV

Do Investigador-Patrocinador

Art. 19. No caso de ensaio clínico de iniciativa do investigador, a instituição com a qual ele tenha vínculo será o patrocinador primário.

§ 1º O patrocinador primário pode delegar responsabilidades ao investigador, que será responsável pela condução do ensaio clínico na instituição e, nesse caso, o investigadorpatrocinador será o patrocinador secundário.

§ 2º Em caso de delegação de responsabilidades e atividades, um documento escrito deve ser firmado entre as partes.

§ 3º O patrocinador primário não pode delegar atividades de garantia da qualidade, auditorias e monitoria dos ensaios clínicos ao investigador-patrocinador, mas pode delegá-las a uma ORPC.

§ 4º O patrocinador primário deve apresentar estrutura própria ou terceirizada com, no mínimo, as seguintes unidades: gerenciamento de eventos adversos; gerenciamento do projeto; gerenciamento dos dados; treinamento; tecnologia da informação; garantia da qualidade e monitoria.

§ 5º A instituição referida no caput deve ser aquela na qual o ensaio clínico será realizado.

§ 6º As responsabilidades relacionadas neste artigo não excluem o disposto nas Seções II e III deste capítulo sobre responsabilidades do patrocinador e investigador.

Art. 20. No caso de doação de medicamentos já registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador será o patrocinador se houver acordo de transferência ou propriedade dos dados obtidos na pesquisa para o doador.

Art. 21. No caso de doação de medicamentos não registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador.

CAPÍTULO III

DOS PROCEDIMENTOS E REQUISITOS PARA A AUTORIZAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO

Seção I

Da submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)

Art. 22. A documentação apresentada no DDCM deve garantir a segurança e os direitos dos participantes em todas as fases do desenvolvimento clínico, a qualidade do medicamento experimental e dos dados obtidos nas fases clínicas de desenvolvimento para que estes permitam

uma avaliação da eficácia e segurança do medicamento.

Art. 23. O DDCM pode ser apresentado à Anvisa em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento para uma ou mais fases de ensaios clínicos.

Art. 24. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional.

§ 1º O DDCM pode ser submetido pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC.

§ 2º O responsável pelo DDCM perante a Anvisa deve ser o mesmo para todas as submissões de petições subsequentes relacionadas a este.

§ 3º As submissões por ORPC somente poderão ser feitas quando o patrocinador não possuir matriz ou filial no Brasil.

§ 4° A submissão do DDCM de um investigador-patrocinador deve ser feita por meio do patrocinador primário; e

§ 5° Nos casos em que um investigador-patrocinador desejar realizar um ensaio clínico com um medicamento que já possui um DDCM aprovado pela Anvisa, este poderá utilizar as informações já enviadas pelo detentor do DDCM inicial, caso este o autorize, sem a necessidade de ressubmissão de toda a documentação. Quando não for apresentada uma autorização do detentor inicial, o investigador patrocinador deverá submeter à Anvisa toda a informação por meio de literatura atualizada e indexada que dê suporte ao racional de desenvolvimento proposto.

Art. 25. O DDCM e todos os processos e petições relacionadas devem ser peticionadas de forma eletrônica e a documentação apresentada deve permitir a realização de busca textual, cópia e conter marcadores e hiperlinks que facilitem a navegação.

Art. 26. A análise do DDCM só ocorrerá após a protocolização de pelo menos um (DEEC), que deverá ser realizada em até 15 (quinze) dias úteis a partir da data de emissão do expediente do DDCM.

Parágrafo único: A ausência do DEEC, após o prazo descrito no caput, ensejará o indeferimento do DDCM sem análise técnica, exceto nos casos de ensaio clínico que envolver mais de um medicamento experimental, cujo DEEC já tenha sido vinculado a um dos DDCMs desses medicamentos.

Art. 27. A qualquer momento o patrocinador, ORPC ou patrocinador-investigador poderá vincular novos DEECs ao DDCM submetido.

Parágrafo único: Os DEECs devem ser protocolizados pelo patrocinador, ORPC ou investigador-patrocinador, na forma de processos individuais para cada ensaio clínico, e vinculados ao respectivo DDCM.

Seção II

Dos requisitos específicos para submissão do DDCM

Art. 28. A petição primária do DDCM a ser submetida à Anvisa deve conter os seguintes documentos:

I - formulário de petição do DDCM devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa.

II - declaração de compromisso de distribuição aos centros e utilização de produtos sob investigação somente após autorização de DDCM e DEEC correspondente, quando autorizada a importação prévia à publicação do deferimento/indeferimento em DOU.

