

RELATÓRIO DE ANÁLISE DE IMPACTO REGULATÓRIO SOBRE PESQUISA CLÍNICA COM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

Brasília – abril de 2024

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos
Biológicos (COPEC) - Segunda Diretoria



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIFINA - Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina

ABRACRO - Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica

ALANAC - Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPC - Boas Práticas Clínicas

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CP - Consulta Pública

DDI - interação Droga-Droga

DDMC - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento

DEEC - Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico

DICOL - Diretoria Colegiada

DME - Dossiê de qualidade do Medicamento Experimental

DOU - Diário Oficial da União

EMA - *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

FIH - *First-in-human*

HC - Health Canada

IFA - Insumo Farmacêutico Ativo

IMP - *Investigational medicinal product*

IND -

INTERFARMA - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

MHAR - *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PGR - Plano de Gerenciamento de Risco

PIC/S - Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica

PL - Projeto de Lei

PMDA – *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*

RDC - Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa

SINDUSFARMA - Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo

SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUSAR - *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*

TGA – *Therapeutic Goods Administration*

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

IDENTIFICAÇÃO DA AIR	6
RELATÓRIO DE AIR	7
I. Sumário Executivo	7
II. Identificação do Problema Regulatório	9
i. Contextualização.....	9
ii. Análise e definição do problema regulatório	10
III. Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório	16
IV. Identificação da Fundamentação Legal	19
i. Antecedentes da revisão da Resolução da Diretoria Colegiada nº 9/2015.....	19
V. Definição dos Objetivos a serem Alcançados	29
VI. Participação Social	31
VII. Mapeamento da Experiência Internacional	32
i. Qualidade do Medicamento Experimental.....	32
ii. Avaliação Baseada em Risco	32
iii. Ciclo de Vida do Ensaio Clínico.....	40
VIII. Descrição das Possíveis Alternativas ao Enfrentamento do Problema Regulatório	44
i. Alternativas não normativas.....	44
ii. Alternativa normativa: revisão da RDC nº 09 de 2015	47
IX. Exposição dos Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas	68



X.	Comparação das Alternativas Identificadas	74
XI.	Identificação e Definição dos Efeitos e Riscos	181
XII.	Estratégia de Implementação, Monitoramento e Avaliação	184
	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	186

IDENTIFICAÇÃO DA AIR

Processo SEI nº 25351.928561/2021-59



MACROTEMA

Medicamentos

TEMA

Revisão da Regulamentação de Pesquisa Clínica no Brasil (Revisão da RDC nº 09/2015)

PROJETO REGULATÓRIO

Projeto Regulatório nº 8.22
Agenda Regulatória 2021-2023



UNIDADE RESPONSÁVEL

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) – Segunda Diretoria



DATA DE CONCLUSÃO DO DOCUMENTO

31/03/2024

Redação

Fanny Nascimento Moura Viana
Claudiosvam Martins Alves de Souza

Colaboração

Adriane Alves de Oliveira
André Luiz de Almeida dos Reis
Christiane Santiago Maia
Kellen do Rocio Malaman
Mariella Zaroni
Miriam Motizuki Onishi

Revisão e Aprovação

Claudiosvam Martins Alves de Souza – Coordenador da COPEC

RELATÓRIO DE AIR

I. Sumário Executivo



Problema Regulatório

Atuação regulatória na análise e monitoramento de ensaios clínicos não é adequadamente gerenciada pelo risco.

Objetivos

GERAL:

Aprimorar a atuação regulatória da Anvisa na anuência e no monitoramento de ensaios clínicos baseada em risco sanitário.

ESPECÍFICOS:

1. Tornar o marco regulatório apropriado para que a Anvisa balize sua atuação onde houver maior risco;
2. Identificar processos de desenvolvimento clínico de maior risco sanitário;
3. Equilibrar as atividades de anuência e monitoramento com base no risco sanitário;
4. Reduzir os prazos de análise de ensaios clínicos.





Possíveis Alternativas Regulatórias

- Alternativas não normativas: Guias; Perguntas & Respostas; Ações de comunicação;
- Alternativa normativa: Revisão de critérios e requisitos definidos na RDC nº 09 de 2015 referentes a pesquisa clínica;
- Manutenção do *status quo*.

Alternativa Regulatória Sugerida

- Alternativa normativa: Revisão de critérios e requisitos definidos na RDC nº 09 de 2015 referentes a pesquisa clínica.



Possíveis Impactos da Alternativa Sugerida

- Todos os impactos positivos e negativos identificados, referentes à alternativa normativa sugerida, constam descritos na Seção IX deste Relatório.

II. Identificação do Problema Regulatório

i. Contextualização

A pesquisa clínica está diretamente relacionada ao ganho de qualidade de vida, essencial para o bem-estar de todos os cidadãos. O surgimento de terapias totalmente inovadoras e a ocorrência de saltos expressivos do conhecimento científico e tecnológico exige que os regulamentos regulatórios estejam alinhados com esses avanços e com as melhores práticas internacionais de forma a promover um ambiente regulatório favorável à realização de pesquisas clínicas no Brasil. Nesse sentido, a convergência regulatória a padrões internacionais, além da racionalização, simplificação e otimização de normativos regulatórios, sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos experimentais, é essencial para a redução de prazos de análise ao mesmo tempo que gera o fortalecimento da regulação sanitária e cria o ambiente regulatório favorável às pesquisas clínicas.

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 9, publicada em 20 de fevereiro de 2015, trouxe um avanço no sentido de avaliar o desenvolvimento clínico de um medicamento, incluindo a parte de qualidade do medicamento experimental e o Plano de Desenvolvimento do medicamento, além de trazer uma previsibilidade nos prazos de análise, que até então não existia.

Porém, com o avanço na área de pesquisa, os estudos têm se tornado cada vez mais competitivos e faz-se necessária uma regulação mais fluida e focada no risco a fim de que com a racionalização, simplificação e otimização, sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos experimentais, espera-se uma redução de prazos de análise, o fortalecimento do arcabouço regulatório, a convergência a padrões internacionais e a criação de um ambiente regulatório favorável às pesquisas clínicas com a maior atratividade para o Brasil.

Ao longo dos último 9 anos de vigência, algumas RDC's foram publicadas com o objetivo de adequar e complementar a RDC nº 9/2015, dentre as quais: RDC nº 205/2017, RDC nº 204/2017, RDC nº 449/2020, RDC nº 534/2021, RDC nº 568/2021, RDC nº 658/2022, RDC nº 743/2022, RDC nº 763/2022, RDC nº 811/2023, RDC nº 573/2021, RDC nº 601/2022. Nesse contexto, a RDC nº 9/2015 foi selecionada para entrar no programa de revisão e consolidação de atos normativos, instituído pelo Decreto Nº 10.139/2019, denominado Decreto do "Revisação".

A revisão da RDC Nº 9/2015 é considerada um objetivo estratégico para a alta gestão da Anvisa e faz parte da Agenda Regulatória 2021/2023, identificada como projeto regulatório 8.22: Regulamentação de Pesquisa Clínica no Brasil (Revisão da RDC 9/2015).

Adicionalmente, os prazos regulatórios para análise de pesquisas clínicas são objeto de constantes questionamentos e cobranças por parte do setor regulado, investigadores e pacientes, que pleiteiam a adequação desses prazos àqueles praticados por outras autoridades internacionais. Nesse sentido, os diferentes setores envolvidos em pesquisas clínicas têm se mobilizado para pressionar o parlamento brasileiro para a aprovação do Projeto de Lei (PL 7082/2017, antigo PLS 200/2015 e atual PLS 6007/2023), que tramita no

congresso nacional, cujo último texto aprovado na Câmara dos Deputados em 29/11/2023, previa o prazo de 90 dias para manifestação da Anvisa, a contar da data de submissão do DDCM ou de 120 dias, nos casos em que envolvesse o desenvolvimento clínico de produto complexo. Ambos os prazos seriam tácitos, ou seja, não havendo manifestação da Anvisa dentro dos prazos estabelecidos, as pesquisas poderiam ser iniciadas, após a aprovação das instâncias éticas. Até o último dia 23 de abril, o projeto aguardava a votação no Senado Federal (SEI 25351.284662/2017-60), o que ocorreu nessa data. Observou-se que o prazo de 120 dias para produtos complexos fora excluído do texto aprovado no Senado Federal, ficando somente o prazo tácito de 90 dias para qualquer petição primária de ensaio clínico independente da complexidade ou risco do desenvolvimento clínico.

Caso não haja a atuação da Anvisa, é possível que diminua o número de pesquisas clínicas sendo conduzidas no país, impedindo a oportunidade e/ou chance de acesso da população brasileira aos novos tratamentos, além de promover impactos negativos na economia do país e no desenvolvimento e capacitação dos profissionais e do sistema nacional de saúde. Como a maioria das pesquisas clínicas são globais e competitivas entre os países, aqueles que conseguirem responder com maior celeridade sairão na frente e poderão alcançar antecipadamente o número de participantes planejados, em detrimento dos demais países que não conseguirem dar as respostas em tempo hábil/oportuno.

Portanto, é necessária a atuação urgente da Anvisa para atualização do assunto, tendo em vista que o regulamento atual (RDC nº 9/2015), ainda que estabeleça prazos próximos dos sugeridos no PLS 6007/2023, a norma não adota critérios de risco e/ou complexidade para permitir que a agência direcione seus esforços para os processos que representam um maior risco à segurança dos participantes de pesquisa. Soma-se ainda a necessidade de alinhamento e harmonização do regulamento nacional às diretrizes e aos padrões internacionais de pesquisa clínica.

ii. Análise e definição do problema regulatório

A definição e análise do problema regulatório é a primeira fase da AIR. Neste processo, entender o problema e seu contexto são atividades essenciais e norteadoras.

Para a estruturação do problema regulatório, contemplando suas causas e consequências, nos dias 31/05/2022, 08/06/2022 e 03/08/2022 foram realizadas Oficinas de Identificação e Análise de Problema Regulatório com a participação de técnicos da COPEC e da Coordenação de Assessoramento em Análise de Impacto Regulatório COAIR/ASREG com o objetivo de construir a árvore de problemas referente ao processo regulatório das Anuências de Pesquisa Clínica.

A construção da árvore de problemas é uma ferramenta muito útil para o diagnóstico e análise do problema a ser tratado no processo regulatório. Para a construção da árvore de problemas foram utilizados os seguintes métodos: brainstorming, diagrama de afinidade e método dos 5 porquês. Na Figura 1 abaixo, apresenta-se a árvore de problema construída pelo grupo.

Consequências

Capacitações não voltadas para o assunto de maior importância	Planejamento de redução do passivo e de outras demandas são comprometidos	Prazos prolongados de análise	Gasto de maior tempo em demandas de menor risco, em detrimento daquelas de maior risco	Falta de tempo para atuação, inspeção e monitoramento	Avaliações em duplicata (aproveitamento de análise de outras autoridades)	
Problema de segurança aos participantes do estudo	O medicamento pode não estar sendo fabricado em condições de PPF	Falta de efetividade nas atividades regimentais da COPEC	Estudos podem não estar sendo conduzidos de acordo com BPC, protocolo e regulamentos específicos.	Pouca formação/conhecimento dos participantes de ensaios clínicos	Falta de análise em grupo (faixa de tempo de reunir a equipe da COPEC (ou com outras áreas) para discutir assuntos complexos)	Convergência insatisfatória entre instância regulatória e ética



Causas



Causas Raízes



Figura 1 – Árvore de Problemas. As causas primárias foram relacionadas às suas respectivas causas raízes aplicando a metodologia dos “5 porquês”. A figura foi gerada utilizando a plataforma Mural.

Como se observa na imagem, as discussões e reflexões do grupo culminaram com a identificação do seguinte problema regulatório: “Atuação regulatória na análise e monitoramento de ensaios clínicos não é adequadamente gerenciada pelo risco.”

O grupo reconheceu os avanços alcançados a partir da publicação da Resolução RDC 09/2015 (ANVISA, 2015). Essa resolução evidenciou a preocupação e o compromisso científico da Agência em estabelecer mecanismos de modernização, como; a criação do DDCM, que

possibilitou se ter uma visão global do desenvolvimento clínico do medicamento experimental em um único processo, evitando o retrabalho de avaliação pelos técnicos da Anvisa e o retrabalho em relação ao peticionamento pelo setor regulado; a convergência regulatória com normas e diretrizes internacionais, com o objetivo de dar celeridade às avaliações de pesquisa clínicas, sem comprometer a qualidade dos medicamentos utilizados e das próprias pesquisas e a segurança dos participantes.

Contudo, com o avanço no conhecimento científico na área de pesquisa clínica, os estudos clínicos têm se tornado cada vez mais complexos e competitivos, exigindo uma regulação mais fluida e focada no risco sanitário e permitindo a adoção de estratégias de racionalização, simplificação e otimização das análises, sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos experimentais. Dessa forma, espera-se que haja uma redução nos prazos de análise, o fortalecimento do arcabouço regulatório, maior convergência às diretrizes e padrões internacionais e a promoção de um ambiente regulatório favorável à realização de pesquisas clínicas no país.

Vale destacar que “é impossível construir as alternativas regulatórias e avaliar seus possíveis impactos sobre os problemas sem conhecer como as causas raízes são afetadas” (ANVISA, 2022). Por isso, foram identificadas as causas raízes por meio da metodologia dos “5 Por quês?”, com o objetivo de questionar cinco vezes o porquê de um problema, a fim de descobrir a real causa, ou seja, a causa raiz (SERRAT, 2009).

Foram identificadas 8 (oito) causas do problema, que, ao serem analisadas, culminaram na detecção de 23 (vinte e três) causas raízes deste problema regulatório, com a geração de 13 (treze) consequências, conforme mostrado na figura 1 e listado abaixo:

Causas do problema:

1. O marco regulatório é insuficiente para gerenciar o risco;
2. Existe uma urgência da diretoria e do setor regulado para avanços no reliance, sem que tenhamos tempo de avaliar medidas de gestão de risco;
3. Existe cobrança do setor regulado em ter os ensaios clínicos aprovados (cobrança para redução dos prazos);
4. Limitado conhecimento sobre a forma de atuação das outras autoridades reguladoras;
5. Porque há um número reduzido de servidores para a realização de todas as atividades da área;
6. Falta tempo para estudo/capacitação (servidores sobrecarregados);
7. Falta de fundamentação clara sobre os critérios para a seleção de prioridades pela área técnica (monitoramento de estudos nacionais, realização de inspeções de BPC);
8. Limitada comunicação no âmbito de atuação da CONEP e ANVISA.

Causas-raízes:

1. A RDC 09/2015 é pouco detalhada e não aborda critérios relacionados aos riscos;
2. Quando o marco regulatório (RDC 09/2015) foi elaborado, não se pensou em fazer uma avaliação com base em risco;

3. O foco maior foi na etapa de anuência (em detrimento do monitoramento, pós-anuência);
4. Faltava conhecimento/clareza sobre as atividades consideradas como sendo de maior risco quando a norma foi elaborada;
5. Como foi a primeira norma que integrava os processos de pesquisa clínica, supõe-se que não tenha sido possível, naquele momento, avançar no gerenciamento de risco;
6. A RDC está estruturada principalmente na submissão de processos;
7. Os patrocinadores fazem altos investimentos no desenvolvimento de novos produtos (ensaios clínicos);
8. Os patrocinadores são competitivos para o lançamento de novos produtos;
9. Faltam acordos de confidencialidade entre as agências, no âmbito da pesquisa clínica;
10. Os acordos de confidencialidade na área de pesquisa clínica são superficiais ou limitados;
11. Por questões de confidencialidade no desenvolvimento de produtos pela característica no processo;
12. Faltam mecanismos eficientes de interlocução entre as agências;
13. Há dificuldades em realocar servidores de outras áreas da agência para a área de pesquisa;
14. Porque há muitas cobranças (desequilíbrio na distribuição de servidores na Anvisa);
15. Porque as políticas de distribuição de servidores nas áreas são pouco efetivas;
16. É necessária a autorização do parlamento e de do MGI para realização de concurso público;
17. Falta de estímulo ao servidor da área, frente ao grande volume de demandas e desafios;
18. As análises de petições consomem todo o tempo;
19. As análises são amplas, profundas e em grande volume;
20. Os critérios atuais de priorização podem não estar adequadamente baseados em risco/não contemplam o maior risco associado aos processos da área;
21. Porque os estudos desenvolvidos somente no Brasil e avaliados somente pela Anvisa, requerem maior atenção e dedicação da área técnica;
22. Os critérios da norma podem estar direcionados/focados exclusivamente ou principalmente nos estudos clínicos desenvolvidos somente no Brasil e, portanto, avaliados somente pela Anvisa;
23. Porque a interação formal entre CONEP e Anvisa ainda está em construção.

Consequências:

1. Prazos de análise prolongados;
2. Falta de tempo para atuação na inspeção e monitoramento (pós-anuência);
3. Estudos podem não estar sendo conduzidos de acordo com BPC, protocolo e regulamentos específicos;
4. O medicamento pode não estar sendo fabricado em condições de BPF;
5. Incertezas quanto à segurança aos participantes do estudo;
6. Avaliações em duplicata (aproveitamento de análise de outras autoridades);
7. Pouca efetividade nas atividades regimentais da COPEC;

8. Comprometimento do planejamento da área para a redução do passivo e de outras demandas;
9. Convergência e harmonização ainda limitadas entre as instâncias regulatória e ética;
10. Pouca formação/conhecimento dos participantes de ensaios clínicos;
11. Maior tempo gasto em demandas de menor risco, em detrimento daquelas de maior risco;
12. Não realização de análise conjunta (tempo insuficiente para se reunir com a equipe da COPEC, ou de outras áreas), para discutir assuntos complexos;
13. Capacitações não voltadas para o assunto de maior importância;

A ligação entre problemas, causas raízes e intervenções (*policy options*) é usualmente referida como “lógica da intervenção” (*intervention logic*). Assim, é importante que a equipe que está analisando o problema deixe clara a separação entre causas e consequências. Isso porque uma intervenção sobre o problema, para ser uma medida eficaz, deverá ser direcionada às causas e não às consequências que estão sendo observadas. É imprescindível que essa distinção fique muito clara no processo de AIR (ANVISA, 2022).

Entre as causas raízes, cabe destacar que quando o marco regulatório foi elaborado (RDC nº 9/2015), não foram adotadas estratégias ou critérios de avaliação baseados em risco, pois faltava conhecimento e clareza de quais eram as atividades de maior risco. Dessa forma, a RDC não está estruturada com base na análise de risco. Como foi a primeira norma que integrava os processos de pesquisa clínica, supõe-se que talvez não tenha sido possível, naquele momento, avançar no gerenciamento de risco. O foco maior era na anuência e não no monitoramento, uma vez que na época não se tinha tanta experiência no acompanhamento de ensaios clínicos como se tem hoje e a visão regulatória sobre o monitoramento era insipiente.

Outro aspecto importante refere-se à construção de normas inspiradas em modelos de regulação utilizados por outros países, sem considerar a conjuntura do país e a realidade da Anvisa, em termos de estrutura, força de trabalho, tempo de resposta, capacitação etc. Foram adotados procedimentos e critérios que não levaram as questões relacionadas à avaliação de risco, pois, como já mencionado, não havia foco nesta necessidade, nem havia esta visão macro, e na época não se tinha tanta experiência no acompanhamento de ensaios clínicos como se tem atualmente.

Além disso, falta mecanismos eficientes de interlocução entre as agências no âmbito da pesquisa clínica, ou ainda os acordos nessa área são superficiais ou limitados, não permitindo que todas as informações sobre pesquisa clínica sejam disponibilizadas nos sites das agências, por exemplo, ou compartilhadas entre as agências. Isso não ocorre por questões de confidencialidade em relação ao desenvolvimento de produtos, bem como pela própria característica do objeto de avaliação, que consiste em inovações.

A sobrecarga dos servidores é outra causa importante para o problema regulatório. As petições demandam o maior tempo disponível dos servidores, enquanto torna insuficiente o tempo restante para capacitação desses servidores. Somado a isso, os assuntos de análise são amplos e variados e falta estímulo ao técnico frente ao grande volume de demandas e

desafios, cada vez mais complexos. O número de servidores também é insuficiente para realizar todas as atividades sob competência da área.

Os critérios de priorização adotados pela área técnica podem não estar integralmente direcionada ao risco e assim não foca no maior risco associado aos processos, e dispendendo maior tempo e preocupação, ainda que justificável, aos processos de desenvolvimento clínico no Brasil, e avaliados somente pela Anvisa. Esses processos requerem maior atenção e dedicação da área técnica, já que não são avaliados por outras agências e muitos são insipientes, embora isso pode não significar necessariamente que representem maior risco. Falta uma fundamentação clara sobre os critérios para a seleção de prioridades.

Existe a necessidade e a justa cobrança, em termos de redução de prazos, do setor regulado e dos envolvidos diretamente, em ter os ensaios clínicos aprovados pois o recrutamento é competitivo e os patrocinadores fazem altos investimentos no desenvolvimento e lançamento de novos produtos.

Referente às questões éticas, observa-se que a comunicação formal entre as partes (CONEP e Anvisa) ainda carece de maior interação e avanços práticos. Embora atuem de forma complementar, o arcabouço regulatório/ético descentraliza o papel de cada órgão e a instância ética atua de forma mais ampla, para muito além da pesquisa clínica para registro, que é o escopo de atuação da Anvisa, o que dificulta a comunicação entre as partes.

No diagrama de problemas foram identificadas algumas causas administrativas que, por terem essa característica, não serão tratadas no âmbito de análise do problema regulatório. Apesar de serem potencialmente limitantes, pois podem representar um risco para a alternativa não funcionar, essas causas não serão utilizadas para delimitar as alternativas.

No que tange às consequências, os prazos prolongados de análise e o tempo reduzido ou praticamente inexistente para a realização das inspeções e BPC e do monitoramento de eventos adversos, estão entre os tópicos mais sensíveis.

O tempo longo para a aprovação e a autorização da importação de medicamentos e suprimentos para a realização dos ensaios clínicos podem levar a perda do estudo no Brasil, devido a característica competitiva de recrutamento dos participantes nos centros multicêntricos e internacionais. Além disso, o atraso na anuência impacta negativamente no desenvolvimento de novos medicamentos e o acesso da população às terapias inovadoras e para doenças ainda sem cura ou de difícil controle.

O baixo número de inspeções de BPC dos ensaios clínicos torna insuficiente a atuação da Anvisa para garantir que os ensaios sejam conduzidos em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC), com os protocolos aprovados e regulamentos específicos. Do mesmo modo torna-se também insuficiente a atuação da agência para garantir que os medicamentos experimentais sejam fabricados em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Essas são consequências de grande relevância, que podem impactar na segurança dos participantes do estudo e/ou na eficácia do medicamento experimental.

Além disso, destaca-se que as avaliações em duplicata, sem aproveitamento de análise de outras autoridades; a falta de efetividade nas atividades regimentais da COPEC; o

comprometimento do planejamento de redução do passivo e de outras demandas; as capacitações não voltadas para os assuntos de maior importância; o gasto de maior tempo em demandas de menor risco, em detrimento daquelas de maior risco e a convergência insatisfatória entre a instância ética e regulatória, são outras consequências que merecem atenção.

III. Identificação dos Agentes Afetados pelo Problema Regulatório

Para identificar os agentes afetados e interessados realizou-se uma oficina entre as equipes técnicas da COPEC e da COAIR/ASREG, em que foi elaborado um mapa em que esses agentes se encontram distribuídos conforme o grau de impacto do problema regulatório relativo a cada um deles.

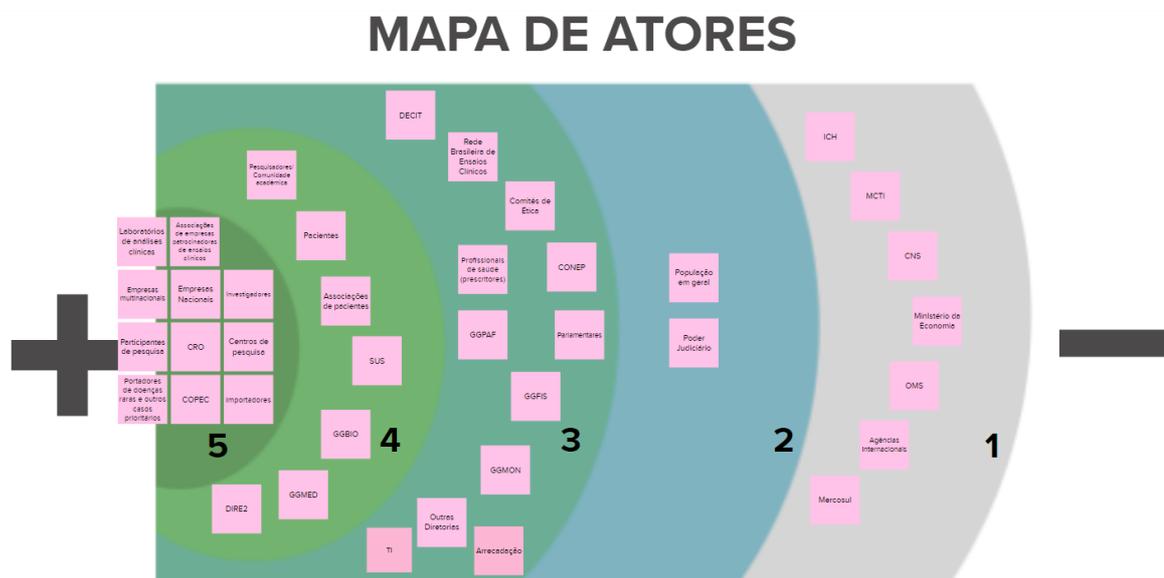


Figura 2 – Mapa de atores. Atores afetados pelo problema regulatório e seus respectivos graus de impacto. A figura foi gerada utilizando a plataforma Mural.