III - plano de desenvolvimento do medicamento experimental (PDME), contendo:

a) nome do IFA ou substância ativa, categoria de medicamento experimental (sintético, biológico, específico, dinamizado, gás medicinal, fitoterápico ou radiofármaco), classe terapêutica, forma farmacêutica, concentração e via de administração;

b) mecanismo de ação e indicações a serem estudadas;

c) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico;

d) uma lista, na forma de tabela, dos países onde o desenvolvimento clínico foi submetido, incluindo detalhes sobre o status de aprovação regulatória e ética, e respectivos esclarecimentos ou justificativas nos casos de aprovação sob reserva, reprovação, interrupção ou cancelamento do desenvolvimento clínico em qualquer um dos países onde foi submetido;

e) parecer de aconselhamento científico de qualquer autoridade reguladora estrangeira, se houver, sobre o desenvolvimento clínico; e

f) nos casos de vinculação de novos DEECs ao DDCM, e exclusão de protocolos citados no PDME em que não houve a submissão dos DEECs correspondentes, deve ser apresentada, por meio de petição secundária ao DDCM, a versão atualizada do PDME.

IV - brochura do Investigador (BI), contendo:

a) as informações mínimas descritas no Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações;

b) para ensaios clínicos fase 1 envolvendo o uso de medicamento pela primeira vez em humanos (inglês, First-in-human, FIH), anexar relatórios de estudos de toxicidade e de farmacocinética e farmacodinâmica detalhados, de forma complementar à BI, assim que disponíveis;

c) uma seção identificada como Informações de referência sobre segurança (do inglês, Reference Safety Information);

d) nos casos em que os ensaios clínicos tenham o objetivo de apoiar uma nova indicação terapêutica, uma ampliação de uso para nova população, novo regime posológico, novas associações ou qualquer alteração pós- registro que requeira dados clínicos, deve ser apresentada a versão atualizada da BI com as alterações destacadas (formato track-change), ou uma BI específica, por meio de petição secundária ao DDCM; e

e) a Anvisa editará ato normativo complementar para o cumprimento do disposto na línea "b".

V - dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), incluindo informações referentes ao:

a) Insumo Farmacêutico Ativo - IFA

1. descrição do IFA: nomenclatura, estrutura, propriedades gerais (características físico-químicas, organolépticas e biológicas);

2. processo de fabricação e controles em processos;

3. caracterização, incluindo impurezas;

4. controle de qualidade do IFA ou substância ativa, incluindo a validação da metodologia analítica;

5. padrões ou materiais de referência;

6. material de embalagem;

7. resultados de estudos de estabilidade.

b) medicamento experimental

1. descrição da forma farmacêutica e composição do medicamento experimental;

2. desenvolvimento farmacotécnico;

3. processo de fabricação e controles em processo;

4. controle de qualidade dos excipientes;

5. controle de qualidade do medicamento experimental;

6. padrões/materiais ou substâncias químicas de referência;

7. material de embalagem;

8. resultados de estudos de estabilidade; e

9. documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento.

c) placebo e medicamento comparador modificado

1. descrição da forma farmacêutica e composição do placebo ou do medicamento comparador, quando este for modificado;

2. processo de fabricação e controles analíticos;

3. material de embalagem; e

4. resultados de estudos de estabilidade.

VI - dossiê específico de ensaio clínico (DEEC), contendo:

a) formulário de apresentação de ensaio clínico (FAEC) devidamente preenchido, conforme modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

b) protocolo de ensaio clínico contendo as informações mínimas descritas no Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações;

c) plano de análise estatística (PAE), no mínimo na versão draft, nos casos de ensaios clínicos fase 3 e ensaios clínicos adaptativos;

d) parecer de aconselhamento científico de qualquer país/região, se houver, sobre o ensaio clínico;

e) plano de investigação pediátrica de qualquer país/região, se houver;

f) modelo de rótulo do medicamento experimental;

g) comprovante de registro do ensaio clínico, na mesma versão do protocolo clínico submetido à Anvisa, em base de dados de registro da International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS); e

h) caso o comprovante a que se refere a alínea "g" não esteja disponível no momento de submissão do DEEC, ele deve ser submetido obrigatoriamente junto com a notificação de início do ensaio clínico.

VII - Declarações sobre o atendimento às Boas Práticas Clínicas (BPC), às Boas Práticas de Laboratório (BPL) e às Boas Práticas de Fabricação (BPF) a) declaração de que os ensaios não clínicos apresentados para subsidiar a condução dos ensaios clínicos no Brasil foram realizados em conformidade com as BPL ou normas equivalentes, incluindo os guias da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), e justificativa para ensaios não BPL;

b) declaração de que os ensaios clínicos finalizados ou em andamento foram realizados em conformidade com as BPCs e que os ensaios clínicos a serem realizados no Brasil também serão conduzidos em conformidade com o protocolo clínico, com esta Resolução e com as BPC. Existindo Certificado de BPC ou documento equivalente para os ensaios clínicos finalizados ou em andamento, este deverá ser anexado ao DDCM; e

c) declaração de que o medicamento experimental/placebo utilizados nos ensaios clínicos concluídos ou em andamento foram fabricados em conformidade com as BPF e que o medicamento experimental/placebo a serem utilizados nos ensaios clínicos no Brasil também serão fabricados em conformidade com as BPF, de acordo com a legislação vigente de BPF de medicamentos experimentais. Existindo Certificado de BPF ou documento equivalente para o medicamento experimental, este deverá ser anexado ao DDCM ou à petição de modificação substancial ao produto sob investigação, se for o caso.