Os atores mais afetados pelo problema são:

- Participantes de pesquisa
- Investigadores
- Centros de Pesquisa
- Empresas nacionais e multinacionais (patrocinador)
- ORPC (Organização Representativa de Pesquisa Clínica)
- COPEC (Anvisa)
- CEPs e CONEP

Os atores afetados em menor grau são:

- Associações de empresas patrocinadoras de ensaios clínicos
- Importadores
- Pesquisadores da Comunidade Acadêmica
- Pacientes acometidos por doenças raras e outros casos prioritários
- Pacientes acometidos por outras doenças
- Associações de pacientes
- GPBIO, GGBIO (Anvisa)
- GESEF, GMESP, GG MED (Anvisa)
- GGPAF, GGFIS, GG MON, GEGAR, GGTIN (Anvisa)
- DIRE2 e outras diretorias (Anvisa)
- Rede Brasileira de Ensaios Clínicos (RBPClin)
- Sistema Único de Saúde (SUS)
- DECIT/Ministério da Saúde (MS)
- Ministério de Ciência e Tecnologia (MCTI)
- Profissionais de Saúde (prescritores)
- Parlamentares
- População em Geral
- Poder Judiciário
- Conselho Nacional de Saúde (CNS)
- Ministério da Economia
- International Council for Harmonization (ICH)
- Organização Panamericana de Saúde (OPAS)
- Organização Mundial de Saúde (OMS)
- Mercosul
- Agências Internacionais

Para os participantes de pesquisa, patrocinadores, ORPCs (Organização Representativa de Pesquisa Clínica) e importadores, uma das questões levantadas refere-se ao prazo para a aprovação dos ensaios clínicos e para a importação dos produtos sob investigação.

Em relação à Coordenação de Pesquisa Clínica da Anvisa (COPEC), a realização de análise não baseada em risco leva a um gasto maior de tempo em demandas de menor risco, em detrimento daquelas de maior risco, o que resulta na redução do tempo necessário para

a atuação da área em atividades de monitoramento pós-anuência e inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC).

Para os centros de pesquisa e investigadores, um prazo de análise prolongado resulta em atraso na autorização e início dos ensaios clínicos, podendo levar à perda de oportunidade para inclusão dos centros e recrutamento de participantes, uma vez que os estudos são, em sua maioria, competitivos e multicêntricos.

A condução de pesquisas clínicas no país e o desenvolvimento de novos medicamentos também impacta positivamente na saúde pública da população em geral (pacientes e associação de pacientes), assim como para os prescritores (profissionais de saúde), uma vez que permite o maior acesso da população a novos medicamentos e tecnologias para doenças ainda sem cura, e sem alternativas terapêuticas ou profiláticas aprovadas e comercialmente disponíveis no país.

Da mesma forma, a Rede Brasileira de Ensaios Clínicos (RBPClin), o sistema CEP/CONEP, DECIT/MS e demais áreas do Ministério da Saúde (MS), são impactadas à medida que os ensaios clínicos são analisados e liberados pela autoridade Sanitária.

Em relação aos órgãos/fóruns internacionais, como ICH, OPAS, OMS, Mercosul e outras Agências, estes são afetados, ainda que em menor grau, pela forma como o Brasil analisa e monitora os ensaios clínicos, uma vez que a Anvisa é membro do ICH, é Agência Reguladora Nacional de Referência Regional (ARNr) pela OPAS e é referência em regulação para muitos países, principalmente no âmbito do Mercosul.

Diante disso, é essencial o comprometimento da Anvisa com todos os atores envolvidos para estabelecer mecanismos de modernização, harmonização com normas internacionais que possam dar celeridade às avaliações de pesquisa clínicas, sem comprometer a qualidade de suas análises.

IV. Identificação da Fundamentação Legal

i. Antecedentes da revisão da Resolução da Diretoria Colegiada nº 9/2015

a. Histórico da Pesquisa Clínica no Brasil

Os avanços regulatórios ocorridos no mundo refletiram no aperfeiçoamento do arcabouço regulatório no Brasil. Em nosso país, as mudanças se iniciaram mais especificamente na década de 70 com a criação de importantes marcos regulatórios. Em 1971, por exemplo, foi criado o Decreto 68.806 que instituiu a Central de Medicamentos (CEME), órgão da Presidência da República, de deliberação coletiva, destinado a regular a produção e distribuição de medicamentos dos laboratórios farmacêuticos vinculados aos ministérios da Marinha, do Exército, da Aeronáutica, do Trabalho e Previdência Social e da Saúde. No entanto, um dos mais importantes marcos regulatórios sanitários foi a Lei nº 6.360 de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, regulamentada no ano seguinte pelo Decreto de nº 79.094. Essa lei está vigente até os dias atuais, tendo sofrido algumas adaptações ao longo do tempo (SOBRAL *et al*, 2013; BRASIL, 1976).

De acordo com o artigo 12 da Lei 6.360/1976, nenhum dos produtos de que trata a legislação, inclusive os importados, poderia ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde (MS). Além disso, para a obtenção do registro de medicamentos, de acordo com o artigo 16, é necessário que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias (BRASIL, 1976).

Em outra frente, a nova Constituição brasileira de 1988 estabeleceu em seu artigo 196 a saúde como um direito de todos e dever do Estado, garantida mediante políticas sociais e econômicas que visassem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Para que as premissas estabelecidas pela Constituição fossem cumpridas, havia a necessidade de se criar um sistema de saúde que possibilitasse esse acesso universal e igualitário da população às ações e serviços (BRASIL, 1988 (a)).

Assim, por meio da Constituição Federal de 1988, foi criado o sistema único de saúde (SUS), posteriormente regulamentado pela Lei 8080/90 e pela lei 8142/90. De acordo com a lei 8080/90, a vigilância sanitária estava incluída no campo de atuação do SUS. Sua definição passou a ser:

“Um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo:

I - o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e

II - o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde” (BRASIL, 1990).

Durante esse período as atividades de vigilância sanitária se davam no âmbito de atuação da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde (MS). A atuação dessa secretaria no que se refere à Pesquisa Clínica se restringia à aplicação do que determinava a Portaria n. 911 de 1998 do MS, que tinha como principal objetivo a regulamentação da entrada de produtos sem registro sanitário no Brasil para uso em pesquisas clínicas. Tratava-se de um instrumento regulatório muito simples cujo principal documento técnico exigido era o protocolo de pesquisa (NISHIOKA *et al*, 2006; BRASIL, 1998).

Por outro lado, a regulamentação ética já se encontrava mais avançada nessa época. Em 1988, foi publicada a Resolução 01/88 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foi um marco importante sob o ponto de vista ético, pois estabeleceu que toda instituição de saúde que realizava pesquisas em seres humanos, credenciada pelo CNS, tivesse um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que é um comitê com atribuições para a avaliação de aspectos de cunho ético envolvidos na pesquisa. Em seu Capítulo VIII – Da Pesquisa Farmacológica, já se considerava o desenvolvimento de medicamentos da fase não-clínica à clínica (CNS, 1988).

As resoluções publicadas posteriormente, CNS Nº 196/96 e CNS Nº 251/2007 se consolidaram como o marco regulatório ético no país. A resolução CNS Nº 196/96 estabeleceu diretrizes e normas para regulamentar as pesquisas envolvendo seres humanos e a Resolução CNS Nº 251/07, normatizou a pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (NISHIOKA *et al*, 2006; BRASIL, 1996; BRASIL, 1997).

A Resolução CNS n. 196/96 criou a CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde. Ela também estabeleceu a organização e atribuições das instituições de avaliação ética do país: CEPs e CONEP. Já a Resolução CNS Nº 251/07, trouxe como avanço a citação sobre a necessidade de se observar os requisitos de Boas Práticas Clínicas (BPC) para a condução dos estudos, além de elencar uma série de responsabilidades atribuídas ao pesquisador para condução de uma pesquisa (CNS, 1996; CNS, 1997).

No Contexto Internacional, com a globalização, os acordos sanitários entre diversos países se tornavam cada vez mais comuns, e o Brasil com seu potencial econômico não poderia estar fora desses tratados. Por sua vez, no país havia uma série de denúncias de falsificação de medicamentos (como o caso da “pílula de farinha”), que colocava em descrédito o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária aos olhos da população brasileira (LUCCHESI, 2001).

Assim, a criação da Anvisa era a resposta esperada para se criar um Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) que cumprisse as premissas estabelecidas pela Lei 8080/90.

Dessa forma, a Anvisa foi criada por meio da Lei 9.782/99 e regulamentada pelo Decreto 3.029/99, como uma autarquia de regime especial, vinculada ao MS, caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes, autonomia financeira, patrimônio e receita próprios. A Anvisa é responsável pela coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e é presidida pela Diretoria Colegiada formada por cinco

diretores, indicados e nomeados pelo Presidente da República com aprovação do Senado Federal (BRASIL, 1999).

Em 2004, foi expedida a primeira Resolução da diretoria colegiada referente à Pesquisa Clínica (RDC nº 219/04). Essa resolução aperfeiçoou a lista de documentos requeridos para a liberação de importação de produtos para uso exclusivo em pesquisa clínica, estabelecendo parâmetros técnicos para a realização da pesquisa clínica no Brasil. Com base nessa Resolução, passou-se a exigir a avaliação do protocolo clínico e da brochura do investigador (documento que embasa a pesquisa proposta, contendo um compilado dos dados não clínicos e clínicos referentes ao medicamento experimental). Outra importante atualização foi a inclusão da avaliação de pesquisas clínicas que não necessitavam de importação, o que incluía as pesquisas nacionais. Além disso, estabeleceu-se a adesão às “Boas Práticas Clínicas” para a realização das pesquisas clínicas. Essa Resolução estabeleceu a exigência de Comunicado Especial (CE) para cada centro brasileiro de pesquisa clínica envolvido no estudo como documento de caráter autorizador, que permitia a execução do protocolo de pesquisa (ANVISA, 2004).

Em 2008 a Anvisa publicou a RDC nº 39/08, que estabeleceu um novo arcabouço regulatório e atualizou a documentação requerida para avaliação do dossiê de pesquisa clínica, permitindo a aprovação regulatória da pesquisa clínica paralelamente à avaliação do sistema CEP/CONEP (apesar de destacar que o estudo apenas deveria ser iniciado após as aprovações éticas aplicáveis) e implementou a notificação para pesquisas de menor risco, como as pesquisas de fase IV, que são realizadas após a autorização de comercialização dos medicamentos, por exemplo. A RDC nº 39/08 estabeleceu que para cada estudo aprovado pela Anvisa seria expedido um único CE contemplando todos os centros brasileiros participantes do estudo, ao contrário do que determinava a RDC nº 219/04 (ANVISA, 2008).

Outro importante instrumento regulatório publicado pela Anvisa foi a Instrução Normativa – IN nº 04/09, que tratava de inspeções em BPC, e definia o roteiro de inspeção, classificação de achados durante a inspeção, bem como procedimentos organizacionais para a realização da inspeção. Apesar da adesão às BPC já ter sido estabelecida na RDC 219/04, ainda não havia uma Resolução específica tratando da condução de inspeção para verificação do cumprimento das BPC durante a condução da Pesquisa Clínica. Nas inspeções, os inspetores da Anvisa verificavam, principalmente, se o ensaio clínico estava sendo conduzido conforme protocolo aprovado e de acordo com as BPC (ANVISA, 2009).

Em 2012, embora ainda fosse um assunto pouco discutido no âmbito da pesquisa clínica, a Anvisa deu o primeiro passo para a adoção de estratégia de confiança regulatória (*Reliance*). A RDC nº 36, de 27 de junho de 2012, alterou a RDC nº 39/08, para implementar o que se chamou à época de um processo simplificado de análise para os pedidos de aprovação de pesquisas clínicas, nos casos em que a Pesquisa Clínica indicada no pedido de anuência já houvesse sido avaliada e aprovada por pelo menos uma das autoridades reguladoras: Estados Unidos da América (*Food and Drug Administration - FDA*), da Europa (*European Medicines Agency - EMA*), do Japão (*Pharmaceutical and Medical Devices Agency - PMDA*), da Austrália (*Therapeutic Goods Administration - TGA*) ou do Canadá (*Health Canada*) ou quando a pesquisa clínica a ser avaliada pela ANVISA já tivesse iniciado o recrutamento de sujeitos de pesquisa em outro país participante do estudo.

A disponibilidade de instrumentos legais atualizados, elevou o arcabouço regulatório nacional ao patamar das diretrizes internacionais em termos de requisitos técnicos internacionalmente exigidos para realização de pesquisa clínica, o que foi importante para atrair as pesquisas multinacionais para o Brasil, contribuir para uma maior profissionalização de pessoas envolvidas no processo, bem como estruturar centros e serviços necessários para sua realização. No âmbito das pesquisas clínicas nacionais, a RDC nº 39/08 foi considerada como marco importante para o aperfeiçoamento e maior profissionalização do processo, uma vez que essas pesquisas só passaram a ser avaliadas após a vigência da RDC nº 219/04.

No tocante aos aspectos éticos das pesquisas clínicas, a legislação continuou em plena atualização e, em 2012, foi publicada a resolução 466/12 pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), que atualizou a Resolução CNS 196/96. Em relação às atualizações dessa Resolução, destaca-se a criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), da instituição da relação CEP/CONEP como um “sistema” que deveria atuar por meio de um trabalho cooperativo e de inter-relação e da definição de atribuições específicas à CONEP e aos CEPs. Essa Resolução também estabeleceu a Plataforma Brasil como ferramenta para o registro e acompanhamento das pesquisas pelo Sistema CEP/CONEP. Além disso, os prazos para análise de projetos não foram mais determinados em resolução, mas sim, na Norma Operacional 001/2013 (NOVOA, 2014).

Com um ambiente regulatório mais consistente e alinhado às diretrizes internacionais, uma maior profissionalização de equipes de profissionais envolvidos em pesquisas clínicas, uma população heterogênea e centros de referência em determinadas áreas terapêuticas, o Brasil tornou-se um país atraente para a realização de pesquisas clínicas. Inclusive na fase de *feasibility* dos estudos internacionais é avaliado os sistemas ético e regulatório para definir se é viável conduzir uma pesquisa clínica naquele país. Por isso ter um ambiente regulatório consistente é importante para melhorar a atratividade de estudos clínicos.

Contudo, as pesquisas multinacionais possuem um caráter competitivo, de modo que o prazo de aprovação pelas autoridades regulatórias e éticas nacionais também é considerado um atributo para a atratividade de pesquisas clínicas para o país. Os países mais eficientes na aprovação dos projetos de ensaios clínicos saem na frente e começam a incluir primeiro os participantes de pesquisa. Quando o número máximo de participantes definido para o estudo é atingido, alguns países não conseguem participar do estudo e incluir participantes, pois as suas avaliações dos projetos foram mais demoradas. Uma consequência disso é que os pacientes que ficaram fora do estudo não terão acesso a potenciais medicamentos e tecnologias que estão sendo desenvolvidas nas pesquisas clínicas (DA SILVA, *et al*, 2016).

Nesse contexto, a Anvisa ainda precisava instituir mecanismos que tornassem sua avaliação e aprovação mais céleres e com maior previsibilidade, sem comprometer a qualidade da avaliação técnica e a credibilidade conquistada pela agência ao longo dos anos.

Com isso, foi publicada a RDC 09/2015, que revogou a RDC 39/08, e instituiu o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM). Dentre outros avanços, a partir da RDC nº 9/2015, o Comunicado Especial (CE) passou a ser vinculado ao medicamento experimental que tivesse a pretensão de ser registrado no país e não mais a cada estudo clínico individualmente. Para cada medicamento experimental corresponderia um DDCM específico ao qual seriam vinculados todos os estudos clínicos com esse medicamento experimental. A

RDC nº 9/2015 estabeleceu requisitos adicionais em relação à avaliação de qualidade do medicamento experimental, de forma que a norma passou a exigir mais informações sobre as etapas de produção, controle de qualidade e embalagem do medicamento experimental. Segundo o Art. 2º dessa Resolução, o seu escopo seria aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro (ANVISA, 2015).

Após a publicação da RDC 09/2015, a Anvisa publicou diversos manuais para auxiliar no cumprimento dos requisitos regulatórios estabelecidos pela nova regulamentação, incluindo a publicação da Instrução Normativa (IN) nº 20 de 02 de outubro de 2017, que atualizou a IN 04/19, sobre inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC). Também foram publicadas Orientações de Serviço com o objetivo de dar maior celeridade para a análise e decisões sobre os pedidos de anuência em pesquisas clínicas pela agência, sem comprometer a qualidade de suas análises e a segurança dos participantes de pesquisas clínicas (ANVISA, 2017).

Importante ressaltar que ao longo da emergência de saúde pública de importância internacional referente à COVID-19, a Anvisa adotou ações estratégicas para oferecer respostas imediatas e alinhadas às condutas de autoridades sanitárias internacionais na identificação de alternativas terapêuticas seguras e eficazes para o tratamento da Covid-19. Dentre essas ações, destaca-se a publicação da RDC nº 573/2021 que alterou de forma emergencial e temporária a RDC nº 9/2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil e a RDC nº 601/2022, que dispõe sobre a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário das petições de anuência em processo de pesquisa clínica, modificações de DDCM, emenda substancial ao protocolo clínico e anuência do dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM), referente ao dossiê do medicamento experimental, em razão da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2) (ANVISA, 2021; ANVISA, 2022).

A RDC nº 573/2021 alterou o Art. 36 da RDC nº 9/2015, para reduzir o prazo para primeira manifestação da Anvisa em relação ao DDCM e DEEC(s) inicial(ais) de 180 para 120 dias. Adicionalmente, a resolução estabeleceu que enquanto durasse a Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional - ESPIN, declarada pela Portaria nº 188/GM/MS, em 4 de fevereiro de 2020, os casos de desenvolvimento clínico nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II, além da redução do prazo de 180 para 120 dias, caso não haja manifestação da agência no prazo determinado (120 dias), a Anvisa emitirá um Documento para Importação de Produto(s) sob investigação para os DDCMs que tenham um ou mais estudos aprovados por pelo menos uma autoridade regulatória de pelo menos um país membro fundador (*Founding Regulatory Members*) ou permanente (*Standing Regulatory Members*) do Conselho Internacional para Harmonização de Requerimentos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH) ou pela autoridade regulatória do Reino Unido (MHRA).

Para fins do descrito acima, tanto o DEEC como o Dossiê do Medicamento Experimental (DME) deve ter sido aprovado, nos termos descritos na resolução, para que o

processo de DDCM/DEEC seja analisado dentro do prazo de 120 dias ou liberado por decurso de prazo, caso não tenha havido manifestação da agência no prazo especificado. O patrocinador deverá apresentar o comprovante de que houve a aprovação do DEEC e do DME, através dos códigos de assunto 12102 - Análise Simplificada de processo de anuência de ensaios clínico previsto no plano de desenvolvimento e o código de assunto 11634 - Análise Simplificada de dossiê de qualidade, por pelo menos uma das autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE), citadas na resolução.

A RDC nº 601/2022 estabeleceu os critérios para a utilização do procedimento de *Reliance*, tal como a RDC nº 573/2021, no entanto, ao contrário desta última, o objetivo da RDC nº 601/2022 foi o de permitir a realização de uma análise simplificada (reduzida/parcial), para as petições de anuência em pesquisa clínica, emendas ao protocolo clínico e do DME. Mas os critérios são os mesmos, para ambas as resoluções, embora os objetivos sejam distintos, uma vez que a RDC nº 601/2022 é o de permitir a realização de análise simplificada das petições que se enquadrarem nos critérios descritos na referida resolução.

Tendo em vista a publicação, em 22 de abril de 2022, pelo Ministério da Saúde (MS), da portaria que declarou o fim da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), causada pela pandemia da Covid-19 no Brasil, em 15 de maio de 2023 a Anvisa publicou a RDC nº 790 e 791, de 15 de maio de 2023, que prorrogou a vigência da RDC nº 601/2022 e RDC nº 573/2021, respectivamente, até 23 de maio de 2024.

Ao longo da vigência das RDC nº 573/2021 e RDC nº 601/2022, foram observados impactos positivos, conforme tabela a seguir, com base no procedimento de análise simplificada ou otimizado, utilizando-se do mecanismo de confiança regulatória (*Reliance*) nos termos da RDC nº 601, de 16 de fevereiro de 2022. Adicionalmente, destacam-se ainda os impactos no tempo total entre a data de submissão das petições de ensaio clínico até a publicação no Diário Oficial da União (DOU), em relação às petições liberadas com base na RDC nº 573, de 29 de outubro de 2021. A RDC nº 573/2021 também estabelece critérios para utilização do mecanismo de confiança regulatória.

Ano	RDC nº 573/2021	Tempo de análise (dias)	Redução do tempo(%)	RDC nº 601/2022	Tempo de análise (dias)	Redução do tempo(%)
2022	19 petições de ensaios clínicos liberadas com base em confiança regulatória	129 dias (4,3 meses)	67% no tempo para liberação dos ensaios clínicos	52 petições de ensaios clínicos enquadradas nos critérios de confiança regulatória	8 dias	87% do tempo de análise
	38 petições de ensaios clínicos ordinários	375 dias (13 meses)		38 petições de ensaios clínicos ordinários	60 dias	
2023	39 petições de ensaios clínicos liberadas com base em confiança regulatória	134 dias (4,5 meses)	71% no tempo para liberação dos ensaios clínicos	60 petições de ensaios clínicos enquadradas nos critérios de confiança regulatória	7 dias	97% do tempo de análise
	14 petições de ensaios clínicos ordinários	468 dias (15,6 meses)		14 petições de ensaios clínicos ordinários	233 dias	
2024	10 petições de ensaios clínicos liberadas com base em confiança regulatória	132 dias (4,4 meses)	83% no tempo para liberação dos ensaios clínicos	18 petições de ensaios clínicos enquadradas nos critérios de confiança regulatória	4 dias	99% do tempo de análise
	5 petições de ensaios clínicos ordinários	761 dias (25 meses)		5 petições de ensaios clínicos ordinários	297 dias	

Além dessas duas resoluções, ao longo dos últimos anos a COPEC publicou outros instrumentos regulatórios, como Orientações de Serviços (OS) que estabeleceram os critérios para o reconhecimento ou admissibilidade de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE), em processo de anuência em pesquisa clínica. Mas somente em 2022, através da RDC nº 741, de 10 de agosto de 2022, a Anvisa definiu os critérios gerais para a implementação desse procedimento (ANVISA, 2022). Entretanto, como se observa no histórico a seguir, a COPEC utiliza o mecanismo de reconhecimento de análise por AREE, através da relação de confiança (*Reliance*), desde 2012:

- RDC nº 36, de 27 de junho de 2012 (revogada pela RDC nº 9/2015): altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências: “Art. 8º-A. Sem prejuízo das demais provisões deste regulamento, a Anvisa poderá adotar um processo simplificado de análise para os pedidos de aprovação de pesquisas clínicas nos seguintes casos: *I. quando a Pesquisa Clínica indicada no pedido de anuência já houver sido avaliada e aprovada por pelo menos uma das autoridades reguladoras a seguir: Estados Unidos da América (Food and Drug Administration - FDA), da Europa (European Medicines Agency - EMA), do Japão (Pharmaceutical and Medical Devices Agency - PMDA), da Austrália (Therapeutic Goods Administration - TGA) ou do Canadá (Health Canada); ou II - quando a pesquisa clínica a ser avaliada pela ANVISA haja iniciado recrutamento de sujeitos de pesquisa em outro país participante do estudo (ANVISA, 2012);*
- Orientação de Serviços (OS) nº 69/2019 (revogada): Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise das petições de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento - DDCM.
- Orientação de Serviços (OS) nº 69/2019 (revogada): Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise das petições de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento - DDCM.
- Orientação de Serviços (OS) nº 88/2020 (revogada): Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos para submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e das alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo. Substituiu a OS 69/2019.
- Orientação de Serviços (OS) nº 104/2021 (substituída pela RDC 601/2022): Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos para submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e das alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo. Substituiu a OS 88/2020.
- Orientação de Serviços (OS) nº 103/2021 (substituída pela RDC 601/2022): Dispõe sobre o detalhamento dos procedimentos de análise dos documentos exigidos nas petições de “Anuência em Processo de Pesquisa Clínica”, “Modificação de DDCM – Inclusão de Protocolo de Ensaio Clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento” e de “Emenda Substancial ao Protocolo Clínico”, durante o período da pandemia do novo coronavírus.
- RDC nº 573/2021 (vigente, em caráter excepcional e temporário): Altera de forma emergencial e temporária a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

- RDC nº 601/2022 (vigente, em caráter excepcional e temporário): Dispõe sobre a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificações de DDCM, Emenda Substancial ao Protocolo Clínico e Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) referente ao Dossiê do Medicamento Experimental em razão da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Substitui as OSs 103/2021 e 104/2021.

No contexto das Práticas Regulatórias (BPR), muito se tem discutido sobre a aplicação da confiança regulatória (*Reliance*), que pode ser definida como o ato pelo qual a Agência Regulatória Nacional (ARN) pode considerar e dar peso significativo às avaliações realizadas por outra ARN ou instituição confiável, ou a qualquer outra informação qualificada para tomar sua própria decisão. Dessa forma, a ARN poderia concentrar seus recursos em atividades que possuam maior valor agregado. Ao facilitar o acesso a medicamentos e produtos biológicos de qualidade, a confiança regulatória beneficia todas as partes interessadas, ou seja, pacientes consumidores, governos e todos os elos da cadeia produtiva (DOERR et al., 2020; P; AJ, 2019; VAZ et al., 2022).

O guia “*Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations (Annex 10, WHO Technical Report Series, nº 1033, 2021)*”, acrescenta que a autoridade de confiança permanece independente e responsável pelas decisões tomadas, mesmo quando se baseia nas decisões, avaliações e informações de terceiros (WHO, 2021). A seguir apresentamos os principais aspectos do *reliance* discutidos no guia.

O *reliance* e o reconhecimento podem ser unilaterais, por exemplo, quando um país escolhe confiar ou reconhecer formalmente uma avaliação de outro país unilateralmente e sem reciprocidade. No caso do procedimento de *Reliance* implementado na COPEC, se enquadra nessa modalidade.

Ainda conforme o guia da OMS, cada autoridade reguladora deve definir sua própria estratégia para um *reliance* apropriado baseado em risco, o que inclui fatores como tipo e fontes de produtos avaliados, nível de recursos e expertise disponíveis na autoridade, necessidade e prioridades de saúde pública do país e oportunidades para *reliance*. Quatro caminhos regulatórios e níveis diferentes para *reliance* podem ser previstos:

- Verificar se o produto é idêntico para garantir que é o mesmo produto avaliado pela autoridade reguladora de referência.
- Confirmar se a avaliação realizada pela autoridade reguladora de referência é aplicável ao contexto nacional, por exemplo, em termos legais e regulatórios, avaliação benefício-risco, comorbidades, necessidade médica não atendida, plano de mitigação de risco e qualquer especificidade relacionada à qualidade do produto como a zona climática para estabilidade do produto. Caso haja diferenças, o desenvolvedor deve enviar evidências que subsidiem essas especificidades do país.
- Avaliar de forma simplificada dados de qualidade, segurança e eficácia, levando em consideração os relatórios de análise da autoridade reguladora de referência.
- Ter uma avaliação conjunta ou compartilhada entre duas ou mais autoridades reguladoras. Isso pode ser feito de várias formas, incluindo uma revisão primária por uma autoridade reguladora seguida de uma sessão conjunta de avaliação para finalizar a análise.

Ainda em relação aos antecedentes da revisão da RDC nº 9/2015, outro aspecto importante a ser considerado é que um dos motivos que ensejaram a revisão da RDC nº 9/2015, foi a necessidade de alinhar e harmonizar a resolução ao Projeto de Lei – PL nº 7.082/2017, atual PLS 6007/2023. Este PL tem o objetivo de disciplinar a realização de pesquisas clínicas com seres humanos no Brasil, em observância aos princípios e diretrizes norteadoras para o seu desenvolvimento, dentro de parâmetros éticos internacionais. O PL foi aprovado pela Câmara dos Deputados no último dia 29 de novembro de 2023, e agora será submetido a uma nova análise pelo Senado Federal devido a emendas propostas pela Câmara dos Deputados (CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2017).

A despeito do PL nº 7082/2017 tratar essencialmente da estrutura do sistema CEP-CONEP e dos aspectos éticos das pesquisas clínicas, no Capítulo IX - Disposições Finais Art. 57 (Atualizado para Art. 58 no novo texto aprovado no Senado Federal), o legislador estabeleceu o prazo regulatório para a anuência de pesquisa clínica, pela Anvisa. O referido artigo estabelecia que a análise sanitária relacionada às petições primárias de ensaios clínicos com seres humanos, para fins de registro sanitário do produto sob investigação, não poderia superar o prazo de 90 (noventa) dias, exceto nos casos de produtos complexos, definidos em regulamento, que não podem superar o prazo de 120 (cento e vinte) dias.

O § 1º do referido artigo estabelecia que não havendo manifestação da autoridade sanitária dentro dos prazos previstos, após regular recebimento da petição primária do ensaio clínico, o desenvolvimento clínico poderia ser iniciado, desde que aprovado pelas instâncias éticas pertinentes. O PL estabelecia que os prazos de 90 dias e 120 dias seriam tácitos, isto é, não havendo manifestação da Anvisa nesses prazos, os estudos clínicos poderiam ser iniciados, após a autorização da instância ética. Dessa forma, após a mudança do texto e o estabelecimento de prazo tácito de 90 dias, independente da complexidade e risco do desenvolvimento clínico, a RDC nº 573/2021 perderá sua finalidade. Ressalta-se que a RDC nº 573/2021 estabelece uma condição para a aplicação do prazo tácito de 120 dias; a obrigatoriedade do desenvolvimento clínico ter sido aprovado por uma autoridade regulatória estrangeira, com base no mecanismo de confiança regulatória (*Reliance*).

O Projeto de Lei – PL nº 7.082/2017 estabelece no Art. 58 (texto aprovado no Senado Federal) que a análise sanitária relacionada às petições primárias de ensaios clínicos com seres humanos, para fins de registro sanitário do produto sob investigação, não pode superar o prazo de 90 (noventa) dias. E não havendo manifestação da autoridade sanitária no prazo previsto, após regular recebimento da petição primária do ensaio clínico, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado, desde que contenha as aprovações éticas pertinentes.

Sob a perspectiva de que o prazo de 120 dias para produto complexo fosse mantido no PL 6007/2023, foi incluída na minuta de norma a definição dos critérios de complexidade do produto ou medicamento experimental, e forma descritas algumas situações e/ou condições consideradas como sendo de maior risco, sem prejuízo a novas situações e outros riscos que venham surgir, referentes ao medicamento experimental e ao DEEC (protocolo clínico). À luz do proposto pelo PL nº 7082/2017, a definição de complexidade referia-se ao produto em desenvolvimento, e tinha por objetivo definir, a partir desse critério, o prazo de análise de 120 dias. A despeito da exclusão do prazo de 120 dias do PL, a definição de produto complexo foi mantida no texto da Minuta, para outros fins.

A RDC nº 9/2015 trouxe um avanço na avaliação do desenvolvimento clínico de medicamentos, incluindo avaliação da qualidade do medicamento experimental e do Plano de Desenvolvimento. Porém, com o avanço na área de pesquisa, os estudos têm se tornado cada vez mais competitivos e faz-se necessária uma regulação mais fluida e focada no risco a fim de que com a racionalização, simplificação e otimização, sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos experimentais, espere-se uma redução de prazos de análise, o fortalecimento do arcabouço regulatório, a convergência a padrões internacionais e a criação de um ambiente regulatório favorável às pesquisas clínicas com a maior atratividade para o Brasil.

Por todo o contexto, a revisão da RDC Nº 9/2015 passou a fazer parte da Agenda Regulatória 2021/2023 da agência e é considerada um objetivo estratégico para a alta gestão da Anvisa, sendo o projeto regulatório 8.22: Regulamentação de Pesquisa Clínica no Brasil (Revisão da RDC 9/2015).

ii. Órgãos, agências ou entidades com competência complementar ou concorrente para atuar sobre o problema

Além da Instância Regulatória (Anvisa), os estudos clínicos precisam ser avaliados e aprovados pela Instância Ética, representada pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep).

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) são colegiados interdisciplinares e independentes, com "munus público", de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (CNS, 1996).

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) está diretamente ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS). A composição multi e transdisciplinar reúne representantes de diferentes áreas do conhecimento para cumprir sua principal atribuição, que é a avaliação dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil. Em cumprimento à sua missão, a Comissão elabora e atualiza as diretrizes e normas para a proteção dos participantes de pesquisa e coordena o Sistema CEP/Conep.

O Sistema CEP/Conep é formado pela Conep (instância máxima de avaliação ética em protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos) e pelos CEP (Comitês de Ética em Pesquisa), instâncias regionais dispostas em todo território brasileiro. O Sistema também envolve pesquisadores, assistentes de pesquisa, professores e universitários em iniciação científica, instituições de ensino, centros de pesquisa, fomentadores de pesquisa e os participantes de pesquisa.

A Conep possui autonomia para a análise ética de protocolos de pesquisa de alta complexidade (e de áreas temáticas especiais, como genética humana, reprodução humana, populações indígenas e pesquisas de cooperação internacional) e em projetos de pesquisa propostos pelo Ministério da Saúde, enquanto os CEP são responsáveis pelos protocolos de pesquisa de baixa e média complexidade e são a porta de entrada para todos os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos. Dessa forma, as análises que competem à Conep passam primeiramente no CEP e automaticamente são encaminhadas para análise na Conep.

A tramitação dos protocolos na Instância Ética inicia-se com a submissão do projeto e dos documentos associados na Plataforma Brasil. A partir das informações inseridas na plataforma, o protocolo pode seguir caminhos diferentes para análise ética. Atualmente, quando o projeto pertence à chamada “Área Temática Especial” (definida na Resolução CNS nº 466 de 2012) ou a critério do CEP, o protocolo é apreciado pela CONEP além da análise do CEP vinculado à instituição proponente (SOUZA, 2022).

Simultaneamente, se o estudo tem a finalidade de registro do medicamento experimental, o protocolo deve ser submetido para análise da Anvisa por meio do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM). Não é necessário esperar a aprovação do CEP ou CONEP para submeter o protocolo para avaliação da Anvisa. Porém, o estudo só pode ser iniciado com as devidas autorizações das Instâncias Éticas (CEP/Conep) e Regulatória (Anvisa).

Dessa forma, apesar do Sistema CEP/Conep atuar complementarmente à Anvisa nas aprovações dos estudos clínicos com finalidade de registro, não interfere na atuação do problema pois esse se restringe ao aspecto regulatório: “Atuação regulatória na análise e monitoramento de ensaios clínicos não é adequadamente gerenciada pelo risco.”

Porém, as ações da agência sobre o problema podem criar conflitos com as atribuições legais de outras instituições, como do próprio Sistema CEP/Conep.

Os princípios éticos norteadores da pesquisa clínica descritos no Código de Nuremberg, na Declaração de Helsinque, no relatório de Belmont, assim como nas Resoluções do CNS, devem ser estritamente seguidos nas ações da agência sobre o problema regulatório. Dessa forma, destaca-se a importância da participação da Conep nas discussões do problema regulatório seja por meio da Consulta Pública ou da participação de grupos de trabalho sobre a discussão do tema.

Vale destacar, que embora o Sistema CEP/Conep não reconheça ou incorpore as diretrizes das Boas Práticas Clínicas (BPCs) para subsidiar suas normativas, conforme expresso em carta circular nº 285/2018, o manual de BPC é um documento internacionalmente reconhecido e implementado em pesquisas clínicas. A partir de 2019, a Anvisa passou a integrar o Comitê gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*), o qual é responsável pela escrita, revisão e publicação do manual de BPC. Dessa forma, a Anvisa é signatária das BPCs e, conseqüentemente, os pesquisadores que executam ensaios clínicos com medicamentos em território nacional devem conduzir o ensaio em conformidade com as BPCs, além das exigências regulatórias e éticas aplicáveis.

V. Definição dos Objetivos a serem alcançados

O objetivo geral é descrito com base na atuação que se deseja sobre o problema principal. A descrição do objetivo principal deve ser ampla o suficiente para que todas as soluções relevantes possam ser consideradas. Em seguida, parte-se para os objetivos específicos da atuação regulatória. (ANVISA, 2019).

Com base no problema regulatório e nas causas raízes identificadas, foram realizadas três Oficinas para a definição do objetivo geral e dos objetivos específicos da atuação regulatória (11/05/2023, 19/05/2023 e 24/05/2023).

O objetivo geral foi definido como: “Aprimorar a atuação regulatória da Anvisa na anuência e no monitoramento de ensaios clínicos baseada em risco sanitário.” Seu desdobramento em objetivos específicos demonstra temáticas complementares para tal aperfeiçoamento, com base na análise do problema:

- **Objetivo Específico 1:** Tornar o marco regulatório apropriado para que a Anvisa balize sua atuação onde houver maior risco;
- **Objetivo Específico 2:** Identificar processos de desenvolvimento clínico de maior risco sanitário;
- **Objetivo Específico 3:** Equilibrar as atividades de anuência e monitoramento com base no risco sanitário;
- **Objetivo Específico 4:** Reduzir os prazos de análise de ensaios clínicos;
- **Objetivo Específico 5:** Aprimorar a interlocução com outras agências no âmbito de pesquisa clínica;
- **Objetivo Específico 6:** Aumentar o tempo dedicado ao estudo e à capacitação dos servidores da equipe;
- **Objetivo Específico 7:** Melhorar a comunicação entre CONEP e Anvisa.

Os quatro primeiros objetivos específicos serão priorizados, pois possuem amplitude e relevância para fazer frente ao problema.

Como resultados esperados, foram elencados os seguintes:

- ✓ Redução do tempo gasto em atividades de menor risco;
- ✓ Redução do passivo, permitindo um melhor planejamento e execução de outras atividades;
- ✓ Tempo disponível para monitoramento;
- ✓ Atividades de monitoramento desempenhadas de forma efetiva, de acordo com o regimento interno;
- ✓ Os estudos clínicos conduzidos conforme o disposto no protocolo, as BPC e em atendimento aos requisitos regulatórios;
- ✓ O medicamento experimental fabricado em condições de BPF;
- ✓ Aumentar a proteção dos participantes de pesquisa;
- ✓ Adequação do prazo de análise considerando o número de servidores da COPEC/Anvisa e a média de tempo empregado em agências internacionais;
- ✓ O aproveitamento de análise realizada por AREE com alinhamento aos requisitos de Boas Práticas de Reliance da OMS;
- ✓ Capacitações direcionadas ao melhor gerenciamento do risco sanitário, incluindo atividades de monitoramento;
- ✓ Análise em grupo para assuntos complexos;
- ✓ Convergência entre a instância regulatória e ética.

Os objetivos específicos traçados podem ser relacionados à alguns objetivos estratégicos do Plano Estratégico da Anvisa 2020-2023, conforme listado na figura a seguir (ANVISA. 2022):



Figura 3: Objetivos do Plano Estratégico da Anvisa 2020-2023 relacionados aos objetivos específicos da presente AIR. Fonte: Elaboração própria.

VI. Participação Social

Durante o processo de AIR, é importante utilizar estratégias adequadas para viabilizar a participação dos agentes interessados no problema regulatório nos processos de discussão. Os mecanismos de participação social possibilitam obter subsídios úteis para apoiar as discussões e os processos de tomada de decisão relacionados ao tema, reconhecer e compreender melhor os posicionamentos de atores envolvidos e proporcionar maior transparência ao processo regulatório.

Dessa forma, foi realizado o Diálogo Setorial para levantamento da experiência internacional quanto às medidas adotadas para a resolução do problema regulatório. Houve a participação das seguintes associações: ABIFINA, ALANAC, FarmaBrasil ABRACRO, Interfarma e Sindusfarma com o objetivo de solicitar o apoio dessas associações no levantamento de referências técnico científicas para estratégia de revisão da norma.

Após o evento foi enviado um e-mail para as associações com os documentos para coleta das referências das Autoridades Regulatórias escolhidas (FDA, EMA, PMDA, *Health Canada*, *Swissmedic* e MHRA) dividido em três tópicos conforme os pontos principais acima relacionado:

VII. Mapeamento da Experiência Internacional

A experiência internacional quanto às medidas adotadas para a resolução do problema regulatório foi levantada por meio do Diálogo Setorial, descrito no capítulo VI de Participação Social.

i. Qualidade do Medicamento Experimental

A revisão do dossiê do Medicamento Experimental (documento mencionado no inciso VII do art. 38 da RDC Nº 09 de 20 de fevereiro de 2015) tem como finalidade a convergência regulatória com as melhores práticas internacionais, a garantia da qualidade dos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos, a segurança dos participantes dos ensaios clínicos e a melhora na atuação regulatória no país.

Desta forma, a agência iniciou o processo de compilação dos requisitos de qualidade das autoridades regulatórias FDA, EMA e Health Canada, com sua categorização em tópicos seguindo o formato CTD (*Common Technical Document*), considerando ser o formato já adotado por muitos fabricantes de ativos e medicamentos e com vistas à harmonização desde as etapas de desenvolvimento do medicamento experimental.

Foi solicitada a colaboração das associações para a pesquisa e complementação dos dados faltantes das referidas autoridades regulatórias em tabela elaborada pela Anvisa e encaminhada por e-mail, observando a distinção entre medicamentos sintéticos e biológicos, quando houver.

As associações apresentaram uma proposta de texto alinhada com os requisitos internacionais apresentados ou de outras autoridades sanitárias membros fundadores (Founding Regulatory Members) ou membro permanente (Standing Regulatory Members) do Conselho Internacional para Harmonização de Requerimentos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH); ou autoridade regulatória do Reino Unido (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA).

Após recebimento das contribuições das associações, a Anvisa avaliou a documentação comparativa entre os requerimentos de qualidade do medicamento experimental pelas autoridades sanitárias acima descritas e elaborou uma proposta de texto para cada item do CTD. A proposta de texto foi discutida internamente, compilada e escrita em formato CTD com o objetivo de publicação de uma Instrução Normativa específica para requisitos de qualidade de medicamentos experimentais, sendo esse trecho desmembrado da RDC 09/2015. Dessa forma, a área considera que, pela natureza e importância do tema, ele não continuará previsto em Manuais orientativos para as empresas, sendo agora objeto de uma Instrução Normativa específica.

ii. Avaliação Baseada em Risco

Referente à avaliação baseada em risco, verificou-se que o **EMA, Swissmedic, MHRA e TGA** possuem critérios de risco para avaliação dos ensaios clínicos, conforme resumo apresentado abaixo.

PERGUNTAS	FDA	EMA	HEALTH CANADA	SWISSMEDIC	MHRA	TGA
Possui categorias de risco para anuência de ensaios clínicos?	✗	✓	✗	✓	✓	✓
Número de categorias adotadas	NA	2	NA	3	3	2
Permite notificação ou isenção de submissão para ensaios clínicos classificados como de baixo risco ?	✗	✗	✗	✓	✓	✓
Nos casos de anuência prévia, há um prazo determinado para a revisão da Agência?	✓	✓	✓	✓	✓	✓
O conteúdo do dossiê é reduzido para anuência de estudos de menor risco?	NA	✓	NA	✓	✓	✓
Qual o prazo padrão mínimo para anuência inicial?	30 dias	45 dias (Parte 1)	30 dias	37 dias	30 dias	50 dias

Tabela 01 – Resumo das informações coletadas no Diálogo Setorial (2023-01-14-Compilação-Tópico 2_Avaliação Baseada em Risco RDC 09_FarmaBrasil).

A OCDE também estabeleceu recomendações para introdução de categorias de risco para anuência de ensaios clínico de acordo com o status de autorização de comercialização de medicamentos, para determinar o nível e a incerteza do risco, conforme descrito abaixo:

Categoria A – refere-se aos ensaios clínicos de medicamentos autorizados (de acordo com os regulamentos nacionais ou regionais) testados em conformidade com a respetiva autorização de introdução no mercado.

Categoria B - refere-se a ensaios clínicos de medicamentos autorizados testados de acordo com regimes de tratamento fora de sua autorização de comercialização (em termos de população, condição, administração ou dosagem):

1. apoiado por evidências ou orientações publicadas ou prática médica estabelecida;
2. não suportado por evidências ou orientações publicadas ou prática médica estabelecida.

Categoria C - diz respeito aos ensaios clínicos de medicamentos sem qualquer autorização de introdução no mercado.

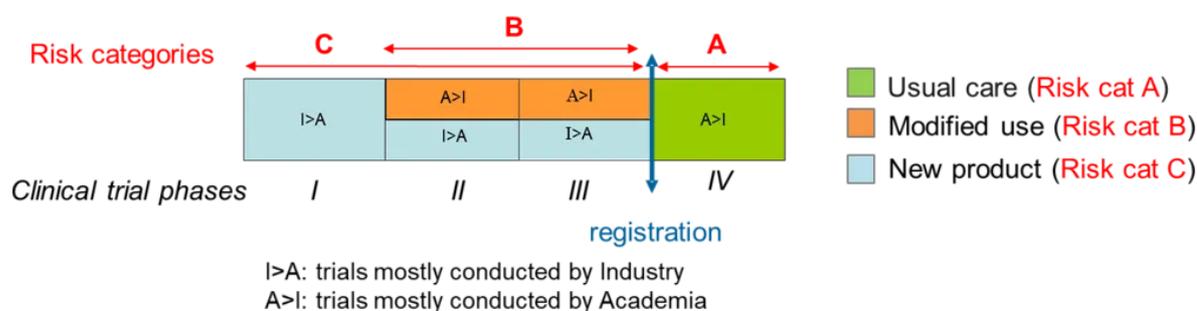


Figura 4: Categorias de risco definida na Recomendação da OCDE sobre a Governança dos Ensaios Clínicos. Fonte: <https://legalinstruments.oecd.org/en/instruments/OECD-LEGAL-0397>

1. União Europeia (EMA)

A regulamentação de pesquisa clínica europeia (*Regulation* Nº 536/2014) levou em consideração as recomendações da OECD e introduziu o conceito de "*low intervention clinical trial*" e uma simplificação na documentação a ser submetida o "*simplified IMP*". A aprovação da anuência clínica é aplicável a todos os ensaios, ou seja, não houve simplificação com a adoção de processos de notificação para os "*low intervention clinical trial*". A fim de garantir a segurança dos participantes, eles devem ser submetidos ao mesmo procedimento de inscrição que qualquer outro ensaio clínico. No anexo I dessa mesma regulamentação define o conteúdo do *simplified IMP* que estabelece uma documentação simplificada a ser submetida caso o IMP seja autorizado na Europa ou em outros países do ICH (EMA, 2014; EMA, 2017 (a) e (b)).

Segundo a Regulação Nº 536/2014 as categorias A e B (1) da OCDE correspondem à definição de ensaio clínico de baixa intervenção estabelecida no presente regulamento, e as categorias B (2) da OCDE e C correspondem à definição de ensaio clínico estabelecida neste Regulamento.

Para as alterações, a União Europeia considera que apenas as alterações que tenham um impacto substancial na segurança ou direitos dos participantes ou na robustez dos dados gerados devem ser submetidas à um processo de análise como o da petição inicial.

Dessa forma, para o EMA os ensaios clínicos de baixa intervenção são aqueles cujos medicamentos experimentais já são registrados e utilizados de acordo com os termos de autorização de registro ou o uso dos medicamentos experimentais é baseado em evidências científicas publicadas sobre a segurança e eficácia desses medicamentos experimentais em qualquer um dos Estados Membros em questão, e os procedimentos adicionais de diagnóstico ou monitorização não representem mais do que um risco adicional mínimo para a segurança dos participantes em comparação com a prática clínica normal em qualquer Estado-Membro.

Os ensaios que representam maior risco são aqueles com terapias avançadas, ensaios "first-in-human", ensaios em que os participantes são populações especiais ou ainda ensaios em situações especiais, como a recente pandemia. Mas, destaca-se que cada caso é um caso. Apenas após a submissão de cada ensaio e respectiva validação técnica especializada é possível aferir as respectivas características específicas, para alocação dos recursos mais adequados à sua gestão e avaliação.

Destaca-se ainda que o risco para a segurança do sujeito em um ensaio clínico decorre principalmente de duas fontes: o medicamento experimental e os procedimentos do estudo. Por exemplo, se um estudo clínico é considerado de baixa intervenção do ponto de vista do medicamento experimental, isso não significa que todos os outros riscos associados a este estudo também sejam baixos. Outros riscos podem estar relacionados ao desenho do estudo, aos procedimentos clínicos especificados no protocolo, à população de pacientes, ao processo de consentimento informado etc. Esses riscos também devem ser avaliados e mitigados quando apropriado.

2. Suíça (Swissmedic)

Para Swissmedic existe uma diferenciação de 3 categorias (A, B e C), similar a recomendação da OECD (SWISSMEDIC, 2013; SWISSMEDIC, 2023).

Os ensaios clínicos que se enquadram na categoria A são aqueles cujo medicamento é autorizado na Suíça e a sua utilização está de acordo com as informações de prescrição. Ou está em uma indicação ou dosagem diferente daquela especificada na bula, mas de acordo com os seguintes critérios:

1. a indicação está dentro do mesmo grupo de doenças da Classificação Internacional de Doenças (CID),

2. a doença em questão é autolimitada e a dosagem do medicamento é inferior à especificada na bula; ou

c. é reconhecido como padrão em diretrizes elaboradas de acordo com critérios de qualidade internacionalmente aceitos.

Os ensaios clínicos que se enquadram na categoria B são aqueles cujo medicamento em teste é autorizado na Suíça, mas não é utilizado na mesma indicação. E pertencem à categoria C se o medicamento não for autorizado na Suíça. Em casos justificados, um ensaio clínico de um medicamento autorizado na Suíça pode ser atribuído a uma categoria diferente se isso for possível ou necessário em relação à segurança do medicamento ou proteção da segurança e saúde dos participantes. Há categorização especial para terapias avançadas e transplantes, não incluída acima.

Os estudos da categoria A estão isentos da exigência de autorização da Agência. As notificações de segurança também têm requerimentos distintos para a Categoria A, para as quais as notificações são feitas aos comitês de ética pelo investidor. Para as categorias B e C essas notificações são feitas à Agência e pelo patrocinador.