Art. 29. A Anvisa editará ato normativo complementar referente aos requisitos de qualidade do IFA ou substância ativa e do produto sob investigação para o cumprimento do disposto no inciso V Art. 28, referente ao DPI (ou IMPD).

Parágrafo único. no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, fica dispensada a apresentação da documentação descrita item V, Art. 28, referente ao DPI (ou IMPD), no entanto, para os casos em que houver modificação substancial de qualidade no medicamento experimental em relação ao medicamento registrado, toda a documentação e informações que subsidiem a(s) modificação(ões) devem ser apresentadas no DDCM.

Art. 30. As informações do DPI (ou IMPD) devem ser apresentadas obedecendo uma estrutura lógica que facilite a análise técnica, sendo recomendável a do formato do Módulo 3 do Documento Técnico Comum ou Common Technical Document - CTD, disposto no guia M4 do ICH e suas atualizações.

Art. 31. No caso de associações ou combinações de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) em Dose Fixa (ADF) que necessitem de avaliação de interação farmacocinética ou nos casos aplicáveis de estudos com produtos biossimilares, os estudos de Biodisponibilidade Relativa (BDR) ou Bioequivalência (BE) devem ser apresentados à área responsável, conforme orientações e regulamentos específicos.

CAPÍTULO IV

DOS PROCEDIMENTOS E REQUISITOS PARA A AUTORIZAÇÃO DE MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO E EMENDAS SUBSTANCIAIS AO PROTOCOLO CLÍNICO

Seção I

Das modificações substanciais ao Produto sob Investigação

Art. 32. As modificações substanciais ao produto sob investigação referem-se às alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo e devem ser peticionadas de forma eletrônica, como petição secundária vinculada ao DDCM correspondente.

Art. 33. A petição de modificação substancial ao produto sob investigação deve conter cópia do DPI ou IMPD previamente aprovado, contendo as modificações propostas destacadas (formato track -changes) e uma tabela comparando a situação atual com as alterações propostas, as justificativas para cada alteração e a avaliação dos impactos das modificações ao desenvolvimento clínico.

Parágrafo único. Em complementação à documentação descrita no caput, deve ser anexado à petição, o Formulário de Petição para Modificação Substancial ao Produto sob investigação e as demais informações de acordo com cada modificação proposta, conforme instruções específicas disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 34. A Anvisa editará ato normativo complementar para o cumprimento do disposto no caput sobre as modificações ao produto sob investigação consideradas substanciais e não substanciais.

Art. 35. As modificações não substanciais ao produto sob investigação devem ser apresentadas à Anvisa sempre na próxima petição de modificação substancial ao produto sob investigação ou como parte do DSUR, o que ocorrer primeiro.

Seção II

Das emendas substanciais ao Protocolo Clínico

Art. 36. Uma emenda a um protocolo de ensaio clínico será considerada substancial quando se enquadrar em pelo menos um dos critérios a seguir:

I - alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes; ou

II - alteração que seja suscetível de ter um impacto na confiabilidade ou robustez dos dados produzidos no ensaio clínico.

Art. 37. As petições de emendas substanciais a protocolos de ensaios clínicos devem ser peticionadas de forma eletrônica, como petição secundária, vinculada ao DEEC correspondente e devem conter cópia do protocolo clínico previamente aprovado com as modificações propostas destacadas (formato track-changes) e uma tabela comparando a situação atual com as alterações propostas, as justificativas para cada alteração e a avaliação dos impactos no desenvolvimento clínico.

Parágrafo único. Em complementação à documentação descrita no caput, deve ser anexado à petição, o Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (FAEC) atualizado em versão limpa e versão com alterações destacadas (formato track changes) e a nova versão do protocolo clínico limpa.

Art. 38. A Anvisa editará ato normativo complementar para o cumprimento do disposto no caput sobre emendas ao protocolo clínico consideradas substanciais e não substanciais.

Art. 39. As emendas não substanciais ao protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à Anvisa sempre na próxima petição de emenda substancial ou como parte do relatório final de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico nos casos em que não haja emendas substanciais até o final do ensaio clínico.

CAPÍTULO V

DO PROCEDIMENTO OTIMIZADO DE ANÁLISE DE DDCM, DEEC E DE MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO E EMENDAS SUBSTANCIAIS AO PROTOCOLO CLÍNICO

Seção I

Com base em práticas de confiança regulatória (Reliance)

Art. 40. O procedimento otimizado de análise poderá ser aplicado, quando solicitado pelo patrocinador, nos termos desta resolução, aos seguintes assuntos de petição:

I - Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM);

II - Anuência em Processo de Pesquisa Clínica (DEEC);

III - Modificação substancial ao produto sob investigação;

IV - Emenda substancial a Protocolo Clínico.

Subseção I

Dos documentos sujeitos ao procedimento otimizado de análise por Reliance

Art. 41. Os documentos exigidos para a instrução de cada tipo de petição ou processo, nos termos desta resolução, poderão ser parcialmente ou integralmente dispensados da análise técnica pelo procedimento otimizado de análise por Reliance.