Para a categoria B apenas algumas informações de qualidade são solicitadas (documentos sobre a qualidade do medicamento, apenas relativos a eventuais alterações na composição e fabricação do mesmo); enquanto para a Categoria C são solicitados dados de qualidade (documentos sobre a qualidade do medicamento ou produto para transplante).

Para a Categoria C também se exige mais detalhes descritos na brochura (IB), incluindo informações sobre avaliação de risco. Se o medicamento sob investigação está autorizado para o uso proposto em um país com um sistema de regulamentação de medicamentos comparável, podem ser apresentadas as informações relevantes à prescrição. Para estudos de terapias avançadas e transplante exige também a apresentação de dados pré-clínicos e toxicológicos.

3. Reino Unido (MHRA)

O MHRA publicou recentemente um Guia que adota as recomendações da OECD somado a uma abordagem personalizada que examina os riscos potenciais do estudo proposto, dependendo das vulnerabilidades específicas do estudo (MHAR, 2022).

A primeira parte da estratégia é a estratificação dos ensaios em tipo A, B ou C dependente do uso do medicamento experimental em relação à sua autorização de comercialização, ou seja, os riscos associados ao medicamento experimental, como recomendado pela OECD.

A segunda parte é uma abordagem personalizada. Esta é uma avaliação de risco específica do estudo para identificar vulnerabilidades específicas na condução do estudo que podem afetar os resultados do estudo e a proteção da segurança, direitos e bem-estar dos participantes do estudo. Essa avaliação de risco documentaria as mitigações para riscos específicos identificados e quaisquer adaptações do GCP tradicional. Estes seriam então desenvolvidos de forma que houvesse gerenciamento e monitoramento de riscos proporcionais do estudo.

Esta categorização não equivale a uma classificação de risco, embora dê uma indicação de que um estudo do tipo C pode envolver mais riscos potenciais do que um do tipo A. O real risco do estudo é obtido por uma avaliação dos riscos potenciais da condução do estudo, não apenas do status de marketing do medicamento, e por isso é necessária uma avaliação de risco específica do estudo completo. Por exemplo, um estudo pode ser avaliado como tipo A com base no status do medicamento; no entanto, pode haver outros riscos associados aos procedimentos do estudo e/ou ao uso de uma população vulnerável que significaria que não era de fato um estudo de baixo risco. Portanto, recomenda-se um processo de avaliação de risco em que uma pontuação de risco geral para o estudo seja gerada, o que leva a ações genéricas (por exemplo, uma pontuação baixa = sem monitoramento; pontuação alta = monitoramento no local) é usado com cautela.

Embora uma pontuação geral de risco possa fornecer uma indicação útil do risco do estudo, o objetivo da abordagem adaptada ao risco é identificar vulnerabilidades específicas no estudo e tomar as medidas apropriadas para elas. Áreas específicas de alto risco dentro do ensaio, podem ser negligenciadas ao atribuir uma categoria de risco a todo o ensaio. Por outro lado, o processo de avaliação de risco também pode identificar áreas onde as adaptações do GCP 'tradicional' podem ser implementadas, pois nenhum risco específico é identificado, por exemplo, nenhum requisito para monitorar as condições de armazenamento do IMP.

A avaliação de risco sob medida mostra como as vulnerabilidades são identificadas (por exemplo, amostragem de sangue, consentimento), mas também alguma adaptação do GCP 'tradicional' (por exemplo, rotulagem IMP, armazenamento e responsabilidade) e algumas áreas a serem consideradas no desenvolvimento do plano de monitoramento.

Em 2011, o MHRA assumiu a liderança ao publicar em conjunto com o Departamento de Saúde (DH) e o Conselho de Pesquisa Médica (MRC) um documento sobre abordagens adaptadas ao risco para o gerenciamento de produtos investigacionais permitindo a adaptação de métodos enquanto ainda mantendo os padrões aplicáveis (MRC/DH/MHRA, 2011). Ele também detalha os riscos para a segurança do participante em relação ao IMP e todos os outros riscos relacionados ao desenho e métodos do ensaio. O projeto conjunto MRC/DH/MHRA introduziu o conceito de categorização de risco para ensaios do Tipo A (testes de medicamentos autorizados de acordo com a autorização de introdução no mercado num estado membro da UE), Tipo B (teste de medicamentos autorizados de acordo com regimes de tratamento fora da autorização de introdução no mercado) e Tipo C (teste de medicamentos não autorizados).

As vantagens de adotar essa abordagem são custos potenciais reduzidos e melhor utilização de recursos - por exemplo, reduzir o monitoramento no local, não duplicar documentos e seguir processos cobertos pela prática clínica normal. A adaptação ao risco

também permite uma mudança de foco na confiabilidade dos resultados, em vez da correção de pontos de dados individuais, para que os recursos sejam mais bem utilizados em outros lugares. O que é importante é que a qualidade seja mantida - a construção do gerenciamento de qualidade baseado em riscos em um sistema de qualidade da organização - tanto no nível do sistema quanto no nível experimental, é a chave para alcançar isso. Em resumo, a implementação de abordagens adaptadas ao risco deve levar a menos sobrecarga para a equipe de testes, mas também, ao mesmo tempo, manter a qualidade e focar na precisão dos resultados dos testes.

Nesse modelo o patrocinador é o responsável por selecionar ou definir um processo adequado para definir o risco para as diversas áreas avaliadas, por uma equipe multidisciplinar, e os inspetores da Agência analisam e avaliam o risco para ver se é abrangente e completo e se as ações apropriadas para os riscos identificados foram documentadas e posteriormente implementadas.

Dependendo da classificação de risco o ensaio clínico pode ser elegível para o esquema de notificação. A vantagem da notificação é que o processo de solicitação de ensaios clínicos à MHRA pode ser mais rápido e simples, com consideravelmente menor custo para o financiador e patrocinador.

4. Austrália (TGA)

Na Austrália foram adotadas duas categorias: o CTN *scheme* e o CTA *scheme*. O CTN envolve apenas a notificação do ensaio enquanto o CTA exige avaliação e aprovação do ensaio e das alterações pelo TGA (TGA, 2021).

A via CTA é geralmente para tratamentos de alto risco ou novos, como terapia gênica, onde não há ou há conhecimento limitado de segurança. No caso dos biológicos, o esquema CTA é obrigatório para os ensaios clínicos com qualquer biológico de Classe 4 (por exemplo, células, tecidos ou órgãos de animais vivos), exceto se:

- evidências de uso clínico anterior apoiam o uso do biológico. Por exemplo, a segurança do produto foi avaliada em um ensaio clínico de fase anterior; ou
- um organismo regulador com requisitos regulamentares comparáveis ao TGA aprovou o ensaio clínico para uma indicação equivalente. É necessário fornecer evidências de que a revisão de segurança pelo regulador estrangeiro é equivalente àquela que seria realizada pela TGA. Além disso, o produto utilizado no ensaio aprovado pelo regulador estrangeiro deve ser o mesmo do ensaio proposto. O efeito sobre a segurança das alterações na fabricação do produto, ou do uso do produto para uma nova indicação clínica, deve ser cuidadosamente considerado.

Com exceção dos ensaios clínicos envolvendo produtos biológicos de Classe 4, todos os outros ensaios envolvendo importação e/ou fornecimento de produtos terapêuticos não aprovados na Austrália utilizam o esquema CTN (CTN = *Clinical Trial Notification*).

Nesses casos, o Comitê de Ética que é o responsável pela revisão e aprovação da validade científica, avaliação do risco x benefício e a aceitabilidade ética do desenho do

estudo. O Comitê de Ética também é o responsável por monitorar a condução dos ensaios clínicos.

O TGA não avalia nenhum dado relacionado a esses ensaios clínicos. O primeiro momento em que a TGA avaliará o medicamento, dispositivo ou produto biológico será na revisão do dossiê de aplicação de registro.

O país decidiu ter uma estrutura não onerosa, deixando a responsabilidade de aprovação de ensaios clínicos com Comitês de Ética em Pesquisa Humana (HREC) e autoridade de aprovação da Instituição/Local "Diretor/Chefe" para a condução do estudo. Como citado acima, a TGA não aprova o ensaio clínico no esquema CTN, ele é submetido à notificação (os Comitês de Ética aprovam o ensaio). O envio do formulário CTN e o pagamento da taxa permitem a importação de produtos terapêuticos não aprovados para a Austrália e o fornecimento assim que o Comitê de Ética e a Instituição derem aprovação. Nenhuma carta é emitida; em vez disso, o ensaio é inserido no Registro de Ensaios Clínicos, um portal online onde cada patrocinador pode acessar apenas suas informações.

A justificativa para utilizar essa abordagem é que reduz a carga de avaliação de pedidos de ensaios clínicos no nível da agência, tornando a Austrália um país de escolha e muito atraente para investimentos em ensaios clínicos, para todas as fases.

O Health Canada está elaborando regulamento com estratégias de análise baseada em riscos (HEALTH CANADA, 2021). Planeja modernizar a estrutura de ensaios clínicos para introduzir uma abordagem coerente baseada em risco, proporcionar maior flexibilidade no desenvolvimento seguro de terapias inovadoras, agilizar processos em direção a maior eficiência e clareza e alinhar com as melhores práticas internacionais em relação à supervisão e acesso público à informação.

Figura 3

		Category A	Category B	Category C
Risk Stratification		Trials involving products/therapies that have a known safety profile or medical devices that pose minimal risk to trial participants	Trials involving unlicensed medium risk devices or drug or NHP products/therapies that have safety information available	Trials involving unlicensed high risk devices and new drug or NHP products/therapies
Regulatory Approach		Exempt from authorization	Authorization with tailored requirements	Authorization with full requirements
Clinical Trials Involving	Drugs / NHPs	Authorized products, tested in accordance with marketing authorization	Marketed products, tested outside of marketing authorization, and B1: supported by published evidence/ established medical practice B2: new use, not supported by published evidence/ established medical practice	Novel investigational products: • Novel treatments • Gene therapies • Bioequivalence
	Medical Devices	<ul style="list-style-type: none"> • Post-approval studies (trials studying licensed indications) • Unlicensed Class I • Unlicensed "Research use only" IVDD (<i>in vitro</i> diagnostic devices) using remnant samples 	<ul style="list-style-type: none"> • Unlicensed Class II • Unlicensed Class III/IV IVDDs not used for patient management (not including a near patient IVDD) 	Unlicensed Classes III-IV

► Figura 3 - Descrição do texto

Em contrapartida o **FDA e PMDA** não apresentaram categorização baseada no risco para avaliação dos ensaios clínicos.

O **FDA** não apresenta uma classificação baseada em risco, mas a Agência é clara ao estabelecer requisitos distintos para aplicações IND de desenvolvimento inicial.

No CFR 312.2, que trata da aplicabilidade do IND, alguns aspectos colocados nas recomendações da OECD sobre categorização de risco para anuência de ensaios clínicos são considerados. Por exemplo, produtos aprovados utilizados conforme a bula, não precisam ser submetidos à um IND, a não ser que sejam utilizados para subsidiar mudanças no registro (FDA, 2023).

Para a anuência de ensaios clínicos em si, não há uma categorização de risco como recomendado pela OECD. Porém, deve-se levar em consideração que o sistema de IND é um dos sistemas regulatórios mais fluídos considerando todas as agências avaliadas aqui, já que apenas o primeiro estudo deve aguardar 30 dias para ser anuído, todos os outros estudos são submetidos ao IND sem um processo de anuência.

No **Japão**, não é usado o sistema de aprovação, mas o sistema de notificação.

No caso de CTN (*Clinical Trial Notification*) para medicamentos, que são administrados a humanos pela primeira vez no Japão e com um novo ingrediente ativo, uma nova via de administração e uma nova combinação para tratamento médico, haverá um prazo de 30 dias de revisão pela PMDA conforme estabelecido pela Ato PMD (*Pharmaceutical and Medical Devices*). É necessário responder às perguntas do PMDA dentro de um prazo limitado.

Mesmo na enésima submissão do CTN, é necessário responder às consultas do PMDA dentro de um prazo limitado (na maioria dos casos, a submissão deve ser apresentada com antecedência com um prazo de 14 dias).

SUGESTÕES COLETADAS NO DIÁLOGO SETORIAL

A nova regulamentação europeia trouxe a possibilidade de simplificar o conteúdo da submissão para produtos registrados e que serão usados conforme a bula e aqueles que serão usados seguindo diretrizes considerando dados publicados. Dessa forma, pode-se avaliar a adoção desse critério permitindo que pesquisas com IFAs e DPs autorizados em outros países em determinada forma farmacêutica/dose/uso possam seguir um fluxo regulatório com requerimentos mais flexíveis considerando as informações de segurança e eficácia já existente e a experiência em outros países. Pode-se avaliar também a diminuição nos critérios de reporte de eventos adversos, já que esses produtos já terão um perfil de segurança conhecido.

A regulamentação da Suíça leva em consideração as recomendações da OECD e dessas recomendações a adoção de isenção de submissão para os produtos com menor risco (Cat A) poderia ser uma prática a ser pensada para ser implementada no Brasil. Para a categoria intermediária (Cat B) a simplificação do dossiê de qualidade e das informações pré-clínicas pode ser considerada pela Agência como um importante passo para um processo de revisão baseado em risco. Tal como a avaliação da parte de qualidade para produtos da Categoria B contemplar apenas as informações necessárias para entender as modificações feitas ao produto comparado ao que é já está registrado.

É importante a adoção de categorias com isenção ou notificação para a categoria de menor risco e diminuição dos requisitos para uma categoria intermediária. Se implementada no Brasil deixaria o processo mais simples, rápido e focado nos aspectos que podem ser fontes de risco. A simplificação do dossiê pode facilitar a revisão e aprovação dentro de um prazo menor também seria benéfica nas alterações pós-registro submetidas à Agência.

O FDA não tem critérios específicos de categorização do risco e talvez nem precise estabelecer pois seu sistema é muito fluído e não requer tantas aprovações. A intenção da categorização trazida na orientação da OECD é para facilitar a condução de estudos internacionais e simplificar o processo para estudos de baixo risco (*This risk-based approach intends both, to facilitate international clinical trials and to help streamline the procedures for low-risk clinical trials*); e considerando o processo americano atual que já é simplificado e por isso talvez não seja alterado.

A introdução da RDC 09 com o DDMC e DEEC estabeleceu um procedimento que se assemelha mais ao IND americano que o CTA europeu (e de outros países), pois considera um processo vinculado ao IMP (produto) com a possibilidade de inclusão de vários estudos, diferente de outros sistemas onde a aprovação é por estudo clínico. Porém o sistema adotado pela RDC 09 pode ser melhorado com a redução de procedimentos, em especial alterações, que requeiram aprovação em especial para processos que apresentam um risco menor, como poderiam ser considerados os medicamentos inovadores, que, de uma forma geral, se enquadrariam na categorização da OECD como de baixo ou médio risco. A adoção de um processo anual de atualização para o desenvolvimento em si e não para cada estudo talvez seja outro procedimento adotado nos EUA que possa levar a uma simplificação das submissões com apenas uma submissão anual por produto.

A fluidez do sistema de IND americano é um fator essencial na promoção da pesquisa clínica nos EUA. E com maior fluidez não se fez necessário implementar as categorias embora de certa forma há um pouco de sua utilização. Parece ser um aspecto chave a rapidez de avaliação e adoção de uma normativa que dê maior celeridade e fluidez ao processo no Brasil. Hoje a RDC 09 considera e estabelece maior tempo de análise em alguns casos incluindo se a pesquisa é nacional ou não. Sugere-se que esse critério seja removido e se considere apenas os aspectos de risco inerente ao IMP e a pesquisa, independente se é uma pesquisa nacional ou internacional. A aprovação em outro país da pesquisa pode e deve ser um fator que pode diminuir o risco, mas o fato de ser nacional, não pode ser considerado como um fator de risco adicional.

iii. Ciclo de Vida do Ensaio Clínico

Seguem as informações coletadas de cada país.

1. Estados Unidos (FDA)

Para condução de ensaios clínicos é preciso submeter um *Investigational New Drug Application* (IND). Esse é um processo único por produto e pode-se incluir diversos protocolos de estudos. Para a submissão inicial do IND os documentos listados abaixo são requeridos (conforme definido no CFR 312.23) (FDA, 2023).

Porém, são altamente recomendadas. No CFR 312.47 estão detalhados os tipos de reuniões, o intuito de cada tipo de reunião e tempos. De forma resumida o FDA tem as reuniões de *End of Phase 2 Meetings* que deve ocorrer antes do início dos estudos de fase 3, e as reuniões de pré-submissão (PRE-NDA, PRE-BLA).

Além de monitorar o avanço das pesquisas pelos relatórios anuais e os relatórios de eventos adversos que devem ser submetidos ao IND, o FDA faz inspeções de centros, verificação dos investigadores e dos Comitês de Ética (IRBs).

A maior diferença entre a documentação apresentada para o EMA e para Anvisa, é o nível de detalhamento exigido para a parte de qualidade que é menor na União Europeia, em especial para estudos em fases iniciais da pesquisa. A criação e estabelecimento de um DDCM simplificado de produtos já aprovados ou IFAs já avaliados também poderia ser melhor utilizado e explorado no Brasil.

O novo processo de aprovação inclui duas partes de avaliação (parte I e II) e para ambas as avaliações existe a preparação de um relatório de avaliação. Esse relatório é utilizado pelos membros envolvidos para colaborarem na avaliação e revisarem a avaliação feita pelo estado membro em questão (*Member State Concerned (MSC)*).

Com a implementação do CTIS as aprovações pós-anuência são feitas através do portal (CTIS). Existem prazos específicos para cada avaliação descritos na regulamentação e que também podem ser acompanhados no CTIS.

O Regulamento CT introduziu um procedimento harmonizado para a apresentação de pedidos de ensaios clínicos (CTAs) relativos a ensaios clínicos (CT) a serem realizados na UE (sejam eles nacionais ou multinacionais). Três tipos de inscrições podem ser submetidos no CTIS para teste:

Não existem reuniões obrigatórias que devem ser realizadas com a Agência pós-anuência, mas o patrocinador pode solicitar "*Scientific Advice and Protocol Assistance*".

Além da inspeção e dos relatórios periódicos de segurança e atualização das informações do CTD através das modificações substanciais e não substanciais, o Patrocinador também deve submeter através do CTIS relatórios de inspeção das autoridades de países terceiros relativos ao ensaio clínico.

- Informações sobre ensaios clínicos internacionais No Japão há um sistema de consulta através do qual é possível discutir/confirmar o plano para o ensaio clínico (incluindo detalhes do protocolo) de forma antecipada (antes da submissão). Na maioria dos casos, esse sistema é utilizado para entrar em acordo com PMDA sobre o desenho do protocolo etc. Trata-se de uma notificação que deve conter os seguintes documentos: justificativa científica, protocolo, TCLE, IB, outros documentos como bula, etc; documentos sobre controle mutagênico, documentos sobre a qualidade de produtos obtidos a partir de cultura de células.

Os documentos solicitados após a anuência são DSUR; relatórios de segurança (SUSAR); alterações parciais da submissão inicial; descontinuação/encerramento do ensaio clínico; descontinuação do desenvolvimento do produto e emendas ao protocolo, que devem ser enviadas especialmente quando forem modificados os itens previamente acordados com PMDA.

Algumas modificações podem ser submetidas em até 6 meses, exemplos: alteração de nome/endereço do fabricante ou responsável pelas vendas/terceiro, ou código do responsável/terceiro sem alteração no status de fabricação ou responsável pelas vendas.

Alteração/inclusão de PI, exclusão de centro de pesquisa, alteração de nome/endereço do comitê de revisão. Em caso de adição de um novo produto investigacional em um estudo clínico já em andamento, essa inclusão deve ser notificada 2 semanas antes da implementação. Os prazos para notificação de eventos adversos graves estão listados na tabela abaixo:

Standards of SAEs Reporting by MAH to PMDA			Domestic	Foreign
IMP	Serious	Unexpected	7 days(death)	7 days(death)
			15 days (Except "death")	15 days (Except "death")
		Expected	15 days (death)	15 days (death)
			-	-
Drugs* used other than "IMP"	Serious	Unexpected	7 days(death)	-
			15 days (Except "death")	-
		Expected	15 days (death)	-
			-	-
*Including concomitant drugs, control drugs, etc.				
Ref/Q13	https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210802I0060.pdf			

Tabela 02 – Padrões

de relato de SAEs ao PMDA.

Fonte: <http://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210802I0060.pdf>

Nas avaliações no local, a equipe de revisão do PMDA examina os dados nos locais onde foram coletados ou compilados. **Canadá (Health Canada)** 3.2 Corpo de Dados

Os patrocinadores devem registrar seus ensaios clínicos em um dos dois registros acessíveis ao público que aceitam informações de ensaios clínicos internacionais e são reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS): *ClinicalTrials.gov* e *Current Controlled Trials International Standard Randomized Controlled Trials Number Register*.

Referente a documentação pós-anuência a regulamentação do Canadá tem as submissões de "Amendments" que exigem aprovação prévia, e as notificações. O prazo de aprovação dos Amendments é de 30 dias e se for uma notificação deve ser submetido em 15 dias após a implementação.

Alterações de Solicitações de Ensaios Clínicos classificadas como "Amendments" (CTAs) são alterações nos suprimentos de medicamentos para ensaios clínicos que afetam a qualidade ou segurança do medicamento; alterações em um protocolo autorizado que alteram o risco para os participantes do ensaio clínico ou ambos.

As atividades de monitoramento são as Inspeções de locais clínicos. **Suíça (Swissmedic)** 05. Documentação de Segurança (versão atual da Brochura do investigador (IB) para MEs sem autorização de comercialização; para estudos *First-in-human* (FIH), relatórios de toxicidade, bem como relatório de modelagem PK(PD) (se aplicável), devem ser submetidos junto ao IB em cópia eletrônica.

07. Documentação de Qualidade (organizada conforme o guia descrito no Tópico 1 e que pode ser enviada de 3 formas: I. IMPD simplificado; II. IMPDs de um documento; III. IMPDs de estrutura 3m (de acordo com a estrutura do e-CTD)

6. Reino Unido (MHRA)- Dossiê de Medicamento Investigacional (todas as três seções (qualidade, clínica e não clínica) devem ser enviadas como um documento

consolidado, exceto nos casos em que os dados foram enviados anteriormente ao MHRA, caso em que podem ser remetidos)

Não há publicidade do parecer de aprovação, mas o estudo deve ser registrado no ISRCTN Registry ou ClinicalTrials.gov.

7. Austrália (TGA)• a razão pela qual o ensaio clínico terminou (por exemplo, conclusão normal, recrutamento insuficiente etc.)

O sistema de aprovação dos estudos clínicos na Austrália tem um envolvimento grande das instituições e do Comitê de Ética. Os ensaios clínicos são regulamentados pela legislação estadual e territorial da Austrália. O ambiente de ensaios clínicos na Austrália é amplo e há várias responsabilidades que cabem à *Therapeutic Good Administration* (TGA), aos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (HRECs), aos patrocinadores dos ensaios, às autoridades aprovadoras (instituições), aos investigadores e aos governos da Commonwealth e dos Estados e Territórios.

Com isso a Austrália tem um processo bem diferenciado com o CTN que exige muito pouca informação e com o maior envolvimento dos comitês de ética na revisão do protocolo e condução do estudo, pois no processo de notificação a documentação é bem reduzida. Para o processo de CTA, é exigido um resumo clínico, não clínico e de CMC. Não há menção a necessidade do envio de um plano de desenvolvimento. As informações de CMC são reduzidas comparados a outros países que enviam os dados no formato CTD.

Descrição das Possíveis Alternativas ao Enfrentamento do Problema Regulatório

Esta seção apresenta a descrição das possíveis alternativas ao enfrentamento do problema regulatório com as soluções identificadas para o alcance dos objetivos específicos. *alternativas regulatórias não normativas e normativas*. Todas as alternativas regulatórias elencadas, tanto normativas como não normativas, foram analisadas segundo os critérios de viabilidade apresentados pelo Guia de Análise de Impacto Regulatório - AIR (Guia nº 17, 2021) e consideradas viáveis (ANVISA, 2021).

Nesse contexto, uma alternativa que sempre deve ser considerada é a de manutenção da situação atual, ou seja, a possibilidade de não agir. A análise desta alternativa serve como linha de base para avaliar, posteriormente, se as alternativas escolhidas trataram adequadamente as causas identificadas e, conseqüentemente, o problema.

O processo de levantamento e posterior comparação das alternativas para enfrentamento do problema regulatório envolveu discussões conduzidas durante Oficinas mediadas pela COAIR, com a participação de representantes da COPEC. Essas Oficinas foram realizadas entre 31/08/2023 e 11/01/2024. As discussões pertinentes a cada tópico foram subsidiadas pelos modelos regulatórios implementados em diferentes países (vide seção “Mapeamento da Experiência Internacional” deste Relatório) e por contribuições recebidas por meio dos mecanismos de participação social utilizados ao longo do processo de AIR (vide seção “Participação Social” deste Relatório).

i. Alternativas não normativas

De acordo com o Guia de Análise de Impacto Regulatório da Anvisa – Guia nº 17/2021, as alternativas regulatórias não normativas se dão por meio de mecanismos de incentivos que não envolvem a edição de ato normativo. Em geral, a atuação não normativa está fundamentada em recomendações, incentivos econômicos, autorregulação, correção, campanhas de orientação e educação (ANVISA, 2021b). Entre os instrumentos regulatórios que se enquadram nessa categoria, destacam-se os Guias, de caráter recomendatório, os Manuais, e os documentos de Perguntas e Respostas, as Notas Técnicas e as ações de comunicação de forma geral, estes últimos voltados à orientação e informação (ANVISA, 2021b).

A RDC nº 9/2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos, já previa a elaboração de instrumentos não normativos de forma complementar à RDC, e atualmente estão disponíveis no portal da Anvisa um documento de Perguntas & Respostas com os principais questionamentos sobre a RDC nº 9/2015 (2ª edição, publicada em 31/01/2018), além de Manuais e Guias, como descritos a seguir:

Manuais:

- ✓ MANUAL PARA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E MONITORAMENTO DE SEGURANÇA EM ENSAIOS CLÍNICOS - 1ª Edição. Publicado em 21/09/2016;
- ✓ MANUAL PARA SUBMISSÃO DE RELATÓRIOS DE ACOMPANHAMENTO E FORMULÁRIOS DE INÍCIO E TÉRMINO DE ENSAIO CLÍNICO - 1ª Edição. Publicado em 21/09/2016;
- ✓ MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM) E DOSSIÊ ESPECÍFICO DE ENSAIO CLÍNICO - 3ª Edição. Publicado em 09/08/2017;
- ✓ MANUAL DE SUBMISSÃO DOS REQUISITOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS - MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS - 3ª Edição, 2019;
- ✓ MANUAL DE SUBMISSÃO DOS REQUISITOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS - 3ª Edição, 2019;
- ✓ MANUAL PARA SUBMISSÃO DE MODIFICAÇÕES, EMENDAS, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS - 5ª Edição. Publicado em 26/04/2021.

Guias:

- ✓ Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos - Inspeção em centros de Ensaio Clínicos - Guia nº 35/2020 - versão 2 – Anvisa;
- ✓ Guia de inspeção em Boas Práticas Clínicas (BPC) referente a ensaios clínicos com medicamentos e produtos biológicos - Inspeção em patrocinadores e Organizações Representativas de Pesquisa Clínica - Guia nº 36/2020 - versão 2 – Anvisa;
- ✓ Guia sobre estudos não clínicos necessários ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos - Guia nº 22/2019 - versão 1 – Anvisa.

Destacam-se ainda, a realização de *webinars*, como um espaço oportuno para a troca de informações, discussão técnica e para esclarecimento de dúvidas. Ademais, levando-se em conta as características do tema pesquisa clínica e a evolução contínua do conhecimento e a necessidade de revisão dos instrumentos regulatórios existentes, é importante planejar as atualizações e aprimoramentos das estratégias já adotadas, e elaborar novos instrumentos, para a efetiva atuação regulatória não normativa, em caráter complementar. Assim, espera-se que essas ações possam reduzir a assimetria de informação e contribuir para a democratização do acesso ao conhecimento relacionado ao tema regulatório em discussão.

Incluem-se dentre as formas de atuação regulatória não normativas, a autorregulação e a correção (ANVISA, 2021b). A autorregulação é um tipo de atuação regulatória recomendado quando não existem interesses públicos relevantes envolvidos, em especial, questões não relacionadas à segurança ou saúde, ou quando os riscos e os impactos envolvidos são baixos. Os sistemas de acreditação voluntária, a adoção voluntária a padrões técnicos ou códigos de conduta são exemplos de instrumentos utilizados na autorregulação.

A correção se distingue da regulamentação, pois não se trata de norma decidida por autoridades públicas. Em outras palavras, a correção ocorre quando um setor regulado específico desenvolve e administra seus próprios padrões, mas o governo fornece o apoio legal para permitir que eles sejam aplicados. Considera-se, portanto, que as estratégias

de adesão voluntária são consideradas viáveis apenas quando não há interesses públicos relevantes envolvidos, em especial, questões não relacionadas à segurança ou saúde, ou quando os riscos e os impactos envolvidos são baixos (ANVISA, 2021b). Ademais, deve-se atentar para o risco de captura da regulação por interesses de entes regulados em detrimento da proteção da saúde da população.

Nesse contexto, as medidas não normativas, como autorregulação e a correção, não são adequadas para avaliação e gestão do risco de pesquisas clínicas em seres humanos. Por isso, o levantamento de alternativas não normativas durante o processo de AIR, refletido no presente Relatório, desconsiderou esse tipo de abordagem, e focou nos instrumentos regulatórios complementares às medidas normativas, como aqueles citados no início da presente seção.

A pesquisa clínica, objeto da presente discussão, é um tema complexo, por isso é importante que sejam desenvolvidos mecanismos de comunicação clara com os agentes interessados, de forma a esclarecer sobre os pontos fortes e as limitações dos modelos regulatórios adotados (HPRA, 2017; SOUZA; HENRIQUES; LIMBERGER, 2022). Ao longo do processo de AIR, foi possível constatar a importância da construção de medidas voltadas à orientação e informação da população, de forma a esclarecer quanto aos benefícios e riscos da pesquisa clínica de forma geral, e das obrigações e direitos dos entes envolvidos.

Além da necessidade de orientar e informar a população, deve-se adotar mecanismos ou estratégias de orientação voltadas aos investigadores com o objetivo de esclarecê-los quanto aos princípios de Boas Práticas Clínicas (BPC) para a condução das pesquisas clínicas em centros de pesquisa. Por outro lado, deve-se fornecer o apoio e orientações necessárias aos representantes e/ou entidades representativas do setor regulado com o intuito de contribuir para a melhoria da qualidade das informações apresentadas por ocasião das solicitações de Anuência em Pesquisa Clínica, bem como das futuras Autorizações Sanitárias ou registro sanitário dos medicamentos em desenvolvimento. Adicionalmente, tais medidas contribuem para uma maior celeridade do processo de avaliação regulatória. Nesse sentido, a elaboração de versões atualizadas do documento de “Perguntas e Respostas” e a realização de novos *webinars* temáticos, abordando a qualidade dos medicamentos experimentais, por exemplo, são alternativas viáveis e relevantes para a melhoria do ambiente regulatório favorecendo o aumento das pesquisas clínicas no país.

A elaboração de novos Manuais e Guias, como os existentes atualmente de forma complementar à RDC nº 9/2015, é outra medida importante para a melhoria do ambiente regulatório. Tal alternativa complementa as medidas normativas discutidas ao longo do processo de AIR e contribuirá para uma melhor compreensão do texto normativo e para as melhores práticas relacionadas a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos (vide seção “Alternativa normativa: revisão da RDC nº 09 de 2015” do presente Relatório).

Por todo o exposto, e com o objetivo de tornar o ambiente regulatório adequado e favorável ao desenvolvimento de pesquisa clínica no Brasil, com maior celeridade e

transparência ao processo de avaliação regulatória das pesquisas clínicas que tenham a finalidade de apoiar o registro sanitário, foram levantadas as seguintes alternativas não normativas, a serem adotadas em caráter complementar às medidas normativas:

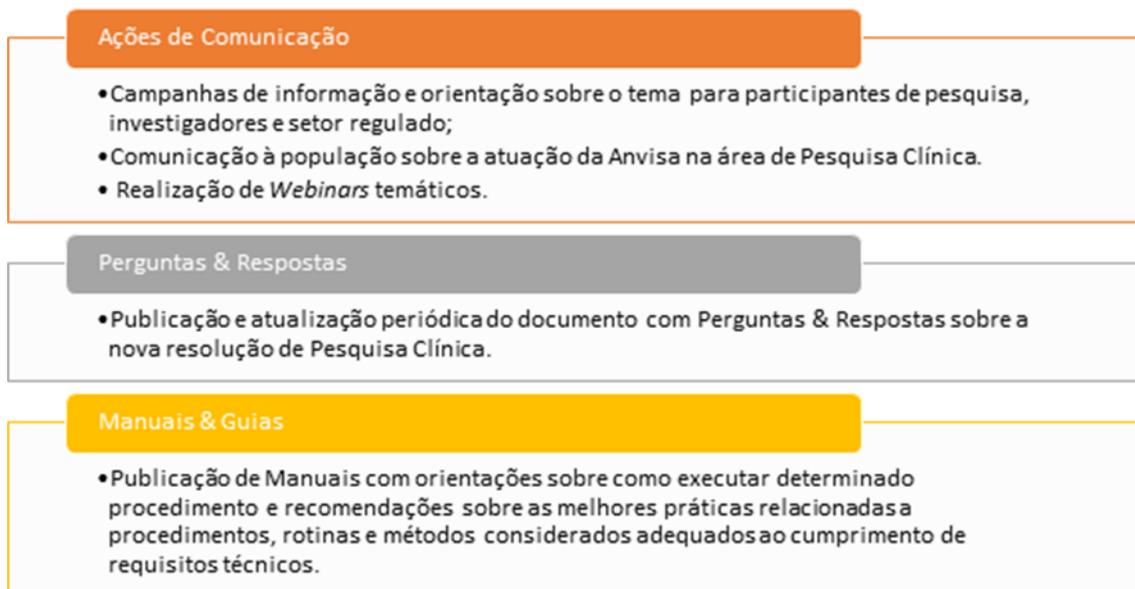


Figura 5: Alternativas não-normativas, a serem adotadas em caráter complementar às medidas normativas. Fonte: Elaboração própria.

As alternativas não normativas não foram submetidas à comparação formal de custos e impactos por não trazerem ônus ao agente regulado. Importa ressaltar que as propostas supracitadas ainda serão discutidas e aprimoradas, e que esses materiais serão elaborados e publicados em momento posterior à publicação da norma revisada. Além disso, as campanhas informativas demandam um planejamento em médio e longo prazo, a fim de se estabelecer um planejamento perene, continuado.

ii. Alternativa normativa: revisão da RDC nº 09 de 2015

Para fins de levantamento e avaliação das alternativas regulatórias de caráter normativo, a revisão da RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015, foi subdividida em diferentes temas, abordando alguns aspectos considerados mais críticos do seu texto atual. Outros temas foram identificados nas oficinas, mas devido à densidade e a complexidade da norma, optou-se por explorar e discutir os temas elencados na figura 6 em um primeiro momento de revisão da norma.

Para cada tema foram identificadas alternativas de atuação regulatória, considerando-se os subsídios das etapas anteriores. A alternativa de não ação (*status quo*) foi utilizada como referência para comparação das demais alternativas para cada tópico. Os diferentes tópicos e as respectivas alternativas, conforme levantamento inicial, são resumidas na figura a seguir (Figura 6).



Figura 6: Diagrama de alternativas identificadas referente à revisão da RDC nº 09/2015, com hierarquização conforme o tópico relacionado. O diagrama foi gerado utilizando a plataforma Mural.

Na figura acima são apresentadas todas as alternativas identificadas nas Oficinas, que foram submetidas, individualmente, à uma avaliação crítica quanto à sua viabilidade, levando-se em conta os seguintes fatores:

a) a plausibilidade da contribuição individual das alternativas para que os objetivos previamente definidos durante a AIR sejam alcançados;

b) a coerência técnico-científica e a viabilidade de implementação e manutenção das medidas; e

c) os riscos assumidos em cada cenário.

As alternativas consideradas inviáveis foram descartadas (BPF de medicamento experimental e relatório de acompanhamento anual e final), não sendo objeto das análises comparativas da etapa seguinte. A triagem e a eliminação de alternativas durante a análise de viabilidade estão alinhadas com o disposto no Guia de AIR 17/2021, conforme trecho transcrito a seguir: “As alternativas consideradas inviáveis devem ser descartadas e não serão objeto de comparação dos impactos, próxima fase da AIR” (ANVISA, 2021b).

As discussões individuais das alternativas identificadas para cada tópico são apresentadas a seguir.

➤ **Tema 1 - Dossiê do Medicamento Experimental (DME)**

Atualmente, a RDC nº 09/2015 prevê no Art. 38, Inciso VII – a submissão do Dossiê do Medicamento Experimental contendo os seguintes documentos:

a) descrição do IFA ou substância ativa, incluindo:

- 1. características físico-químicas, organolépticas e biológicas;*
- 2. nome e endereço do fabricante;*
- 3. método geral de obtenção;*
- 4. metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; e*
- 5. resultados de estudos de estabilidade.*

b) descrição do medicamento experimental, incluindo:

- 1. lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no medicamento acabado;*
- 2. composição quantitativa;*
- 3. descrição geral do processo de fabricação e embalagem com informações sobre a capacidade dos equipamentos;*
- 4. a metodologia analítica e os limites aceitáveis para garantir a identidade; e*
- 5. resultados de estudos de estabilidade que assegurem a utilização do medicamento experimental nos ensaios clínicos planejados.*

c) descrição do placebo, quando aplicável, incluindo:

- 1. composição;*
- 2. características organolépticas;*
- 3. processo de fabricação; e*
- 4. controles analíticos.*

- d) descrição do medicamento comparador quando este for modificado para a realização do ensaio clínico, incluindo informações que assegurem a manutenção das características originais do medicamento;*
- e) documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento;*
- f) modelo de rótulo(s) do(s) produto(s) sob investigação;*
- g) análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as BPL ou justificativa de ausência. Descrição dos riscos conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em estudos toxicológicos em modelos animais ou testes in vitro já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;*
- h) análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável, incluindo o embasamento de eficácia e segurança. Descrição dos riscos já conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em ensaios clínicos já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;*
- i) no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCM;*
- j) 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 resubmissão 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;*

A RDC nº 9/2015 instituiu o Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM) que consiste em um conjunto de documentos, dentre os quais destacam-se: o Plano de Desenvolvimento do Medicamento, a Brochura do Investigador (BI) e o Dossiê de qualidade do Medicamento Experimental (DME), além do protocolo clínico que constitui, junto com outros documentos, o Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC).

O DME reúne informações e dados acerca da produção, controle de qualidade e estabilidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) ou substância ativa, e do Medicamento Experimental. A opção pela exigência do DME como documento obrigatório na submissão do DDCM e a análise completa, independente de risco sanitário e/ou complexidade do medicamento experimental, se deu na perspectiva de que essa análise pudesse ser aproveitada para o registro, ou que permitisse que a análise para fins do registro fosse otimizada, reduzindo-se o tempo gasto.

Porém, ao longo do tempo, desde a publicação da RDC nº 9/2015, restou comprovado que essa prática não foi efetiva por inúmeras razões, dentre as quais destaca-se o fato de que o medicamento experimental, a depender do estágio de desenvolvimento, não possui todas as provas ou informações exigidas para o registro do medicamento. Acrescenta-se ainda o

fato de que não há um número suficiente de servidores ou revisores para analisar o DME com a profundidade exigida para fins de registro. A análise do DME para o desenvolvimento clínico não necessariamente condiz com a análise para fins de registro, pois a depender da etapa de desenvolvimento, o foco da análise pode mudar. Outro ponto importante é que não necessariamente o medicamento experimental chegará à fase de registro ou, se chegar, costuma ser muito tempo após a aprovação do DDCM, podendo ter havido muitas modificações ao longo do tempo, se distanciando da condição inicial em que houve a análise a autorização do desenvolvimento clínico.

A RDC nº 9/2015 passou a exigir a apresentação do DME e análise completa, independente do risco sanitário potencial e/ou complexidade do medicamento, como já mencionado. Por isso, pode haver um aumento evitável do tempo de análise a autorização do desenvolvimento clínico e do passivo de petições na fila.

O DME é necessário e deve ser apresentado com os documentos e as informações completas, condizentes com a etapa de desenvolvimento correspondente. Mas o DME pode ser dispensado, caso o medicamento experimental já esteja registrado no Brasil, cujo DME já foi apresentado no processo do registro. Ressalvados os casos em que haja modificações substanciais do medicamento experimental, devendo, nestes casos, ser apresentada a documentação complementar, conforme previsto na alínea i), VII, Art. 38, RDC nº 09/2015. Com base na avaliação de risco o DME poderá ser analisados de forma parcial ou completa ou até ter a análise dispensada, como previsto no Art. 38.

Para além da discussão sobre se a análise será completa ou parcial, de acordo com os critérios de risco, as alternativas a seguir discutem a obrigatoriedade ou não da apresentação do DME de forma completa, nos casos em que se optar pela análise parcial da documentação apresentada.

Nesse contexto, foram identificadas as seguintes alternativas:

(a) Manutenção do status quo

A manutenção do *status quo*, isto é, a exigência do Dossiê de qualidade do Medicamento Experimental como documento obrigatório na submissão do DDCM, e sua análise completa, independente de risco sanitário e/ou complexidade do medicamento experimental, foi mantida entre as alternativas para fins comparativos. O que se observou ao longo da vigência da RDC nº 9/2015, é que a exigência de análise completa do DME para todos os medicamentos experimentais, gerou um aumento significativo de tempo de análise, devido à complexidade e volume de informações a serem analisadas.

Com base na RDC nº 9/2015, independente da classificação de risco, deve ser realizada a análise completa de todos os DME. Por isso, como consequência do aumento do tempo de análise, houve um aumento da fila de petições de DDCMs e das demais petições, com atrasos significativos para início e conclusão da análise. A despeito do número insuficiente de servidores que por si só, justificaria o aumento das filas e os atrasos verificados atualmente, é evidente que quanto maior o número de documentos e/ou informações do DME, maior será o tempo necessário para análise desses documentos. Adiciona-se o fato de que, a despeito da

realização da análise completa do DDCM, não foi observada uma relação direta com redução do risco aos participantes. Além disso, a força de trabalho da equipe da COPEC, já muito reduzida, se concentrou nas atividades de anuência, em detrimento das ações de pós-anuência, como no monitoramento de eventos adversos e nas inspeções de Boas Práticas Clínicas (BPC).

Diante do exposto, é possível concluir que, caso os critérios atualmente dispostos na RDC nº 09/2015 sejam mantidos, no que se refere à exigência do DME para análise completa e independente de risco sanitário e/ou complexidade do medicamento experimental, prevalecerá um cenário de tempo de análise prolongado das petições de DDCM, aumento da fila de petições, inviabilizando a realização de inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC) nos centros de pesquisa e patrocinadores, além de comprometer a atuação da área no monitoramento de segurança dos participantes. Nesse contexto, o participante de pesquisa pode estar exposto a um risco maior que o risco de análise parcial do DME.

(b) Submissão de documentação parcial, conforme estratégia de risco

Como mencionado anteriormente, a partir da publicação da RDC nº 9/2015, ficou instituída a obrigatoriedade de apresentação da documentação completa do DDCM, incluindo o DME. No entanto, como já mencionado, a RDC nº 9/2015 não estabeleceu critérios para definir quais documentos deveriam ser apresentados, considerando-se o conjunto de documentos previstos na resolução, a depender do risco e/ou complexidade do medicamento experimental. Assim, prevaleceu a obrigatoriedade da apresentação da documentação completa e, para além disso, a obrigatoriedade da análise completa de todos os documentos, inclusive do DME.

O que a presente alternativa traz, portanto, é a proposta para que sejam definidos critérios de risco e/ou complexidade, e com base nesses critérios, somente os documentos que efetivamente serão analisados deveriam ser apresentados, isto é, seria submetida a documentação parcial, condizente com o risco e/ou complexidade e com a estratégia de análise adotada. Dentre as situações em que se aplicaria os critérios de risco e/ou complexidade, incluem-se, por exemplo, o fato de o medicamento ser inovador ou não, se a substância ativa já foi incluída em um medicamento registrado por Autoridade Regulatória Equivalente reconhecida pela Anvisa (AREE), se há alertas de segurança relacionados ao medicamento, se o estudo clínico já teve a aprovação por alguma AREE, além de outros fatores de risco, como o tipo de medicamento (sintético, biológico), a via de administração (oral, intramuscular, intravenosa) e a população a ser estudada (gestantes, idosos, crianças).

O que se verificou, no entanto, ao longo da vigência da RDC nº 9/2015 é que o maior tempo demandado dos servidores é na análise de toda a documentação apresentada. O fato de se apresentar a documentação completa, por si só, não significaria, a princípio, que o tempo seria aumentado, senão pela ausência de critérios que definissem quais, dos documentos apresentados, deveriam ser analisados, com base em risco e/ou complexidade. A única situação em que a RDC nº 9/2015 desobriga a empresa de apresentar a documentação

completa do DME não está baseada no risco ou complexidade, mas no fato do medicamento experimental já ter sido registrado pela Anvisa.

A documentação que compõe o DDCM, incluindo o DME, conforme previsto na RDC nº 9/2015, está em linha com o que é exigido por autoridades regulatórias internacionais reconhecidas e está condizente com a estratégia de convergência regulatória que a Anvisa vem adotando ao longo dos anos. Há que se considerar, no entanto, que a despeito dessa convergência, por diversas razões, incluindo o déficit do quadro de servidores, a documentação exigida atualmente pela RDC nº 9/2015 ainda está aquém, se comparada com a documentação exigida por outras autoridades estrangeiras equivalentes.

Por fim, há que se considerar que a definição de risco e complexidade, embora possa parecer mais evidente para algumas situações já reconhecidas, como o tipo de medicamento, a forma farmacêutica, via de administração, população, etc., isso não é tudo, e a definição de novos critérios de risco não é uma tarefa trivial. E não sendo trivial, conclui-se que será grande o desafio para a definição de novos critérios de risco e para definição sobre qual documentação deverá ser analisada com base em tais riscos. Adicionalmente, caso seja necessário fazer uma análise mais aprofundada por algum motivo de segurança ou uma investigação ou algum levantamento, a Anvisa não teria a documentação completa disponível, para efetuar a análise o que, poderia comprometer a segurança dos participantes de pesquisa.

(c) Submissão de documentação completa ou ampliada e análise conforme estratégia de risco

A presente alternativa propõe que toda a documentação do DME seja apresentada por completo, mas a definição sobre quais documentos deverão ser efetivamente analisados se baseie no risco e/ou complexidade do medicamento experimental. Como descrito na alternativa (b), como há uma dificuldade de se definir todos os fatores de risco, a norma poderá listar as situações de risco já conhecidas e com base nelas, determinar quais documentos do DDCM deverão ser analisados, bem como as situações em que não há necessidade de análise.

Na análise da documentação obtida no Diálogo Setorial e no Mapeamento da Experiência Internacional, descrito no capítulo VII desse relatório, e como já mencionado na alternativa anterior, observou-se que as autoridades regulatórias internacionais, exigem uma documentação mais aprofundada sobre o medicamento experimental, salvo exceções. O que se verifica é que 93% dos DDCM apresentados à Anvisa (Relatório de Atividades da COPEC, 2023), referem-se a desenvolvimento clínico global, isto é, são ensaios clínicos multinacionais, patrocinados por empresas globais. Dessa forma, o DDCM, na maioria das vezes são instruídos com a mesma documentação submetida pelos patrocinadores às autoridades internacionais, como FDA, EMA, HC, PMDA e outras. Portanto, o Dossiê apresentado à Anvisa é composto pela documentação completa ou ampliada, organizada de acordo com o formato estabelecido no Guia M4 do ICH, do qual o Brasil é signatário.

Ressalta-se que desde 2020, o DDCM e toda a documentação relacionada é submetida à Anvisa exclusivamente pelo sistema de peticionamento eletrônico, em arquivos pdf devidamente identificados e separados por assunto, não demandando qualquer esforço

adicional da equipe técnica, sob o ponto de vista operacional. A partir da definição prévia sobre quais documentos do Dossiê de qualidade do Medicamento Experimental deverão ser analisados, basta que o revisor os identifique dentre os documentos disponíveis no sistema Datavisa.

Acerca da definição de critérios com base em risco e/ou complexidade do medicamento experimental e posterior definição dos documentos a serem analisados, dadas as dificuldades já citadas, propõe-se que seja incluída na resolução um critério geral sobre a admissibilidade da avaliação do DME com base em risco e/ou complexidade, e a definição geral de complexidade acompanhada de exemplos, além da previsão da admissibilidade de análise por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE), através do procedimento de “*Reliance*”.

Tendo em vista que o desenvolvimento clínico envolve inovações e novos medicamentos que podem trazer novos riscos e envolver diferentes complexidades, propõe-se que os dados e informações que deverão compor o DME e os critérios de risco e complexidade sejam incluídos em um instrumento regulatório separado da RDC, como uma Instrução Normativa. Assim, se tornará mais fácil a atualização desses critérios à medida que forem surgindo.

Diante do exposto, conclui-se que a alternativa “(c)” é a mais adequada, dentre as alternativas discutidas, pois considerada a real situação da Anvisa, sobretudo no tocante ao déficit de servidores, é a alternativa que mais se aproxima das melhores práticas internacionais de regulação de pesquisa clínica, para fins de registro de medicamento, e garantir qualidade do medicamento experimental e segurança dos participantes, além de criar um ambiente favorável à realização de ensaios clínicos no Brasil.

Referente à aplicação de procedimento otimizado de análise, como nos casos de aplicação de práticas de confiança (*Reliance*), o Art. 9º da RDC nº 750, de 6 de setembro de 2022, que dispõe sobre o procedimento otimizado de análise, independente da documentação a ser protocolada para o procedimento otimizado de análise, o solicitante deve submeter a documentação integral técnica e legal prevista nos regulamentos sanitários vigentes, salvo se excetuado em atos normativos específicos (ANVISA, 2022 (b)).

Espera-se que haja uma redução do tempo de análise de DDCM, quando se tratar de medicamentos menos complexos e de menor risco, e uma redução da fila de petições. Com a análise baseada em risco, como proposta na alternativa “(c)” permite que a reduzida força de trabalho da COPEC possa ser direcionada para a análise de processos considerados de maior risco e/ou complexidade e, para a realização de ações de monitoramento e de inspeções de Boas Práticas Clínicas, sem comprometer a qualidade da documentação apresentada, que pode ser consultada a qualquer momento.

Por todo o exposto, propõe-se o seguinte texto normativo para substituição do disposto atualmente na RDC nº 09 de 2015:

“[...]”

DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE OTIMIZADA DE ENSAIO CLÍNICO, MODIFICAÇÕES DE QUALIDADE E EMENDAS SUBSTANCIAIS

Seção I

Com base em práticas de confiança regulatória (Reliance)

Art. 41. O procedimento otimizado de análise poderá ser aplicado, quando solicitado pelo patrocinador, nos termos desta resolução, aos seguintes assuntos de petição:

[...]

Subseção I

Dos documentos sujeitos à análise otimizada

Art. 42. Todos os documentos previstos nesta resolução para cada assunto de petição devem ser integralmente apresentados, e os seguintes documentos poderão ter a análise otimizada:

[...]

Seção II

Com base na avaliação de risco apoiada pela experiência de uso do Medicamento Experimental

Subseção I

Dos documentos sujeitos à análise otimizada

Art. 52. Todos os documentos previstos nesta resolução para cada assunto de petição devem ser integralmente apresentados e os seguintes documentos poderão ter a análise otimizada:

[...]”

➤ **Tema 2 - Análise dos Ensaio Clínicos (Dossiê Específico de Ensaio Clínico - DEEC)**

No Art. 38, inciso VIII, a RDC nº 9/2015, estabelece os documentos a serem apresentados no Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC):

VIII - dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil. Esses dossiês devem ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico. Cada processo deve ser vinculado ao DDCM e submetido pelo patrocinador ou por ORPC. O dossiê deve ser composto dos seguintes documentos:

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

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

d) comprovante de registro do ensaio clínico 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);

No Art. 34, Parágrafo único, a RDC nº 09/2015 prevê a submissão de pelo menos um DEEC para cada DDCM:

Art. 34. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional.

Parágrafo único. Para fins de análise do DDCM, deve ser protocolizado pelo menos um dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil.

Com base no descrito na RDC nº 9/2015, é obrigatória a submissão de pelo menos um DEEC, vinculado ao DDCM, para que a análise de ambos os processos seja realizada conjuntamente. Importante ressaltar que não obstante a análise do DDCM está condicionada à presença do DEEC correspondente, chamado de DEEC inicial, a RDC nº 9/2015 não estabelece um prazo para a empresa patrocinadora submeter o DEEC, após ter submetido DDCM. Adicionalmente, de acordo com a RDC nº 9/2015, ambos os dossiês (DDCM e DEEC) deverão ser analisados de forma completa, independente do risco e/ou complexidade do medicamento experimental ou do protocolo de pesquisa.

Além do DME, ainda fazem parte do DDCM, a Brochura do Investigador (BI), além do protocolo clínico, que é apresentado no DEEC. Eventuais alterações na norma em relação ao PDME e a BI, não foram discutidas. O PDME é um documento com informações resumidas sobre o desenvolvimento do medicamento dos participantes. A BI é um documento reúne informações importantes, sobretudo em relação à segurança. Eventualmente, a BI poderá até ser suprimida, mas somente quando se tratar de medicamentos já registrados, com informações relevantes sobre o uso do medicamento registrado. As alternativas a serem comparadas levam em consideração a análise conjunta do DDCM e do DEEC inicial, como previsto atualmente na RDC nº 9/2015 e quando se leva em conta o risco e/ou a complexidade individual do DDCM ou DEEC (protocolo clínico/ensaio clínico), do medicamento experimental ou do protocolo clínico.

Para fins de avaliação de risco, também será considerada a situação em que o DME e/ou o protocolo clínico já tenha sido aprovado por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE). Não se deve considerar, no entanto, que o fato de ter havido a aprovação do DDCM e/ou DEEC por AREE, significa que o desenvolvimento clínico é de maior ou menor risco. O procedimento de *Reliance* se encontra implementado na Anvisa, e quando atendidos os critérios descritos na resolução, permitirá que seja aplicada a análise reduzida ou simplificada do DDCM e/ou do DEEC.

Dessa forma, são propostas as seguintes alternativas:

(a) Manutenção do status quo

A manutenção do status quo, isto é, a análise de ambos os processos de DDCM (DME) e DEEC inicial (protocolo clínico), de forma completa e independente de risco sanitário e/ou complexidade do medicamento experimental, foi mantida entre as alternativas para fins comparativos. O que se observou ao longo da vigência da RDC nº 9/2015, como discutido anteriormente, foi que não restou demonstrado que a análise completa do DME, independente do risco e/ou complexidade, resultou em maior segurança para os participantes de pesquisa clínica.

Com a força de trabalho disponível atualmente na COPEC, a maioria dos processos mantem-se na fila aguardando análise por tempo maior que o tempo normativo, para a primeira manifestação da Anvisa. Com a manutenção do status quo a situação de atrasos poderá se agravar, especialmente se houver um aumento de demanda. Adicionalmente, optando-se pela manutenção do status quo, isto é, sem considerar o risco e/ou complexidade do medicamento experimental ou protocolo clínico, poderá ocorrer um esforço desnecessário da equipe técnica para a realização da análise completa do DDCM e/ou DEEC de menor risco ou complexidade, em detrimento de outras ações que favorecem a segurança dos participantes.

(b) DDCM (DME ou IMPD) e DEEC: análise completa ou reduzida/otimizada, dependendo do risco

A presente alternativa foi levantada considerando o risco potencial de avaliação dos estudos clínicos. Para fins de discussão das alternativas listadas neste tópico, a análise otimizada ou reduzida diz respeito a uma análise parcial ou simplificada, baseada em critérios de risco e/ou complexidade do DDCM e/ou DEEC. Para a avaliação de risco deve-se levar em conta aspectos relacionados ao medicamento experimental, ao paciente ou participante do ensaio clínico, bem como da doença ou condição a ser tratada ou prevenida e os aspectos operacionais:

- Medicamento: origem do IFA ou substância ativa, tipo ou categoria, forma farmacêutica, concentração, via de administração, complexidade e grau de inovação, tempo de exposição ou regime posológico, alertas de segurança relacionados ao medicamento
- Ensaio Clínico: desenho, aprovação por outra autoridade internacional
- População: idosos, crianças, gestantes
- Doença: aguda, crônica, situação epidemiológica particular
- Operacional: atividades descentralizadas de EC, Dossiê de qualidade do medicamento experimental e protocolo clínico aprovado por AREE

Essa alternativa considera que a análise do DDCM (DME) e/ou do DEEC (protocolo clínico) poderá ser realizada de forma completa ou reduzida a depender dos critérios de risco e/ou complexidade envolvidas. No tocante à análise do DDCM, ou mais especificamente ao DME, como discutido na alternativa “c” referente a esse tópico, restou claro que a adoção de critérios de risco e/ou complexidade para se definir se a análise será completa, parcial ou reduzida, é a estratégia mais adequada e alinhada com as melhores práticas de regulação adotadas por autoridades internacionais.

O mesmo raciocínio descrito para a análise do DDCM, deve se aplicar como estratégia para a análise do DEEC, considerando-se os riscos específicos ao protocolo clínico, como o desenho do estudo, as novas estratégias de delineamentos, como *Umbrella trial*, *Basket Trial* e *Platform Trials*, através de *Master Protocol* e subprotocolo, fase do ensaio clínico, populações estudadas etc.

Nesse contexto, com base nos critérios de risco, serão definidos os documentos que obrigatoriamente deverão ser analisados, definindo-se, portanto, se a análise do DDCM (DME) e/ou DEEC será completa ou reduzida. Deve-se considerar que a análise reduzida do DDCM (DME) e/ou DEEC, sem a devida avaliação dos riscos envolvidos, poderá expor os participantes de ensaios clínicos brasileiros, a condições não aplicáveis, como no caso do uso de comparadores não avaliados no país, situação epidemiológica particular, além de diminuir a credibilidade do país na aprovação dos estudos.

(c) DDCM: análise completa ou reduzida/otimizada do DME, dependente do risco + DEEC: análise completa, independente do risco

A terceira alternativa considera a análise completa ou reduzida, a depender do risco, mas somente no tocante à análise do DDCM (DME), enquanto o DEEC será sempre analisado de forma completa, independente do risco. A vantagem dessa alternativa em relação à anterior é que nesse caso todos os protocolos serão avaliados de forma completa e independente do risco. Essa hipótese permitiria que os protocolos clínicos fossem adequados à realidade brasileira em todos os aspectos (população, comparadores, perfil epidemiológicos, etc), sempre que necessário, garantido mais segurança aos participantes brasileiros.

No entanto, deve-se levar em conta que 93% dos DEECs submetido para a avaliação da COPEC, referem-se a ensaios clínicos globais e desses, 59% são ensaios clínicos de fase 3 e desses, 37% são ensaios clínicos oncológicos (Relatório de atividades COPEC, 2022). Dessa forma, considerando-se esse perfil de ensaios clínicos, de fase tardia, geralmente os protocolos clínicos já estão em execução em outros países, após a avaliação e autorização de outras autoridades regulatórias internacionais, como FDA, EMA, PMDA, HC, etc. Dessa forma, para além da aplicação da análise completa, independente do risco, deve-se considerar o uso do procedimento de *Reliance*, que em 2023 foi aplicado em 56% dos estudos autorizados. Portanto, excetuando-se os DEECs que serão enquadrados no procedimento de *Reliance*, restarão em torno de 44% de DEECs para a análise completa.

(d) DDCM: análise reduzida/otimizada do DME, independente do risco + DEEC: análise completa, independente do risco

Essa alternativa propõe uma análise otimizada para todos os DDCM (DME) e uma análise completa para todos os DEECs, independente da avaliação de risco. Avaliar de forma otimizada ou reduzida indiscriminadamente todos os DDCMs (DME) pode acelerar o tempo de análise das petições de pesquisa clínica e diminuir a fila, porém existe um risco potencial para os participantes de pesquisa, uma vez que as informações de qualidade de todos os medicamentos, sejam complexos ou não, seriam analisados de forma simplificada. Em contrapartida todos os DEECs, seriam analisados de forma completa, ou seja, os protocolos

podem ser mais adequados à realidade brasileira, ressalvadas as considerações feitas na alternativa anterior acerca da análise completa do DEEC.

(e) DDCM: análise reduzida/otimizada do DME, independente do risco + DEEC: análise completa ou reduzida/otimizada, dependente do risco

Essa alternativa propõe a análise otimizada/reduzida do DDCM (DME), independente do risco, e a análise completa ou otimizada/reduzida do DEEC a depender do risco envolvido. Nesse caso, considera-se os mesmos comentários descritos nas alternativas “d” e “b” respectivamente, sobre a análise reduzida do DDCM (DME) sem levar em conta o risco envolvido, e a análise completa ou reduzida do DEEC, a depender do risco envolvido, respectivamente.

(f) DDCM: análise completa do DME, independente do risco + DEEC: análise completa ou reduzida/otimizada, dependente do risco

Essa alternativa propõe a análise completa do DDCM (DME), independente do risco, e a análise completa ou otimizada/reduzida do DEEC a depender do risco envolvido. Nesse caso, considera-se os mesmos comentários descritos nas alternativas “a”, que seria a manutenção do status quo, e a alternativa “b”, respectivamente, sobre a análise completa do DDCM (DME) sem levar em conta o risco envolvido, e a análise completa ou reduzida do DEEC, a depender do risco envolvido, respectivamente. Essa alternativa não altera a situação atual acerca da análise do DDCM (DME), e, portanto, assim como descrito para a alternativa “a”, gera uma carga administrativa tanto para o setor regulado como para Anvisa, comprometendo o cumprimento dos princípios de eficiência na Administração Pública.

Diante do exposto, conclui-se que a alternativa “(b)” é a mais adequada, dentre as alternativas discutidas, pois é a alternativa que mais se aproxima das melhores práticas internacionais de regulação de pesquisa clínica, além de salvaguardar a segurança dos participantes e criar um ambiente favorável à realização de ensaios clínicos no Brasil. Essa alternativa considera que a decisão sobre a análise completa ou parcial/otimizada do DDCM (DME) e DEEC se dê a partir da avaliação do risco envolvido.

Espera-se que haja uma redução do tempo de análise de DEEC, quando se tratar de protocolos de menor risco, e uma redução da fila de petições. Com a análise baseada em risco, como proposta na alternativa “(b)” permite que a reduzida força de trabalho da COPEC possa ser direcionada para a análise de processos considerados de maior risco e/ou complexidade e, para a realização de ações de monitoramento e de inspeções de Boas Práticas Clínicas, sem comprometer a qualidade da documentação apresentada, que pode ser consultada a qualquer momento.

Por todo o exposto, propõe-se o seguinte texto normativo para substituição do disposto atualmente na RDC nº 09 de 2015, referente ao Dossiê Específico de Ensaios Clínicos (DEEC):

“[...]”

CAPÍTULO V

DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE OTIMIZADA DE ENSAIO CLÍNICO, MODIFICAÇÕES DE QUALIDADE E EMENDAS SUBSTANCIAIS

Seção I

Com base em práticas de confiança regulatória (Reliance)

Art. 41. 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 de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação;
- IV. Emenda Substancial a Protocolo Clínico.

Subseção I

Dos documentos sujeitos à análise otimizada

Art. 42. Todos os documentos previstos nesta resolução para cada assunto de petição devem ser integralmente apresentados, e os seguintes documentos poderão ter a análise otimizada:

I - Brochura do Investigador (BI), exceto quando se tratar de ensaios clínicos considerados complexos e de vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares;

II - O Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do Medicamento Experimental (DME) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), exceto os estudos de estabilidade, quando a recomendação de armazenamento for em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C);

III - O protocolo do ensaio clínico, exceto quando se tratar de ensaios clínicos considerados complexos, e de vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares.

[...]

Com base na avaliação de risco apoiada pela experiência de uso do Medicamento Experimental

Subseção I

Dos documentos sujeitos à análise otimizada

Art. 52. Todos os documentos previstos nesta resolução para cada assunto de petição devem ser integralmente apresentados e os seguintes documentos poderão ter a análise otimizada:

I - Brochura do Investigador (BI), quando se tratar da categoria de risco **VIII.a** e **VIII.c**, descrita no Art. 6º;

II - O Dossiê do Medicamento Experimental (DME) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), quando se tratar das categorias de risco **VIII.a**; **VIII.b**; **VIII.c** e **IX.a** descritas no Art. 6º, exceto no que se refere aos estudos de estabilidade.

§ 1º Para fins do descrito no caput, para os casos que se enquadrarem na categoria **IX.e**, serão analisadas as informações do DME ou IMPD relacionadas com as modificações realizadas;

§ 2º 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 DME ou IMPD também poderá ser otimizada.

[...]"

➤ Tema 3 - Submissão do relatório de estudos não clínicos

O desenvolvimento de novos medicamentos está baseado em três áreas-chaves: qualidade do candidato a medicamento e o IFA (caracterização - pureza, potência e estabilidade, produção e controle de qualidade), os ensaios não clínicos e os ensaios clínicos. Os objetivos do ensaio não clínico é avaliar a segurança não clínica do IFA/medicamento, em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, cujos resultados são usados para estimar uma dose inicial segura e um intervalo de doses para os testes em humanos (ensaios clínicos) e para identificar parâmetros para monitoramento clínico de potenciais efeitos adversos" (ICH, 2009).

Os testes a serem realizados nos ensaios não clínicos e as preocupações em relação à segurança podem variar a depender, por exemplo, se os dados a serem obtidos terão o objetivo de subsidiar o uso do candidato a medicamento pela primeira vez em humanos (inglês, *First in Human* – FIH) ou não. Em geral, o objetivo dos ensaios clínicos de FIH é avaliar a tolerabilidade, segurança, farmacocinética (FC) e farmacodinâmica (FD) de uma nova droga em humanos e explorar como os efeitos observados nos ensaios não clínicos se traduzem em humanos (EMA, 2017). Os ensaios clínicos *first-in-human* (FIH) são os estudos iniciais de Fase 1 e, portanto, apresentam desafios significativos em relação ao seu design e segurança, principalmente se comparados com os ensaios clínicos Fase 1, cujo candidato a medicamento já tenha sido usado em humanos.

De acordo com o Guia E6(R2), os ensaios não clínicos devem ser apresentados na Brochura do Investigador (BI), incluindo os resultados de estudos farmacológicos, toxicológicos, farmacocinéticos e de metabolismo. A metodologia utilizada, os resultados e a relevância dos achados devem ser explicados e, quando apropriado, também devem ser incluídas informações sobre animais e doses. Além dos resultados dos ensaios não clínicos, devem ser incluídas na BI, informações sobre as propriedades físicas, químicas e farmacêuticas e formulação do candidato a medicamento, além de informações sobre a experiência do uso do medicamento em seres humanos (ensaios clínicos), incluindo dados toxicológicos, farmacocinética, metabolismo, segurança, eficácia e, quando possível, resumos de cada ensaio clínico realizado e, por fim, um resumo dos dados e orientações para os investigadores, incluindo uma discussão geral dos dados não clínicos e clínicos para que eles tenham a interpretação mais informativa dos dados disponíveis. Isso ajudará os investigadores a antecipar reações adversas a medicamentos (RAMs) ou outros problemas em ensaios clínicos (ICH, 2016).

As principais autoridades regulatórias (EMA, NCA, etc.) exigem que a BI esteja atualizada para qualquer medicamento em desenvolvimento e seja atualizada pelo menos uma vez ao ano sempre que estejam disponíveis informações de segurança novas e pertinentes (Art. 55º Regulamento UE 536/2014). Quando o medicamento experimental for registrado e sua farmacologia for amplamente conhecida, algumas autoridades aceitam a BI menos extensiva, e em alguns casos, a BI pode ser substituída pelo Resumo das Características do Medicamento (RCM), que é um documento que contém informações sobre o medicamento para profissionais de saúde que é fornecido com um medicamento autorizado (bula).

Atualmente as informações referentes aos ensaios não-clínicos fazem parte da Brochura do Investigador (BI) conforme descrito no Inciso IVc do Art. 38 da RDC nº 09/2015:

Art. 38. O DDCM submetido à Anvisa deve ser composto pelos seguintes documentos:

...

IV - brochura do Investigador contendo uma descrição dos seguintes tópicos:

a) medicamento experimental;

b) formulação;

c) efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável;

d) informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; e

e) possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.

No que se refere a esse tema, o que se discute é se haveria a necessidade de apresentação de um relatório completo dos ensaios não clínicos, além das informações atualmente solicitadas na BI, levando-se em consideração que para o primeiro estudo em seres humanos, em inglês *First-in-human (FIH)*, informações detalhadas sobre os ensaios não clínicos deveriam ser exigidas, além dos resumos que já são exigidos atualmente na Brochura do Investigador.

Dessa forma, são propostas as seguintes alternativas:

(a) Manutenção do status quo

A manutenção do *status quo*, significa que os dados dos ensaios não-clínicos continuarão sendo apresentados na BI, na forma resumida, sem distinção entre ensaios não clínicos para subsidiar ensaios clínicos Fase I com medicamentos com experiência de uso em humanos, ou usados pela primeira vez em humanos.

Porém, o ensaio não clínico, quando tem o objetivo de subsidiar um ensaio clínico FIH, geralmente é mais abrangente, especialmente no que se refere aos testes *in vivo*, em que a seleção da espécie e o modelo animal e outras características são fundamentais. A espécie e modelo animal são selecionados com base em semelhanças com a resposta biológica humana esperada ao fármaco de interesse. Portanto, há desafios em extrapolar os dados não clínicos para humanos, porque pode haver o risco de que o modelo animal não abranja todas as características de uma condição médica que afeta humanos (além de outros aspectos que tornam os ensaios FIH mais críticos e/ou de maior risco).

(b) Relatório detalhado de não clínico (Fase I - FIH), além da versão resumida na BI

A segunda alternativa considera incluir um relatório detalhado, como documento em separado, dos dados não-clínicos, além da Brochura do Investigador (BI), nos casos de ensaios não clínicos para subsidiar ensaios clínicos de Fase I, FIH.

Autoridades regulatórias como a Swissmedic (Suíça) e PMDA (Japão), estabelecem em seus regulamentos, a necessidade de apresentação de relatórios de toxicidade e de modelos PK/PD, além da BI. Os dados farmacocinéticos (PK) pré-clínicos fornecem os dados para a construção das curvas de exposição-resposta necessárias para fornecer uma estimativa do intervalo de doses terapêuticamente relevante para que os estudos de FIH sejam eficientes e informativos. Estudos *in vitro* de metabolismo e interação medicamentosa (DDI) informam a necessidade de avaliar os riscos de DDI logo no início de um programa de desenvolvimento. A avaliação toxicológica dos candidatos a medicamentos não é apenas necessária para atender aos requisitos regulatórios, mas também leva idealmente à compreensão da farmacologia no alvo e fora do alvo, para que o risco translacional para humanos possa ser minimizado (Shen J, 2019).

O regulamento UE 536/2014 estabelece que a BI deve ser preparada com base em todas as informações e provas que fundamentem o ensaio clínico proposto e a segurança da utilização do medicamento experimental no ensaio clínico e deve ser apresentada sob a forma de resumos. E acrescenta que “se o medicamento experimental estiver autorizado e for utilizado de acordo com os termos da autorização de introdução no mercado, o resumo das características do medicamento (RCM) aprovado constituirá a BI” (EMA, 2014).

A autoridade regulatória do Canadá (Health Canada, HC) estabelece que se o objetivo do estudo clínico for a extensão da duração do tratamento deve ser apresentada a BI atualizada ou informação equivalente com dados de estudos toxicológicos e segurança clínica. Nos casos de estudos com produtos biológicos e radiofármacos, deve ser apresentada a IB atualizada ou um documento à parte descrevendo qualquer nova informação de qualidade do medicamento. Portanto, o regulamento da UE (Regulamento 536/2014) e do Canadá (Health Canada) não faz menção a qualquer exigência de documento ou prova adicional para os casos de ensaios não clínicos para subsidiar ensaios clínicos FIH.

Diante do exposto, conclui-se que a alternativa “(b)” é a mais adequada, dentre as alternativas discutidas, pois é a alternativa que mais se aproxima das melhores práticas internacionais de regulação de pesquisa clínica, a despeito de somente as autoridades Swissmedic e PMDA destacarem claramente essa necessidade em seus regulamentos. No

entanto, as demais autoridades que não citam a necessidade de apresentação de documento adicional à BI, para os casos de ensaios não clínicos para subsidiar ensaios clínicos FIH, se utilizam da prerrogativa de solicitar documentos adicionais, quando necessário. Do mesmo modo, durante a análise do DDCM e/ou DEEC a Anvisa poderá solicitar documentos adicionais, quando devidamente justificado, conforme previsto na resolução RDC nº 9/2015.

O próprio Guia ICH E6(R2) descreve que se espera que o tipo e a quantidade das informações disponíveis da BI variem conforme o estágio de desenvolvimento do medicamento experimental. A escolha da alternativa “b” poderia resultar na obrigatoriedade de apresentação do relatório adicional à BI para todos os ensaios não clínicos que subsidiem ensaios clínicos fase 1, FIH, sem uma prévia avaliação sobre eventuais situações em que não haveria essa necessidade. Nesse contexto poderia haver um aumento no tempo de análise, não necessariamente justificável. Por isso, concluiu-se que deverá ser previsto na resolução que o relatório em separado poderá ser solicitado, e as orientações mais detalhadas serão abordadas em Manual específico.

Diante do exposto, foi redigida a seguinte proposta de texto normativo:

“[...]

CAPÍTULO III

DO PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO

Seção I

Da submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (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:

[...]”

III - Brochura do Investigador (BI), contendo:

1. As informações mínimas descritas no Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações;
2. 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, de forma complementar à BI;
3. [...];
4. [...];
5. A Anvisa editará orientações complementares para o cumprimento do disposto na alínea “b”.

[...]"

➤ Tema 4 - Ensaios Clínicos pós-comercialização (Fase IV)

O ensaio clínico fase IV é realizado com o objetivo de avaliar se os resultados obtidos na fase anterior são reproduzidos ou aplicáveis para um maior número de pacientes em uso do medicamento, na indicação terapêutica aprovada pela autoridade regulatória. Nessa fase são avaliados potenciais eventos adversos, toxicidades ou efeitos secundários que podem ocorrer longo do tempo, relacionados ao novo tratamento e que nem sempre são observados nos ensaios clínicos anteriores. Do mesmo modo, o ensaio clínico fase IV pode ser realizado para avaliar o quão eficaz e/ou efetivo o novo tratamento se mostra ser ao longo do tempo de uso pela população, após sua provação e disponibilização no mercado. Os ensaios clínicos fase IV são realizados após a aprovação pela autoridade regulatória e comercialização do medicamento, na indicação aprovada, e por isso são chamados de ensaios clínicos de vigilância pós-comercialização (inglês, *post-marketing surveillance*, PMS) ou estudo de segurança pós-autorização (inglês, *Post-authorisation safety studies*, PASS)

Nem todos os estudos de Fase IV são estudos de vigilância pós-comercialização (PMS) mas todo estudo de PMS é um estudo de fase IV. Como os ensaios clínicos de PMS são realizados com medicamentos nas indicações terapêuticas e condições de uso aprovadas, eles podem ser considerados como "estudos observacionais". Um estudo observacional é um estudo não intervencionista que apenas "observa" o que está acontecendo em tratamentos aprovados, não implicando, portanto, intervenções experimentais. No entanto, embora os ensaios clínicos PMS sejam estudos observacionais, nem todos os estudos observacionais são "pós-aprovação".