Parágrafo único. A Anvisa editará ato normativo complementar para estabelecer os critérios e os documentos que poderão ser parcialmente ou integralmente dispensados da análise técnica pelo procedimento otimizado de análise (Reliance).

Subseção II

Dos requisitos para a admissibilidade do procedimento otimizado de análise por Reliance

Art. 42. Deve ser apresentado comprovante oficial emitido pela AREE sobre a aprovação,nas mesmas versões apresentadas para a Anvisa, do protocolo clínico ou emenda ao protocolo clínico, DPI ou IMPD do DDCM ou da modificação substancial do produto sob investigação.

§ 1º Na ausência do documento oficial descrito no caput, deve ser apresentada uma declaração assinada pelos responsáveis legal e técnico do patrocinador com a devida justificativa e informações complementares, se aplicável.

§ 2º Para os casos de não cumprimento dos critérios de admissibilidade para o procedimento otimizado de análise, a Anvisa informará ao solicitante sobre a não aceitação e a motivação para tal.

Art. 43. O patrocinador deve informar à Anvisa sobre qualquer termo de compromisso ou aprovação condicional assumida com a AREE e detalhes sobre as respectivas pendências e encaminhamentos, se for o caso.

Art. 44. Ao optar pelo procedimento otimizado de análise por confiança regulatória (Reliance), o patrocinador confirma seu consentimento automático para a Anvisa se comunicar diretamente com a AREE sobre os detalhes do processo de desenvolvimento clínico em análise, quando necessário.

Art. 45. A solicitação de análise pelo procedimento otimizado poderá ser peticionada pelo patrocinador a qualquer momento, por meio de petição secundária, antes do início da análise da petição objeto do pedido.

Art. 46. A admissibilidade do procedimento otimizado de análise não pressupõe priorização de análise de petição, mas a Anvisa poderá criar filas específicas para a alocação e análise dessas petições.

Art. 47. Caberá à Anvisa a decisão sobre a aceitação do pedido de análise pelo procedimento otimizado, incluindo a de optar pela análise ordinária da petição, independente da decisão proferida pela AREE.

Art. 48. A Anvisa poderá realizar ações complementares de monitoramento, como auditorias ou inspeções de BPC para monitoramento dos DDCMs, DEECs e petições secundárias aprovadas pelo procedimento otimizado de análise.

Parágrafo único. Incluem-se como ações de monitoramento, a avaliação das informações referentes ao perfil de segurança, baseadas em alertas nacionais e internacionais, e outras ações devidamente justificadas, a critério da Anvisa, que possam contribuir com a manutenção das condições aprovadas.

Subseção III

Das Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE)

Art.49. Para fins de admissibilidade do procedimento otimizado de análise das petições primárias e secundárias, os documentos relacionados devem ter sido aprovados por pelo menos uma das AREEs reconhecidas pela Anvisa:

§ 1° Para cumprimento do descrito no caput, a Anvisa editará ato normativo complementar para definir as autoridades reconhecidas (AREE).

§ 2° O processo de fabricação do IFA e do produto sob investigação/medicamento experimental aprovado pela AREE deve cumprir com as diretrizes e princípios descritos nos guias vigentes do ICH, no que for aplicável, de acordo com a fase de desenvolvimento clínico.

Seção II

Com base na avaliação de risco apoiada pela experiência de uso do Produto sob investigação

Art. 50. O procedimento otimizado de análise com base na avaliação de risco, poderá ser aplicado, quando solicitado pelo patrocinador, nos termos desta resolução, aos seguintes assuntos de petição:

I - Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM);

II - Modificação substancial ao produto sob investigação.

Subseção I

Dos documentos sujeitos ao procedimento otimizado de análise com base na avaliação de risco

Art. 51. Os documentos exigidos para a instrução de cada tipo de petição ou processo, nos termos desta resolução, poderão ser parcialmente ou integralmente dispensados da análise técnica, pelo procedimento otimizado de análise, de acordo com o risco e complexidade do ensaio clínico.

§ 1° A Anvisa editará ato normativo complementar para estabelecer os critérios de risco e complexidade de ensaio clínico e os casos em que a análise poderá ser dispensada.

§ 2° Nos casos em que o placebo, quando utilizado, for idêntico ao medicamento experimental registrado, se diferenciando deste somente pela ausência do IFA, e/ou o comparador ativo for idêntico ao medicamento registrado, a análise dos documentos presentes no DPI ou IMPD também poderá ser otimizada.

CAPÍTULO VI

DOS PRAZOS PARA AUTORIZAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO, MODIFICAÇÕES E EMENDAS SUBSTANCIAIS

Art. 52. Após o regular recebimento das petições primárias de DDCM e do DEEC, a Anvisa as avaliará em até 90 (noventa) dias úteis, a contar da data de emissão do expediente do DEEC.

§ 1° Caso não haja manifestação da Anvisa no prazo previsto no caput, o DDCM e respectivo DEEC serão liberados por decurso de prazo, por meio de Resolução-RE publicada no Diário Oficial da União (DOU), e o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes.