Um estudo observacional pode ser realizado sem incluir nem mesmo o uso de um medicamento (por exemplo, observar a evolução de uma doença específica durante um período determinado) e, portanto, esse tipo de estudo não é "pós-aprovação". Estudos pós-aprovação são necessários para gerar informações adicionais sobre um medicamento comercializado, geralmente dados relacionados a aspectos de segurança e eficácia. Em outras palavras, os estudos pós-comercialização não incluem intervenções experimentais, apenas a observação de uma terapia já autorizada. Portanto, para fins da resolução RDC nº 9/2015 e para a discussão das alternativas aqui elencadas, os ensaios clínicos fase IV de pós-comercialização são do tipo observacional.

O Art. 3º da RDC nº 09/2015 aborda os ensaios clínicos pós-comercialização, fase IV, conforme segue:

Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) não são objeto primário desta norma estando sujeitos apenas à Notificação de Ensaio Clínico, devendo ser iniciados somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.

I- excetuam-se do disposto no caput, os ensaios clínicos fase IV envolvendo vacinas e ensaios que objetivem avaliar a eficácia e a segurança para fins de registro ou renovação, os quais são considerados como ensaios clínicos fase III;

II- nos casos de ensaios clínicos fase IV cujo medicamento já possua um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) aprovado na Anvisa, a petição de Notificação deve ser vinculada ao DDCM;

III- ensaios clínicos fase IV e observacionais que não fazem parte de um DDCM previamente aprovado e que envolvam procedimentos de importação ou exportação, estarão sujeitos à Notificação de Ensaio Clínico e emissão de um Comunicado Especial Específico (CEE) em até 30 (trinta) dias corridos, a partir da data de recebimento da notificação pela Anvisa,

IV- a Notificação de Ensaio Clínico deve ser composta pelos seguintes documentos:

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

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

Dessa forma, são propostas as seguintes alternativas:

a) Manutenção do status quo

A manutenção do *status quo* significa que os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) continuarão não sendo objeto da norma, mas continuarão sendo notificados ao DDCM, se tiver um DDCM aprovado (código 550 - vinculável ao DDCM), ou utilizar o código de assunto 10040 (não vinculável ao DDCM), caso não tenha o DDCM aprovado, e precise de importar/exportar algum insumo clínico. Em qualquer uma das duas situações, havendo necessidade de importação/exportação de insumos clínicos, deverá ser emitido o comunicado Especial Específico (CEE) em até 30 (trinta) dias corridos, a partir da data de recebimento da notificação pela Anvisa. Caso a notificação seja vinculada a um DDCM, o Documento para Importação (DI) ou Comunicado Especial (CE) do DDCM, será atualizado para a inclusão do ensaio clínico Fase IV e dos respectivos insumos a serem importados. Caso não tenha um DDCM aprovado, será emitido um Documento para importação (DI).

Entre 2022 e 2023, foram submetidas 41 notificações de estudos fase IV (12 vinculadas a DDCMs e 29 não vinculados). Desses, 12 foram encerrados por não serem fase IV ou por não envolverem nenhum insumo a ser importado. Os demais foram estudos de prevalência de doenças, respostas a tratamentos, mas sem nenhuma relação com os estudos e/ou DDCM aprovados e, na maioria, sem insumos a serem importados.

b) Retirada dos ensaios clínicos fase IV do escopo da resolução

Como mencionado, os dados históricos demonstram que os ensaios clínicos fase IV, notificados à agência não correspondem a estudos de vigilância pós-mercado de medicamentos registrados. Verifica-se que atualmente a notificação desses ensaios clínicos tem como objetivo principal viabilizar a importação de insumos clínicos, e ainda, muitos deles são encerrados, ou por não se configurarem como ensaios clínicos fase IV ou por não demandarem a importação de insumos a serem importados. Em alguns casos os ensaios clínicos são vinculados a DDCMs já aprovados, mas não tem a finalidade de vigilância pós-

mercado, até porque, alguns dos DDCMs aos quais os ensaios clínicos fase IV são vinculados, ainda possui outros ensaios clínicos fase II e/ou III em curso, portanto, ainda distante de se ter o medicamento registrado.

Diante do exposto, conclui-se que a alternativa “(b)” é a mais adequada, pois considerando o descrito acima, sobretudo no que se refere à constatação de que os ensaios clínicos notificados como fase IV, não correspondem exatamente ao que se considera como ensaios clínicos de vigilância pós-aprovação ou pós-mercado, mantida a obrigatoriedade de notificação desses ensaios clínicos, será mantida a carga administrativa para área técnica, sem que isso se traduza em benefício ao setor, aos participantes de pesquisa e à própria Anvisa.

É importante ressaltar que ainda que os ensaios clínicos fase IV notificados fossem de avaliação pós-comercialização, não há um aumento do risco uma vez que riscos relacionados ao uso do produto no ensaio clínico observacional seriam os mesmos do uso do produto no ambiente da prática clínica. Adicionalmente, a exclusão de ensaios clínicos observacionais do escopo da resolução poderá reduzir os custos e recursos sem necessariamente resultar em maior risco aos participantes dos ensaios clínicos. Importante ressaltar que independente da notificação ou não à Anvisa, para a realização de qualquer ensaio clínico em humanos, incluindo os ensaios clínicos fase IV, é obrigatória a avaliação e autorização da instância ética (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP).

Nos casos em que a realização de ensaios clínico fase IV for a pedido da própria Anvisa, para cumprimento por parte da empresa, de compromissos assumidos nos casos de concessão condicional de registro, serão tratados caso-a-caso.

Diante do exposto, foi redigida a seguinte proposta de texto normativo, em substituição ao texto atual, Art. 3º da RDC nº 9/2015:

“[...]”

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.

[...]

Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) e ensaios clínicos 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 Comissão Nacional de Ética em Pesquisa Clínica (CONEP).

Seção III

Das Definições

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

[...]

XXIX - 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 pós-comercialização (fase IV) pode ser realizado para avaliar o quão eficaz e/ou efetivo o novo tratamento se mostra ser ao longo do tempo de uso pela população, após sua provação e disponibilização no mercado;

[...]”

IX. Exposição dos Possíveis Impactos das Alternativas Identificadas

Os possíveis impactos positivos (+) e negativos (-) de cada uma das alternativas para os diferentes atores e agentes afetados pelo problema regulatório são apresentados nos quadros a seguir. O conteúdo da presente seção foi elaborado a partir das discussões conduzidas durante Oficinas temáticas mediadas pela COAIR, com a participação de representantes COPEC.

Tema 1 – Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental

Alternativa 1 - Manutenção do status quo – submissão da documentação completa e análise integral

Alternativa 2 - Submissão de documentação parcial, conforme estratégia de risco e/ou complexidade

Alternativa 3 - Submissão de documentação completa e ampliada e análise conforme estratégia de risco

Alternativa 1			Alternativa 2			Alternativa 3		
Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)	Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)	Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)
Patrocinador/ORPC	Menor esforço para aplicar a norma	Falta de regras claras para estender validade do medicamento experimental	Patrocinador/ORPC	Para estudos nacionais menor tempo ou esforço para preparo do pacote regulatório	Para estudos multinacionais patrocinador teria que selecionar documentos do pacote que recebeu de forma completa	Patrocinador/ORPC	Diminui o número de exigências ou a possibilidade de gerar exigências	Aumento o trabalho para instrução processual para empresas nacionais
Investigadores e Centro de Pesquisa		Demora na liberação de estudos de baixo impacto	Investigadores e Centro de Pesquisa	Possibilidade de iniciar o estudo mais rápido (impacto indireto)		Investigadores e Centro de Pesquisa		
Participantes de Pesquisa		Demora na liberação de estudos de baixo impacto	Participantes de Pesquisa	Possibilidade de iniciar o estudo mais rápido (impacto indireto)	Potencial risco de não analisar algum documento relevante que não tenha sido considerado	Participantes de Pesquisa		Potencial risco de não analisar algum documento relevante que não tenha sido considerado na avaliação de risco

					na avaliação de risco			
Anvisa		Menor tempo disponível para outras atividades com maior impacto no gerenciamento de risco	Anvisa	Utilização de menor recurso humano para análise	Falta de harmonização com algumas agências internacionais	Anvisa	Disponibilidade de toda documentação para análise, visão ampliada do todo, diminuição do tempo de análise	Maior responsabilização, pois está de posse de toda documentação
Órgãos Externos		Impacto negativo indireto sobre políticas públicas	Órgãos Externos			Órgãos Externos		

Tema 2 – Análise dos Ensaio Clínicos

Alternativa 1 - Manutenção do status quo – Aprovação de DDCM e DEEC, integral e concomitantemente

Alternativa 2 - DDCM (DME) e DEEC: análise completa ou reduzida/simplificada, dependendo do risco

Alternativa 1			Alternativa 2		
Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)	Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)
Patrocinador/ORPC	Não necessita aplicar esforço para	Demora na análise; falta de atratividade do país para	Patrocinador/ORPC	Agilidade na avaliação da Anvisa; início mais rápido dos	

	adequação a uma nova norma.	realização de estudos clínicos; perda de oportunidades para desenvolvimento nacional.		estudos; aumento do número de estudos submetidos.	
Investigadores e Centro de Pesquisa		Demora para iniciar o estudo; Perda de oportunidades para desenvolvimento nacional	Investigadores e Centro de Pesquisa	Início mais rápido dos estudos; aumento do número de estudos sendo conduzidos no país.	
Participantes de Pesquisa		Demora para iniciar o estudo.	Participantes de Pesquisa	Início mais rápido dos estudos; aumento do número de estudos sendo conduzidos no país.	
Anvisa	Não necessita aplicar esforço para adequação a uma nova norma.	Falta de recursos para realizar atividades de monitoramento; não cumprimento de prazos; não há uma avaliação baseada no risco; divergência com as tendências internacionais (avaliação baseada no risco).	Anvisa	Redução nos custos administrativos para a administração pública pela queda na relação servidor/hora de trabalho na aprovação de ensaios clínicos; aumenta a disponibilidade de tempo de fazer o monitoramento pós estudo.	Risco de não analisar algum Dossiê relevante que não tenha sido considerado na avaliação de risco.
Órgãos Externos	Respaldo na avaliação da Anvisa (CEp/CONEP).		Órgãos Externos		

Tema 3 – Relatório não clínico para primeiros estudos em humanos

Alternativa 1 - Manutenção do status quo - como parte da BI (padrão CTD)

Alternativa 2 - Relatório detalhado de não clínico (Fase I - FIH), além da BI

Alternativa 1			Alternativa 2		
Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)	Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)

Patrocinador/ORPC	Menor esforço na instrução processual; Celeridade para liberação do estudo	Aumento no número de exigências.	Patrocinador/ORPC	Diminuição no número de exigências.	Maior esforço na instrução processual; demora para liberação do estudo.
Investigadores e Centro de Pesquisa	Celeridade para liberação do estudo.	Maior incerteza quanto as informações de segurança.	Investigadores e Centro de Pesquisa	Menor incerteza quanto as informações de segurança.	Demora para liberação do estudo.
Participantes de Pesquisa	Celeridade para liberação do estudo.	Maior incerteza quanto as informações de segurança.	Participantes de Pesquisa	Menor incerteza quanto as informações de segurança.	Demora para liberação do estudo.
Anvisa	Menos documentação para avaliação.	Falta de conhecimento de dados detalhados; necessidade de exarar mais exigências; divergência com as diretrizes internacionais.	Anvisa	Conhecimento de dados detalhados; exarar menos exigências; convergência com as diretrizes internacionais.	Necessidade de ampliação do quadro de servidores especializados para análise de dados detalhados; maior tempo de análise; aumento das filas.
Órgãos Externos		Maior incerteza quanto as informações de segurança (CEP/CONEP).	Órgãos Externos	Menor incerteza quanto as informações de segurança (CEP/CONEP).	

Tema 4 - Ensaios Clínicos pós-comercialização - fase 4 (Art. 3)

Alternativa 1 - Manutenção do status quo - devem ser peticionados

Alternativa 2 - Não devem ser peticionados/notificados (exclusão do Art. 3)

Alternativa 1			Alternativa 2		
Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)	Agentes Afetados	Principais Impactos (+)	Principais Impactos (-)
Patrocinador/ORPC		Maior questionamento no entendimento do Artigo; maior demanda de recursos; demora na importação.	Patrocinador/ORPC	Diminuição de questionamentos no entendimento do Artigo (Inciso I); menor demanda de	

				recursos; agilidade na importação de produtos para fase IV.	
Investigadores e Centro de Pesquisa		Demora na importação para estudos Fase IV.	Investigadores e Centro de Pesquisa	Agilidade na importação de produtos para fase IV	
Participantes de Pesquisa		Demora para início dos estudos de Fase IV.	Participantes de Pesquisa	Início mais rápido dos estudos de fase IV.	
Anvisa		Contraria a definição de estudos fase IV (inciso I); recebe um alto número de questionamentos no entendimento do Artigo (Inciso I); equívoco de aplicação do termo (Inciso I); duplicidade de atribuição para estudos com necessidade de importação (fase IV é notificada apenas para atender a necessidade de importação e o regulamento da PAF já atende esse requisito).	Anvisa	Adequação com terminologia utilizada em pesquisa clínica (Inciso I); menos questionamentos no entendimento do Artigo (Inciso I); maior clareza da norma; harmonização com tendência internacional; melhor aproveitamento de recursos evitando duplicidade de atribuição para estudos com necessidade de importação (fase IV é notificada apenas para atender a necessidade de importação e o regulamento da PAF já atende esse requisito).	COPEC não ter ciência dos estudos de fase IV realizados no país
Órgãos Externos			Órgãos Externos		

X. Comparação das Alternativas Identificadas

Essa etapa da AIR tem como objetivo apontar os impactos de cada alternativa de ação, incluindo as estimativas de custos regulatórios, de modo a identificar se seus benefícios superam seus custos e desvantagens quando comparadas à alternativa de não ação (BRASIL, 2018).

Segundo o Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020, que disciplina a análise de impacto regulatório, em seu art. 7º, um rol de metodologias pode ser utilizado para comparação das alternativas propostas para a resolução do problema regulatório identificado, podendo o órgão escolher outra metodologia, desde que justifique tratar-se da metodologia mais adequada para a resolução do caso concreto.

Uma das metodologias expressamente citadas é a análise multicritério, metodologia baseada na avaliação quantitativa ou qualitativa de opções de ação a partir de critérios selecionados no contexto da decisão a ser tomada. Esta metodologia foi escolhida no presente caso pelo caráter abrangente e versátil, possibilitando que sejam considerados impactos de diversas naturezas, utilizando-se inclusive critérios qualitativos e que sejam conflitantes entre si. Além disso, destaca-se a dificuldade existente na monetização dos custos e benefícios relativos ao problema regulatório em questão e às alternativas propostas para a sua solução, o que tornaria mais complexa a realização de uma análise de custo-benefício.

A realização de análise multicritério envolve: (i) a definição dos critérios a serem utilizados para avaliação das opções de ação mapeadas, (ii) a definição dos pesos para cada critério definido, (iii) a comparação das opções de ação de acordo com cada critério, e (iv) a avaliação dos resultados obtidos.

No presente caso, a definição dos critérios foi realizada com base no objetivo geral relacionado ao problema identificado e descrito na Seção V. Nesse sentido, na análise multicritério realizada, foram utilizados os critérios (i) otimização entre recursos humanos e demandas, (ii) harmonização com as agências internacionais e guias, (iii) atratividade para a realização de pesquisa clínica e (iv) segurança dos participantes.

Para a definição dos pesos relativos de cada critério, de acordo com o método utilizado, os critérios definidos para cada decisão devem ser avaliados par a par de forma subjetiva de acordo com uma escala verbal que inclui níveis de intensidade relativos à relevância do critério para o objetivo envolvido na tomada de decisão. A partir disso, estrutura-se uma matriz com base nas notas de intensidade atribuídas e é realizada uma série de cálculos previstos no método com vistas a determinar os pesos relativos de cada critério, sendo que a soma desses pesos será igual a 1. No presente AIR, foi utilizada a escala disposta na tabela a seguir.

Tabela 8 – Escala de comparação AHP

Escala numérica de intensidade	Escala qualitativa de intensidade	Comparação par a par
9	Extremo	A evidência favorecendo o critério é a maior possível, com o mais alto grau de segurança

7	Forte	O critério é fortemente favorecido em relação ao outro
5	Moderado	O critério é moderadamente favorecido em relação ao outro
3	Fraco	O critério é levemente favorecido em relação ao outro
1	Indiferente	Os dois critérios contribuem igualmente para o objetivo
2, 4, 6, 8	Escalas intermediárias	Quando os demais descritores da escala não são suficientes para distinção entre os critérios

Fonte: Saaty (2008).

As pontuações finais das alternativas de uma análise multicritério pode ser calculadas e apresentadas de diversas formas. No presente relatório, apresentamos o resultado geral ou bruto de cada opção, obtido pelo somatório da pontuação de cada opção em cada critério multiplicada pelo peso do respectivo critério, e a representação desses resultados numa escala de 0 a 1, obtidos a partir da normalização dos valores brutos.

Feitas essas considerações gerais a respeito da metodologia utilizada, passamos a apresentar os critérios selecionados com base nos impactos mapeados para os atores afetados pelo problema regulatório (Anvisa, patrocinador/ORPC, investigadores/centro de pesquisa, participantes de pesquisa e órgãos externos como CEP/CONEP), tendo como foco os objetivos da atuação regulatória definidos na seção V.

Critério 1 – Otimização entre recursos humanos e demandas

Esse critério justifica-se pelo fato de os recursos humanos serem escassos na administração pública frente a demandas crescentes no âmbito do desenvolvimento de novos medicamentos, especialmente no acompanhamento pós-anuência das pesquisas clínicas.

Portanto, os atributos escolhidos foram a fila de petições e o número de inspeções uma vez que como os recursos humanos são escassos é necessária uma otimização dos recursos para equilibrar a análise de petições e controlar a fila como atividade de pré-anuência, assim como realizar inspeções de BPC como atividade de monitoramento pós-anuência.

Critério 2 – Harmonização com as agências internacionais e guias

Esse critério foi definido visto que com a globalização, desenvolvimento de medicamentos por multinacionais e a realização de estudos multicêntricos torna-se essencial que os requisitos exigidos para a realização das pesquisas clínicas e para o registro de novos produtos sejam harmonizados com as agências internacionais e principais guias.

Dessa forma, o atributo escolhido foi a adesão aos guias do ICH, ou seja, o percentual de guias do ICH adotados. Esse atributo reflete o critério de harmonização com as principais agências internacionais uma vez que esse Conselho Internacional de Harmonização é composto por membros fundadores: Estados Unidos Europa e Japão; membros reguladores permanentes: Canadá e Suíça; membros reguladores: Brasil, México, Egito, Singapura, República da Korea, Reino Unido, China, Arábia Saudita e Turquia, além dos membros da indústria e observadores, o que traz uma boa representatividade do cenário internacional.

Critério 3 – Atratividade para a realização de pesquisa clínica

Esse critério considerou especialmente o fato dos estudos serem competitivos, com inclusão de participantes de forma competitiva entre os centros e os países, dessa forma a

atratividade do país para realização de pesquisas clínicas depende além da segurança regulatória, do tempo de análise e liberação dos estudos.

Portanto o atributo definido foi o tempo de análise e aprovação dos estudos, pois quanto menor o tempo de análise e menor tempo de aprovação dos estudos, maior a atratividade para realização de pesquisas clínicas no país, refletindo bem o critério escolhido.

Critério 4 – Segurança dos participantes

Esse critério foi definido visto que a segurança dos participantes deve prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

Como atributo definiu-se o número de notificações de eventos adversos recebidos uma vez que todos os eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação é compulsória e deve ser notificado à Anvisa e é um dos atributos que reflete a segurança dos participantes.

Com o intuito de facilitar a exposição das alternativas regulatórias, o assunto foi dividido em quatro temas. Para cada tema foram definidos pesos dos critérios e das alternativas para a formação de um ranking¹. Ao final, a alternativa regulatória escolhida será o resultado das alternativas mais bem ranqueadas em cada tema.

Conforme mencionado na Seção VIII, os temas são:

Tema 1 – Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental

Tema 2 – Análise dos Ensaio Clínicos

Tema 3 – Relatório não clínico para primeiros estudos em humanos

Tema 4 - Ensaio Clínicos pós-comercialização - fase 4 (Art. 3)

Tema 1 – Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental

Foram identificadas três alternativas para o Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental:

- ✓ Alternativa 1 - Manutenção do status quo
- ✓ Alternativa 2 - Submissão de documentação parcial (conforme estratégia de risco)
- ✓ Alternativa 3 - Submissão de documentação ampliada e análise conforme estratégia de risco

As duas alternativas (2 e 3) foram comparadas com a situação atual (alternativa 1 – manutenção do status quo) para definição das respectivas escalas e aplicação na matriz decisória para o ranqueamento.

O critério de maior peso para definição da alternativa referente ao tema 1 foi a segurança dos participantes (critério 4), seguido da harmonização com as agências internacionais e guias (critério 2) (Figura 7).

¹ A comparação das alternativas foi realizada, portanto, por meio de uma análise qualitativa.

CRITÉRIOS E PESOS

CRITÉRIO 1 - Otimização entre recursos humanos e demandas	0,1189
CRITÉRIO 2 - Harmonização com as agências internacionais e guias	0,37322
CRITÉRIO 3 - Atratividade para a realização de pesquisa clínica	0,05289
CRITÉRIO 4 - Segurança dos participantes	0,45499

Figura 7 – Peso dos critérios para o Tema 1 - Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

MATRIZ DE DECISÃO

CRITÉRIOS	PESOS	Alternativa 1a:	Alternativa 1b:	Alternativa 1c:
CRITÉRIO 1 -	0,1189	0,1111	0,4444	0,4444
CRITÉRIO 2 -	0,37322	0,2872	0,0779	0,6348
CRITÉRIO 3 -	0,05289	0,1006	0,6738	0,2255
CRITÉRIO 4 -	0,45499	0,2255	0,1006	0,6738
TOTAL		0,2283	0,1633	0,6082

Figura 8 – Matriz de decisão para o Tema 1 - Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

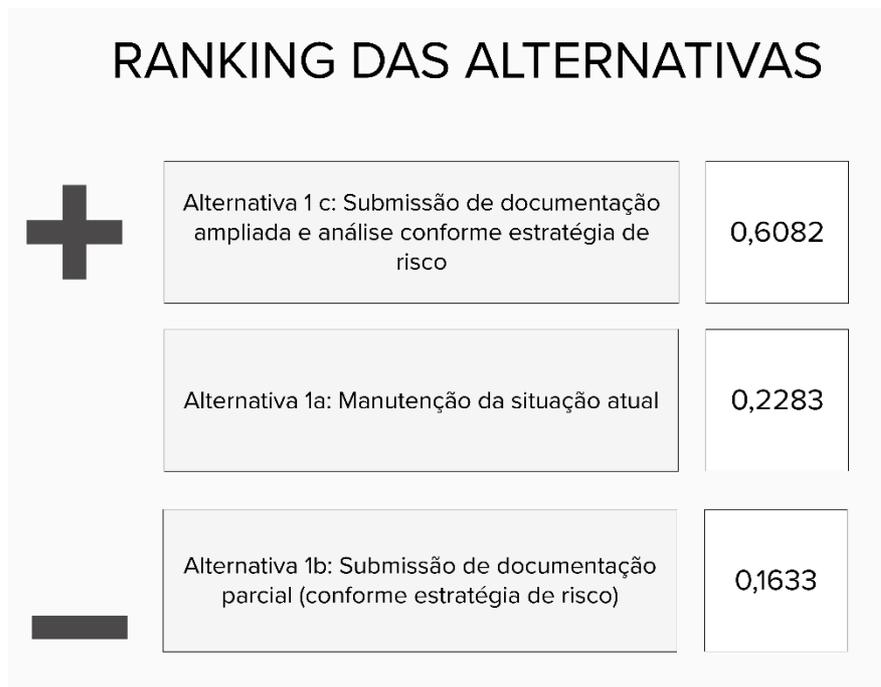


Figura 9 – Ranking das alternativas para o Tema 1 - Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

Como demonstrado nas figuras 8 e 9, a alternativa 1c (submissão da documentação ampliada e análise conforme estratégia de risco) obteve a maior pontuação e, portanto, foi considerada com o melhor desempenho.

A alternativa 1b (submissão da documentação parcial conforme estratégia de risco) teve menor pontuação, pois, apesar de sugerir uma análise baseada no risco, propõe a submissão de uma documentação parcial, desalinhado com a tendência internacional.

A alternativa 1c é a que mais se aproxima das melhores práticas internacionais de regulação de pesquisa clínica, para fins de registro de medicamento, e para garantir qualidade do medicamento experimental e segurança dos participantes, além de criar um ambiente favorável à realização de ensaios clínicos no Brasil.

Espera-se que haja uma redução do tempo de análise de DDCM, quando se tratar de medicamentos menos complexos e de menor risco, e uma redução da fila de petições. Com a análise baseada em risco, como proposta na alternativa “(1c)” permite que a reduzida força de trabalho da COPEC possa ser direcionada para a análise de processos considerados de maior risco e/ou complexidade e, para a realização de ações de monitoramento e de inspeções de Boas Práticas Clínicas, sem comprometer a qualidade da documentação apresentada, que pode ser consultada a qualquer momento.