§ 2° O descrito no §1° também se aplica às petições primárias de novos DEECs vinculados posteriormente ao DDCM e às petições secundárias de modificações substanciais ao produto sob investigação e de emendas substanciais ao protocolo clínico.

§ 3° As modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico oriundas de recomendações ou alertas de segurança emitidos por autoridades sanitárias que visam eliminar riscos imediatos à segurança dos participantes do ensaio clínico deverão ser peticionadas, antes de serem implementadas e poderão ser implementadas, independente da manifestação prévia da Anvisa.

Art. 53 O ato de liberação por decurso de prazo de petições primárias de DDCMs e DEECs e de petições secundárias não exime nenhum ente envolvido no ensaio clínico de suas responsabilidades e da obrigação de cumprir integralmente o disposto nesta Resolução, no que couber.

Art. 54 A Anvisa poderá solicitar uma única vez, por meio de exigência técnica, esclarecimentos e documentos adicionais durante a análise das petições primárias de DDCM e DEEC e de petições secundárias de modificação substancial ao produto sob investigação ou emenda substancial ao protocolo clínico, fato que ensejará a suspensão dos prazos de análise, vedada sua interrupção.

Parágrafo único: O prazo para cumprimento de exigência técnica, nos termos descritos caput, é de 30 (trinta) dias úteis, a partir da data da confirmação de recebimento da exigência pelo patrocinador.

CAPÍTULO VII

DO MONITORAMENTO E DA NOTIFICAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA SOBRE ENSAIO CLÍNICO

Seção I

Do Monitoramento de Segurança

Art. 55. O patrocinador deve coletar, monitorar e avaliar sistematicamente todos os eventos adversos, inclusive os não graves, ocorridos ao longo do desenvolvimento clínico e se responsabilizar pela segurança dos participantes do ensaio clínico.

Parágrafo único: Informações de segurança oriundas de outros países em que esteja ocorrendo o desenvolvimento clínico devem ser comunicadas à Agência, caso impliquem mudança no perfil de benefício-risco do medicamento experimental, incluindo ações de segurança tomadas por outras agências.

Art. 56. O patrocinador deve informar aos investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) e adotar os procedimentos para atualização da brochura do investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.

Art. 57. Os investigadores devem monitorar e comunicar ao patrocinador, de acordo com as BPC e protocolo do estudo, a ocorrência de todos os eventos adversos, inclusive aqueles que cheguem ao seu conhecimento após o término do ensaio clínico. Também deve fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.

Art. 58. O patrocinador deve estabelecer um plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto, que leve em consideração aspectos do(s) produto(s) sob investigação, dos participantes e do ensaio clínico.

Art. 59. Ao longo do desenvolvimento clínico do medicamento experimental, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico, em caso de ocorrência de reação ou evento adverso grave.

Art. 60. O participante do ensaio clínico acometido por um evento adverso deve receber atendimento e medidas de segurança adequadas devem ser tomadas até resolução ou estabilização da sua condição clínica, conforme descrito no protocolo clínico.

Art. 61. É desejável que seja constituído um Comitê Independente de Monitoramento de Dados e de Segurança - CMDS (em inglês, DSMB).

Parágrafo único. Os dados coletados pelo patrocinador devem ser submetidos ao CMDS ou DSMB, caso constituído, e os resultados desta avaliação devem ser encaminhadas à Anvisa no Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do medicamento experimental (em inglês, Development Safety Update Report - DSUR) e a qualquer momento, mediante solicitação da Anvisa.

Art. 62 A Anvisa editará ato normativo complementar sobre o monitoramento de segurança de ensaios clínicos.

Subseção I

Da Notificação das SUSARs à Anvisa

Art. 63. O patrocinador é responsável pela notificação dos eventos adversos à Anvisa, sendo permitida a delegação de tal atividade à Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC).

Art. 64. O patrocinador deve notificar, por meio do sistema eletrônico de notificação disponibilizado pela Anvisa, todas as Suspeitas de Reações Adversas Graves e Inesperadas (SUSAR).

Parágrafo único. Referente à avaliação de causalidade, caso a interpretação do investigador seja diferente do patrocinador, ambas devem ser submetidas com as respectivas justificativas.

Art. 65. A notificação das SUSARs deve ser feita de maneira independente da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.

Art. 66. As notificações devem ser enviadas individualmente e conter todas as informações solicitadas nos campos presentes no sistema eletrônico de notificação e conforme disposto no Guia ICH-E2A e suas atualizações.

Art. 67. Existindo a possibilidade de um evento ser uma SUSAR, o patrocinador deve quebrar o cegamento para notificação à Anvisa e a quebra deve ser apenas em relação à alocação do participante que foi acometido pela reação adversa grave e inesperada.

§1º Se após a quebra do cegamento o evento for classificado como uma SUSAR, seguir o disposto no art. 64 e a alocação do participante no braço do ensaio clínico deve ser informada na notificação da SUSAR à Anvisa.

§2º Sempre que possível, o cegamento deve ser preservado para os responsáveis pela análise e interpretação dos resultados do estudo e pelos responsáveis pela continuidade do ensaio clínico, como gerentes, monitores e investigadores do estudo.

Art. 68. Quando um evento for relacionado à doença e representar um desfecho primário de eficácia de um ensaio clínico, o protocolo deve definir claramente o evento em questão e este não estará sujeito à notificação.

Parágrafo único. Caso o evento descrito no caput se caracterize como uma SUSAR, ou seja, quando houver possibilidade razoável de relação causal entre o evento e o medicamento experimental ou comparador ativo, este deve ser notificado, pois pode se tratar de uma possível alteração do perfil de segurança.

Art. 69. Os erros de medicação, a gravidez ou usos não previstos no protocolo, incluindo o uso indevido e o abuso do produto sob investigação, estão sujeitos às mesmas obrigações de notificação que as reações adversas.

Parágrafo único. No caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho.

Subseção II

Dos Prazos para Notificação das SUSARs

Art. 70. O investigador deve informar ao patrocinador sobre os eventos adversos graves no prazo de até 24 (vinte e quatro) horas a contar da data de conhecimento do evento.

Art. 71. As notificações das SUSARs que sejam fatais ou que ameacem a vida devem ser reportadas à Anvisa no prazo máximo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.

Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos das SUSARs mencionadas no caput devem ser encaminhadas em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação.

Art. 72. Quaisquer outras SUSARs, que não sejam fatais nem ameacem a vida, devem ser notificadas à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.

Seção II

Dos Relatórios de Acompanhamento

Subseção I

Dos Relatórios Anuais de acompanhamento de Ensaios Clínicos

Art. 73. O patrocinador deve enviar à Anvisa relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:

I - título do ensaio clínico e código do protocolo;

II - status do recrutamento e discriminação do número de participantes recrutados por centro no Brasil e no mundo;

III - número de centros no Brasil e no mundo e respectivos status; e

VI - número de EAGs por participante e por centro no Brasil, incluindo a descrição dos EAGs relacionados ao medicamento experimental ou comparador, RAMs, SUSARs e se houve quebra ou não do caráter cego.

§ 1º O relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§ 2º O relatório anual deve ser protocolizado no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos, tendo como referência de anualidade a data de início do ensaio clínico no Brasil.

§ 3º Após o envio do relatório anual contendo todas as informações até o término do ensaio clínico no Brasil, é necessário somente o envio de relatório final do ensaio clínico.

Subseção II

Dos Relatórios Finais de Ensaios Clínicos

Art. 74. Após a conclusão das atividades de um ensaio clínico em todos os países participantes, por quaisquer razões, o patrocinador deve submeter à Anvisa um relatório final contendo, minimamente, as seguintes informações:

I - título do ensaio clínico e código do protocolo;

II - status final de recrutamento e discriminação do número de participantes recrutados por centro no Brasil e no mundo;

III - número final de centros no Brasil e no mundo; e

VI- número final de EAGs por participante e por centro no Brasil, incluindo a descrição dos EAGs relacionados ao medicamento experimental ou comparador, RAMs, SUSARs e se houve quebra ou não do caráter cego;

VIII - motivo para encerramento do estudo e racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

§ 1º O relatório final de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§ 2º O relatório final deve ser protocolizado em até 12 (doze) meses da data de término do ensaio clínico.

§ 3º No ano em que for protocolizado o relatório final, pode ser dispensado o relatório anual.

Seção III

Do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do Medicamento Experimental

Art. 75. Os Relatórios de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do medicamento experimental (DSUR) devem ser enviados anualmente à Anvisa, até o fim do desenvolvimento clínico do medicamento experimental no Brasil.

Parágrafo único. Os relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental (DSUR) devem ser elaborados de acordo com o formato descrito na versão vigente do guia ICH E2F e devem ser protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos, tendo como referência de anualidade a data de aprovação do ensaio clínico em qualquer país.

CAPÍTULO VIII

DAS INSPEÇÕES DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)

Art. 76. Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes do ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados a serem obtidos ou submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções de BPC nos centros de ensaios clínicos, patrocinador, ORPC, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental para verificar o grau de adesão à legislação brasileira vigente e o cumprimento das BPC, além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e ao Estado.

Parágrafo Único. As inspeções de BPC seguirão as diretrizes harmonizadas do Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações, além de normas específicas de inspeção de BPC editadas pela Anvisa.

Art. 77. Alternativamente, a Anvisa poderá realizar a inspeção de forma totalmente remota ou híbrida, em substituição à inspeção sanitária totalmente presencial, para fins de verificação do cumprimento de Boas Práticas Clínicas (BPC).

§ 1º A inspeção remota será realizada por meio de tecnologias de videoconferência e transmissão de dados ou outras a serem definidas pela Anvisa em procedimentos e orientações complementares específicas.

§ 2º Os estabelecimentos inspecionados de forma remota podem ser inspecionados de forma presencial a qualquer tempo pela Anvisa.

Art. 78. Dependendo do resultado da inspeção de BPC, a Anvisa poderá determinar:

I - a suspensão temporária do ensaio clínico;

II - o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;

III - o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil;

IV - a invalidação dos dados provenientes dos centros, patrocinadores, ORPCs e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC;

V - a suspensão temporária das atividades do centro, patrocinador ou ORPC relacionadas a ensaios clínicos;

VI - o cancelamento definitivo do(s) ensaio(s) clínico(s) conduzidos por patrocinador/ORPC.

§ 1º Para fins do descrito no caput, o patrocinador será notificado e a Anvisa poderá abrir processo administrativo ou de investigação, de acordo com a legislação vigente.

Art. 79. Anvisa poderá inspecionar quaisquer ensaios clínicos que subsidiaram ou subsidiam o desenvolvimento clínico ou registro do medicamento no Brasil, incluindo aqueles conduzidos fora do país.

CAPÍTULO IX

DAS INSPEÇÕES DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO EXPERIMENTAL (BPF)

Art. 80. A Anvisa poderá realizar inspeções de BPF do medicamento experimental produzido pelo patrocinador a fim de verificar as informações e dados apresentados no DDCM e se o medicamento experimental é suficientemente seguro para ser administrado aos participantes do ensaio clínico.

Parágrafo único. Inclui-se no escopo do caput as BPF de medicamento experimental envolvendo etapa de produção por radiação ionizante (radiofármacos).

CAPÍTULO X

DA IMPORTAÇÃO DOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO

Art. 81. A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico estará sujeita ao registro de licenças, permissões, certificados e outros documentos no Portal Único de Comércio Exterior, submetendo-se à fiscalização pela autoridade sanitária, devendo atender ao Capítulo XXVI da RDC n° 81, de 5 de novembro de 2008, suas atualizações ou outra que vier a substitui-la.

Parágrafo único. Os produtos sob investigação sujeitos ao controle especial das listas A1, A2, A3, B1, B2, C3, D1, E e F da SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas atualizações, além de atender ao Capítulo XXVI da RDC 81/2008 e suas atualizações ou outra que vier substituí-la, devem atender ao Procedimento 1 ou 1A da referida normativa, bem como RDC nº 659, de 30 de março de 2022 e sua atualizações ou outra que vier substituí-la.

Art. 82. As informações sobre os produtos sob investigação a serem importados para utilização no ensaio clínico, constarão do Documento para Importação (DI).

§ 1º É vedada a alteração de finalidade de importação dos bens e produtos de que trata esta Resolução sem a devida autorização da Anvisa.

§ 2º Qualquer alteração nas informações sobre os produtos sob investigação constantes no DI só poderá ser realizada mediante solicitação à área técnica de pesquisa clínica.

Art. 83. Será emitido um único Documento para Importação (DI) por DDCM, mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil.

§ 1° Apenas os ensaios clínicos autorizados, conforme publicação em DOU, poderão ser iniciados no país, respeitando as demais aprovações éticas pertinentes.

§ 2° A Anvisa emitirá o DI em até 30 dias úteis da data de expediente da petição de DEEC para a importação dos produtos sob investigação necessários para a realização do desenvolvimento clínico antes do deferimento ou indeferimento das petições de DDCM e DEECs publicados no DOU. A importação dos produtos antes da publicação em DOU fica a critério e sob responsabilidade do patrocinador.

§ 3° Na hipótese do § 2°, os produtos sob investigação deverão ser armazenados em área protegida, sob controle do patrocinador, e só poderão ser distribuídos para os locais onde serão utilizados após o deferimento das petições de DDCM e DEEC publicadas em DOU.

§ 4° A utilização de qualquer produto sob investigação importado por meio de DI antes do deferimento de petições de DDCM e DEEC publicadas em DOU, constitui infração sanitária e sujeita o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, e em regulamentos sanitários específicos, sem prejuízo das sanções civis e penais cabíveis.

§ 5° No caso de indeferimento de DDCM e DEEC correspondente e prévia importação dos produtos sob investigação, o patrocinador deve apresentar, por meio de petição de aditamento ao processo de DDCM, documento informando a destinação ou destruição dos produtos sob investigação. Esse documento deverá ser submetido à Anvisa em um prazo máximo de 60 dias úteis a contar da publicação do indeferimento do DDCM e respectivo DEEC e deverá conter a informação do destino dado aos produtos sob investigação e seus respectivos quantitativos compatíveis com o que foi previamente importado.

CAPÍTULO XI

DO INÍCIO E TÉRMINO, SUSPENSÃO OU CANCELAMENTO DE ENSAIO CLÍNICO OU DDCM

Art. 84. Formulários de data de início e de término do ensaio clínico no Brasil devem ser protocolizados na forma de petição secundária ao processo do DEEC correspondente, em até 30 (trinta) dias úteis após cada data de início e término.

Art. 85. A qualquer momento o patrocinador poderá suspender ou cancelar um DDCM ou ensaio clínico aprovado, desde que encaminhadas as devidas justificativas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes, caso o ensaio clínico tenha sido iniciado.

§ 1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico relacionado a ele poderá ser continuado no país.

§ 2º Caso um DDCM ou ensaio clínico seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador deve descrever as razões para o cancelamento e apresentar as medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes do ensaio clínico.

§ 3º As suspensões e cancelamentos devem ser protocoladas na Anvisa, na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo em até 15 (quinze) dias úteis após a decisão de suspender ou cancelar um ensaio clínico ou DDCM.

§ 4º Nos casos de suspensão temporária do ensaio clínico ou DDCM, como medida imediata de segurança, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de suspensão, justificando os motivos.

§ 5º As razões, a abrangência, a interrupção do tratamento e a suspensão do recrutamento de participantes devem estar explicadas com clareza na notificação de suspensão temporária.

§ 6º A solicitação de reativação de protocolo de ensaio clínico ou DDCM suspensos deve estar acompanhada das devidas justificativas e o patrocinador deve aguardar a autorização da Anvisa para o reinício do ensaio clínico; e

Art. 86 A qualquer momento o patrocinador poderá solicitar o cancelamento de petições secundárias de modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico aprovadas, apresentando as devidas justificativas e esclarecimentos sobre eventuais impactos dessa decisão nas petições primárias relacionadas.

Art. 87. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado ou petições secundárias relacionadas, quando:

§ 1º Julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança, qualidade ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a confiabilidade ou robustez dos dados obtidos com no ensaio clínico.

§ 2º Os participantes estiverem sendo expostos a riscos significativos e não razoáveis.

§ 3º O patrocinador infringir as regras descritas nesta Resolução ou se descumprir com os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPCs) e BPF do medicamento experimental; e

§ 4º Para cumprimento do disposto no caput, a Anvisa notificará o patrocinador sobre a suspensão ou cancelamento de DDCM ou ensaio clínico e abrirá um processo administrativo e/ou investigatório, de acordo com a legislação vigente, quando aplicável.

Art. 88. O patrocinador poderá, a qualquer momento, solicitar a desistência do prosseguimento da análise de DDCM, DEEC e de petições secundárias pela Anvisa.

Parágrafo único. A solicitação de desistência descrita no caput deve estar acompanhada das devidas justificativas e se aplica somente às petições em que a decisão da Anvisa ainda não tenha sido publicada no Diário Oficial da União (DOU).

Art. 89. A suspensão temporária, cancelamento, reativação e desistência de DDCM, DEEC e petições secundárias só podem ser implementadas após a manifestação da Anvisa, que se dará em até 30 (trinta) dias úteis, por meio de publicação de sua decisão no DOU. Nas situações descritas no § 4º do Art. 85, a implementação deve ser de forma imediata e a análise será realizada em até 10 dias corridos.

CAPÍTULO XII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 90. As anuências das petições de DDCM, DEEC e petições secundárias protocolizadas na Anvisa em data anterior à publicação desta Resolução e que ainda aguardam análise técnica serão avaliadas de acordo com as regras e requisitos vigentes à época da submissão, podendo ser solicitado o enquadramento das petições ao procedimento otimizado de análise, conforme estabelecido nesta resolução.

Art. 91. A Anvisa editará normas, guias ou manuais com orientações complementares para cumprimento desta Resolução, como procedimentos que permitam dar maior celeridade às análises de petições primárias e secundárias de desenvolvimento clínico, incluindo procedimento submissão contínua para permitir a análise dos dados na medida em que forem sendo gerados e apresentados à Anvisa, sem prejuízo às regras de priorização de análise estabelecidas em regulamentos e sem comprometer a segurança dos participantes de ensaios clínicos.

Art. 92. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.

Art. 93. O ensaio clínico e/ou medicamento experimental aprovado(s) pelo procedimento de análise otimizada com base em práticas de confiança regulatória (Reliance) ou com base na experiência de uso do medicamento experimental ou liberados por decurso de prazo, poderão ser inspecionados in loco, podendo resultar em alteração da decisão, solicitação de provas adicionais e em qualquer outra medida sanitária necessária, sem prejuízo das demais medidas legais cabíveis.

Art. 94. No caso de desenvolvimento clínico que envolva organismos geneticamente modificados - OGMs ou derivados, o interessado deve consultar a instância responsável, Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, nos termos da legislação vigente.

Art. 95. As decisões da Anvisa quanto à autorização ou não autorização, o cancelamento ou suspensão e reativação de DDCM e/ou ensaio clínico, devem ser publicadas no Diário Oficial da União (DOU) e publicizadas no sítio eletrônico da Anvisa, com os respectivos status.

Art. 96. O não cumprimento do disposto nesta Resolução e das normas de Boas Práticas Clínicas (BPC) e Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos experimentais constitui infração sanitária, estando o infrator sujeito às penalidades previstas na Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das sanções civis e penais cabíveis.

Art. 97. Casos omissos serão resolvidos à luz das demais normas nacionais e de diretrizes internacionais.

Art. 98. Ficam revogadas:

I - a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 41, de 3 de março de 2015, Seção 1, pág. 69; e

II - a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 241, de 17 de dezembro de 2020, Seção 1, pág. 173.

Art. 99. Esta Resolução entra em vigor 30 dias após a data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

PUB D.O.U., 02/12/2024 - Seção 1

Este texto não substitui a Publicação Oficial.