Tema 2 - Análise dos Ensaio Clínicos

Foram identificadas seis alternativas para a análise dos ensaios clínicos:

- ✓ Manutenção do *status quo*
- ✓ DDCM e DEEC: análise completa ou reduzida, dependendo do risco
- ✓ DDCM: análise completa ou reduzida, dependente do risco + DEEC: análise completa, independente do risco

- ✓ DDCM: análise reduzida (apenas IMPD), independente do risco + DEEC: análise completa, independente do risco
- ✓ DDCM: análise reduzida (apenas IMPD), independente do risco + DEEC: análise completa ou reduzida, dependente do risco
- ✓ DDCM: análise completa, independente do risco + DEEC: análise completa ou reduzida, dependente do risco

As cinco alternativas (2 a 6) foram comparadas com a situação atual (alternativa 1 – manutenção do status quo) para definição das respectivas escalas e aplicação na matriz decisória para o ranqueamento.

O critério de maior peso para definição da alternativa referente ao tema 2 foi a segurança dos participantes (critério 4), seguido da harmonização com as agências internacionais e guias (critério 2) (Figura 7).

CRITÉRIOS E PESOS	
CRITÉRIO 1 - Otimização entre recursos humanos e demandas	0,0910
CRITÉRIO 2 - Harmonização com as agências internacionais e guias	0,1980
CRITÉRIO 3 - Atratividade para a realização de pesquisa clínica	0,1263
CRITÉRIO 4 -Segurança dos participantes	0,5845

Figura 10 – Peso dos critérios para o Tema 2 – Análise dos Ensaio Clínicos. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

MATRIZ DE DECISÃO

CRITÉRIOS	PESOS	Alternativa 2a	Alternativa 2b	Alternativa 2 c	Alternativa 2d	Alternativa 2e	Alternativa 2f
CRITÉRIO 1 -	0,0910	0,0335	0,2522	0,0994	0,1480	0,3814	0,0854
CRITÉRIO 2 -	0,1980	0,1278	0,2350	0,3519	0,1567	0,0642	0,0642
CRITÉRIO 3 -	0,1263	0,0338	0,2452	0,0732	0,1340	0,4137	0,0999
CRITÉRIO 4 -	0,5845	0,0999	0,1711	0,3602	0,1055	0,0508	0,2123
TOTAL		0,0910	0,2005	0,2986	0,1231	0,1294	0,1572

Figura 11 – Matriz de decisão para o Tema 2 - Análise dos Ensaios Clínicos. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

RANKING DAS ALTERNATIVAS

+	Alternativa 2C - DDCM: análise completa ou reduzida, dependente do risco + DEEC: análise completa, independente do risco	0,2986
	Alternativa 2B - DDCM e DEEC: análise completa ou reduzida, dependendo do risco	0,2005
	Alternativa 2F - DDCM: análise completa, independente do risco + DEEC: análise completa ou reduzida, dependente do risco	0,1572
	Alternativa 2E - DDCM: análise reduzida, independente do risco + DEEC: análise completa ou reduzida, dependente do risco	0,1294
	Alternativa 2D - DDCM: análise reduzida, independente do risco + DEEC: análise completa, independente do risco	0,1231
-	Alternativa 2A - Manter status quo - aprovação de DDCM e DEEC, concomitantemente	0,0910

Figura 12 – Ranking das alternativas para o Tema 2 - Análise dos Ensaios Clínicos. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

Como demonstrado nas figuras 11 e 12, a alternativa 2c (DDCM análise completa ou reduzida, dependendo do risco + DEEC análise completa, independente do risco) obteve a maior pontuação. Porém, considerando a experiência prévia com a RDC nº 601/2022, a necessidade de otimização da força de trabalho e de foco nas atividades de monitoramento pós-anuência, como as inspeções de BPC e as estratégias de gerenciamento de risco, a alternativa escolhida foi a segunda com maior pontuação, a 2b (DDCM e DEEC: análise completa ou reduzida, dependendo do risco).

A alternativa 2a (Manutenção do status quo – aprovação de DDCM e DEEC, concomitantemente) teve menor pontuação, pois, tem gerado um longo prazo para aprovação e aumento das filas de petição.

A alternativa 2b, dentre as alternativas discutidas, é a mais adequada pois é a alternativa que mais se aproxima das melhores práticas internacionais de regulação de pesquisa clínica, além de salvaguardar a segurança dos participantes e criar um ambiente favorável à realização de ensaios clínicos no Brasil. Essa alternativa considera que a decisão sobre a análise completa ou parcial/simplificada do DDCM (DME) e DEEC se dê a partir da avaliação do risco envolvido.

Espera-se que haja uma redução do tempo de análise de DEEC, quando se tratar de protocolos de menor risco, e uma redução da fila de petições. Com a análise baseada em risco, como proposta na alternativa “(2b)” permite que a reduzida força de trabalho da COPEC possa ser direcionada para a análise de processos considerados de maior risco e/ou complexidade e, para a realização de ações de monitoramento e de inspeções de Boas Práticas Clínicas, sem comprometer a qualidade da documentação apresentada, que pode ser consultada a qualquer momento.

Tema 3 - Submissão de Relatório Não-clínico

Foram identificadas duas alternativas para a submissão de relatório não-clínico:

- ✓ Manutenção do status quo - como parte da BI (padrão CTD)
- ✓ Relatório detalhado de não clínico (Fase I - FIH), além da BI

A alternativa 2 foi comparada com a situação atual (manutenção do status quo) para definição das respectivas escalas e aplicação na matriz decisória para o ranqueamento.

Como nos temas anteriores, o critério de maior peso para definição da alternativa referente ao tema 3 foi a segurança dos participantes (critério 4), seguido da harmonização com as agências internacionais e guias (critério 2) (Figura 13).

CRITÉRIOS E PESOS

CRITÉRIO 1 - Otimização entre recursos humanos e demandas	0,0626
CRITÉRIO 2 - Harmonização com as agências internacionais e guias	0,2351
CRITÉRIO 3 - Atratividade para a realização de pesquisa clínica	0,0626
CRITÉRIO 4 -Segurança dos participantes	0,6396

Figura 13 – Peso dos critérios para o Tema 3 – Submissão de Relatório Não Clínico. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

MATRIZ DE DECISÃO

CRITÉRIOS	PESOS	Alternativa 3a	Alternativa 3b
CRITÉRIO 1 -	0,0626	0,8333	0,1667
CRITÉRIO 2 -	0,2351	0,1667	0,8333
CRITÉRIO 3 -	0,0626	0,75	0,25
CRITÉRIO 4 -	0,6396	0,125	0,875
TOTAL		0,4582	0,5418

Figura 14 – Matriz de decisão para o Tema 3 - Submissão de Relatório Não Clínico. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

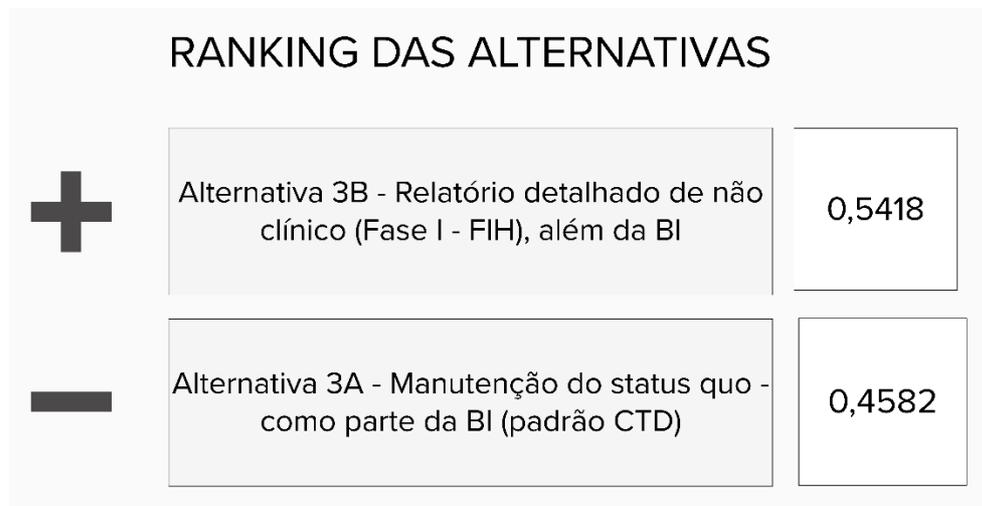


Figura 15 – Ranking das alternativas para o Tema 3 – Submissão de Relatório Não Clínico. A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

De acordo com as figuras 14 e 15, a alternativa 3b (Relatório detalhado de não clínico (Fase I – FIH), além de BI) obteve a maior pontuação e, portanto, foi considerada com o melhor desempenho.

A alternativa 3a (Manutenção do status quo – como parte da BI (padrão CTD)) teve menor pontuação, pois, quando se trata de um estudo Fase I – FIH há desafios em extrapolar os dados não clínicos para humanos, e a apresentação somente da BI pode não conter as informações necessárias para uma avaliação aprofundada.

Dessa forma, a alternativa 3b é a mais adequada, dentre as alternativas discutidas, pois é a alternativa que mais se aproxima das melhores práticas internacionais.

No entanto, a escolha da alternativa “3b” poderia resultar na obrigatoriedade de apresentação do relatório adicional à BI para todos os ensaios não clínicos que subsidiem ensaios clínicos fase 1, FIH, sem uma prévia avaliação sobre eventuais situações em que não haveria essa necessidade. Nesse contexto poderia haver um aumento no tempo de análise, não necessariamente justificável. Por isso, concluiu-se que deverá ser previsto na resolução que o relatório em separado poderá ser solicitado, e as orientações mais detalhadas serão abordadas em Manual específico.

Tema 4 - Ensaios Clínicos pós-comercialização - fase 4 (Art. 3)

Foram identificadas duas alternativas para o tema ensaios clínicos pós-comercialização:

- ✓ Manutenção do status quo - devem ser peticionados
- ✓ Não devem ser peticionados/notificados (exclusão do Art. 3)

A alternativa 2 foi comparada com a situação atual (manutenção do status quo) para definição das respectivas escalas e aplicação na matriz decisória para o ranqueamento.

Para o tema 4, os critérios 2 (harmonização com as agências internacionais e guias) e 3 (atratividade para realização de pesquisa clínica) empataram com o mesmo peso (Figura 16).

CRITÉRIOS E PESOS

CRITÉRIO 1 - Otimização entre recursos humanos e demandas	0,2407
CRITÉRIO 2 - Harmonização com as agências internacionais e guias	0,3088
CRITÉRIO 3 - Atratividade para a realização de pesquisa clínica	0,3088
CRITÉRIO 4 -Segurança dos participantes	0,1415

Figura 16 – Peso dos critérios para o Tema 4 – Ensaios Clínicos pós-comercialização - fase 4 (Art. 3). A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

MATRIZ DE DECISÃO

CRITÉRIOS	PESOS	Alternativa 4a	Alternativa 4b
CRITÉRIO 1 -	0,2407	0,1667	0,8333
CRITÉRIO 2 -	0,3088	0,25	0,75
CRITÉRIO 3 -	0,3088	0,25	0,75
CRITÉRIO 4 -	0,1415	0,5	0,5
TOTAL		0,2653	0,7347

Figura 17 – Matriz de decisão para o Tema 4 - Ensaios Clínicos pós-comercialização - fase 4 (Art. 3). A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

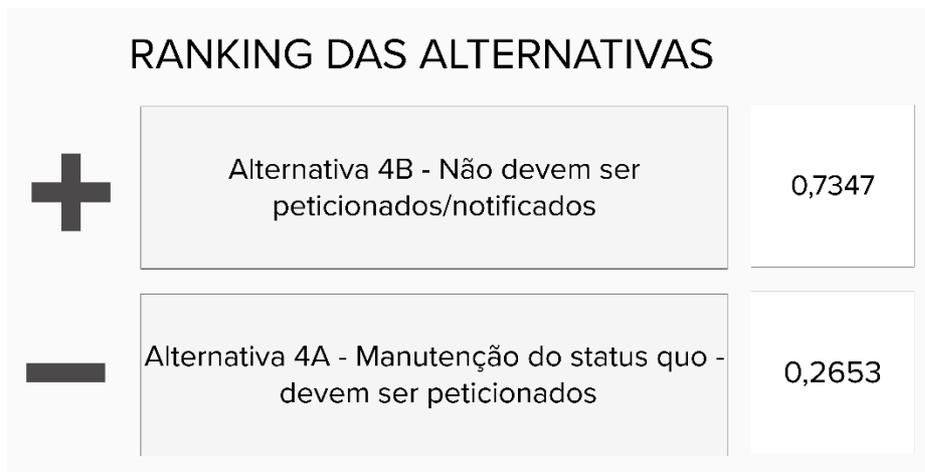


Figura 18 – Ranking das alternativas para o Tema 4 – Ensaios Clínicos pós-comercialização - fase 4 (Art. 3). A análise foi processada na plataforma *Superdecisions* e a figura gerada utilizando a plataforma Mural.

De acordo com as figuras 17 e 18, a alternativa 4b (não devem ser peticionados/notificados) obteve a maior pontuação e, portanto, foi considerada com o melhor desempenho.

A alternativa 4a (Manutenção do status quo – devem ser peticionados) teve menor pontuação, pois, manter a obrigatoriedade de notificação desses ensaios clínicos, mantém a carga administrativa para área técnica, sem que isso se traduza em benefício ao setor, aos participantes de pesquisa e à própria Anvisa.

Adicionalmente, a exclusão de ensaios clínicos observacionais do escopo da resolução poderá reduzir os custos e recursos sem necessariamente resultar em maior risco aos participantes dos ensaios clínicos. Importante ressaltar que independente da notificação ou não à Anvisa, para a realização de qualquer ensaio clínico em humanos, incluindo os ensaios clínicos fase IV, é obrigatória a avaliação e autorização da instância ética (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP).

Alternativas selecionadas

As alternativas selecionadas ao final do processo de comparação são apresentadas na Figura a seguir. A alternativa normativa de atuação regulatória proposta no presente processo de AIR é, portanto, a revisão do texto da RDC nº 09/2015 abrangendo os aspectos abaixo listados, com a combinação das respectivas alternativas selecionadas, além de outras revisões de menor impacto, as quais são apresentadas e justificadas na seção seguinte deste Relatório.

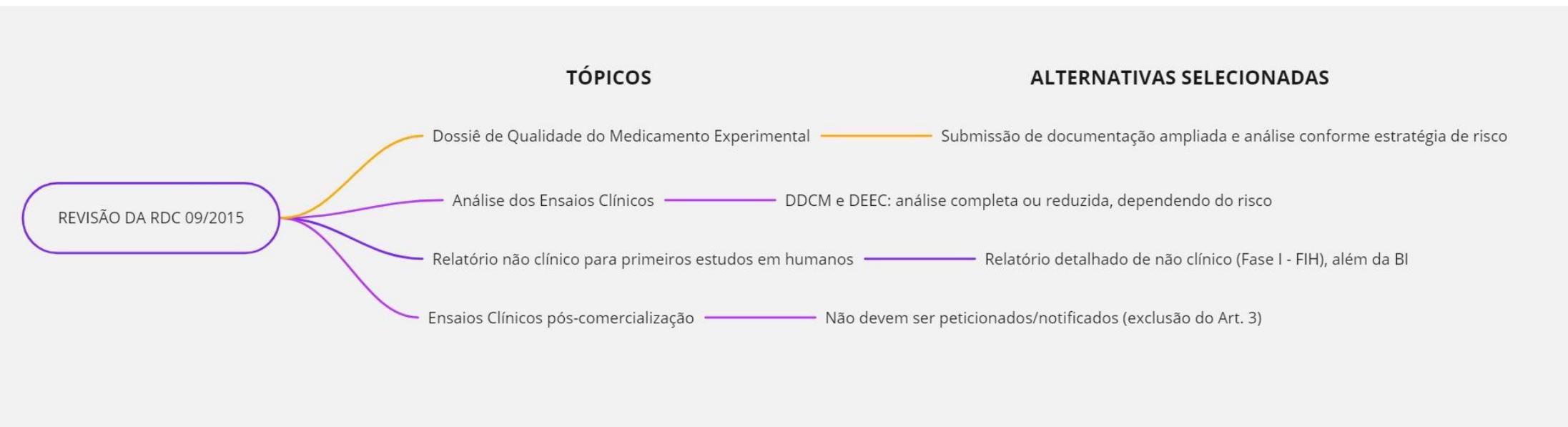


Figura 19: Diagrama ilustrando as alternativas relacionadas à revisão da RDC nº 09 de 2015 selecionadas após comparação de impactos, custos e benefícios. O digrama foi gerado utilizando a plataforma Miro®.

Outras Revisões do Texto Normativo

Para além das propostas de revisão dos artigos da RDC nº 09 de 2015 relacionados a temas que foram objetos de discussão envolvendo o levantamento e a comparação de alternativas regulatórias específicas, conforme apresentado nas seções anteriores deste Relatório, outras revisões do texto normativo foram propostas ao longo do presente processo de AIR.

Tais revisões não foram embasadas em comparações formais de alternativas por serem consideradas alterações de menor impacto e pela inviabilidade de condução de processos completos de avaliação sistemática para cada uma das alterações propostas de forma individual.

Apesar disso, considerando a importância de dar transparência ao processo de revisão do texto da RDC nº 09 de 2015 relacionado à AIR, a presente seção foi elaborada com o intuito de apresentar uma descrição de todas as mudanças propostas, com as respectivas justificativas.

As alterações, edições e revisões do texto normativo propostas antes da fase de consulta pública são apresentadas a seguir, por meio de um quadro comparativo.

Capítulo/Seção	Redação original (RDC 09/2015)	Nova redação	Justificativa da alteração
Capítulo I Seção I	CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS Seção I Do Objetivo	CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS Seção I Do Objetivo	
	Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa	Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de definir as diretrizes e os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa.	Texto reeditado
Seção II	Seção II Da Abrangência	Seção II Da Abrangência	
	Art. 2º Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.	Art. 2º _____..._____..._____	Sem alteração
	Parágrafo único. Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para: - nova indicação terapêutica; II- nova via de administração; III- nova concentração; IV- nova forma farmacêutica; V- ampliação de uso; VI- nova posologia;	§ 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;	Texto reeditado

	VII - novas associações; ou VIII- qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro.		
	_____..._____..._____	§ 2º O descrito no <i>caput</i> se aplica a medicamentos sintéticos e semissintéticos, fitoterápicos, específicos, radiofármacos e biológicos, incluindo biossimilares.	Incluído (para tornar o escopo mais claro)
	Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) não são objeto primário desta norma estando sujeitos apenas à Notificação de Ensaio Clínico, devendo ser iniciados somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.	Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) e ensaios clínicos 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.	Texto reeditado (exclusão de EC Fase IV e EC sem intervenção) - inclusão da instância nacional de ética em pesquisa conforme PL6007/2023. Não se sabe exatamente qual nome será definido e qual órgão será vinculada.
	I- excetuam-se do disposto no caput, os ensaios clínicos fase IV envolvendo vacinas e ensaios que objetivem avaliar a eficácia e a segurança para fins de registro ou renovação, os quais são considerados como ensaios clínicos fase III;	I- excetuam-se do disposto no caput, os ensaios clínicos fase IV envolvendo vacinas e ensaios que objetivem avaliar a eficácia e a segurança para fins de registro ou renovação, os quais são considerados como ensaios clínicos fase III;	Excluído (conforme Art. 3º)

	II- nos casos de ensaios clínicos fase IV cujo medicamento já possua um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) aprovado na Anvisa, a petição de Notificação deve ser vinculada ao DDCM;	II- nos casos de ensaios clínicos fase IV cujo medicamento já possua um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) aprovado na Anvisa, a petição de Notificação deve ser vinculada ao DDCM;	Excluído (conforme Art. 3º)
	III- ensaios clínicos fase IV e observacionais que não fazem parte de um DDCM previamente aprovado e que envolvam procedimentos de importação ou exportação, estarão sujeitos à Notificação de Ensaio Clínico e emissão de um Comunicado Especial Específico (CEE) em até 30 (trinta) dias corridos, a partir da data de recebimento da notificação pela Anvisa,	III- ensaios clínicos fase IV e observacionais que não fazem parte de um DDCM previamente aprovado e que envolvam procedimentos de importação ou exportação, estarão sujeitos à Notificação de Ensaio Clínico e emissão de um Comunicado Especial Específico (CEE) em até 30 (trinta) dias corridos, a partir da data de recebimento da notificação pela Anvisa.	Excluído (conforme Art. 3º)
	IV- a Notificação de Ensaio Clínico deve ser composta pelos seguintes documentos:	IV- a Notificação de Ensaio Clínico deve ser composta pelos seguintes documentos:	Excluído (conforme Art. 3º)
	a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;	a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;	Excluído (conforme Art. 3º)
	b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);	b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);	Excluído (conforme Art. 3º)
	c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;	c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;	Excluído (conforme Art. 3º)

	d) comprovante de registro do ensaio clínico 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 (Revogada pela Resolução – RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020)	d) comprovante de registro do ensaio clínico 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 (Revogada pela Resolução – RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020)	Sem alteração
	e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP. (Revogada pela Resolução - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017)	e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP. (Revogada pela Resolução - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017)	Sem alteração
	Art. 4º Esta Resolução não é aplicável a estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa, ensaio clínico com cosméticos, com produtos para saúde, com alimentos, com terapia gênica e células-tronco, devendo estes seguir regulamentações específicas.	Art. 4º Esta Resolução não é aplicável a estudos de bioequivalência 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	Texto reeditado
	Art. 5º A Anvisa poderá emitir orientações sobre a aplicabilidade desta Resolução para casos não previstos de ensaios clínicos com medicamentos.	Art. 5º A Anvisa poderá editar normas emitir orientações específicas sobre a aplicabilidade desta Resolução para casos não previstos de ensaios clínicos com medicamentos nesta resolução, como novos desenhos de ensaios clínicos e/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.	Texto reeditado
Seção III	Seção III Das Definições	Seção III Das Definições	

	Art. 6º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:	Art. 6º _____..._____..._____	Sem alteração
	I- Auditoria - análise sistemática e independente das atividades e documentos relativos ao estudo para determinar se as atividades avaliadas foram desempenhadas e os dados registrados, analisados e relatados com precisão ao cumprir o protocolo, os procedimentos operacionais padrão definidos pelo patrocinador, as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis;	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;	Texto reeditado
	_____..._____..._____	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);	Incluído (AREE reconhecidas - harmonização com GGMed)
	II- Boas Práticas Clínicas (BPC) - padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6);	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;	Texto reeditado
	III- Boas Práticas de Fabricação (BPF) - parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e	IV- _____..._____..._____	Sem alteração

	controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro;		
	IV- 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;	V- _____..._____..._____	Sem alteração
	V- Brochura do Investigador - compilado de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos;	VI- Brochura do Investigador (BI) - compilado de dados clínicos e não clínicos relativos ao ou aos medicamentos experimentais, relevantes para o estudo desses medicamentos em seres humanos;	Texto reeditado
	_____..._____..._____	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 alto risco.	Incluído
	_____..._____..._____	VIII - Categoria de ensaios clínicos de <i>Baixo Risco</i>: 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, nas seguintes situações:	Incluído
	_____..._____..._____	a. Medicamento utilizado tal como registrado no Brasil ou por AREE, sem modificações substanciais;	Incluído
	_____..._____..._____	b. Nova indicação terapêutica e/ou população-alvo e/ou regime posológico, apoiados por evidências robustas publicadas em revistas	Incluído

		científicas revisadas por pares e na prática médica estabelecida;	
	-----	c. Associações em Dose Fixa (ADF) com IFAs registrados e já utilizados concomitantemente na prática médica, na mesma indicação pleiteada, população-alvo e regime posológico (sem interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica clinicamente significativa);	Incluído
	-----	IX - Categoria de ensaios clínicos de Moderado Risco : ensaios clínicos envolvendo medicamentos ou terapias com perfil de segurança conhecido, com modificações substanciais, representando um risco adicional médio para a segurança dos participantes do ensaio clínico em comparação com a prática médica usual, nas seguintes situações:	Incluído
	-----	a. Nova indicação terapêutica e/ou população-alvo e/ou regime posológico; b. Nova Forma Farmacêutica e/ou concentração; c. Nova via de administração; d. Produtos Biossimilares. e. Medicamento registrado no Brasil ou por AREE, modificado para uso no ensaio clínico; f. Associações em Dose Fixa (ADF) com IFAs registrados e já utilizados concomitantemente na prática médica, na mesma indicação pleiteada, população-alvo e regime posológico (com interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica clinicamente significativa).	Incluído

	_____..._____..._____	<p>X - Categoria de ensaios clínicos de Alto Risco: ensaios clínicos envolvendo medicamentos ou terapias novas, representando um risco alto para a segurança dos participantes do ensaio clínico, nas seguintes situações:</p> <p>a. Medicamentos novos;</p> <p>b. Associações em Dose Fixa (ADF) com um ou mais IFAs não registrados;</p>	Incluído
	VI- Centro de Ensaios Clínicos - organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), na qual são realizados ensaios clínicos;	XI- _____..._____..._____	Sem alteração
	VII- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos;	<p>XII- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - colegiado vinculado a 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 durante a 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.</p>	Texto reeditado, conforme PL 6007/2023
	VIII- Comitê Independente de Monitoramento de Segurança - comitê independente, constituído para o monitoramento de dados específicos de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos em intervalos definidos. Recomenda ao patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido;	<p>XIII- Comitê Independente de Monitoramento de Dados (em inglês, Independent Data Monitoring Committee, IDMC ou Data and Safety Monitoring Board, DSMB) - comitê independente, instituído pelo patrocinador, para avaliar, em intervalos definidos, o progresso do</p>	Texto reeditado

		ensaio clínico, os dados de segurança e os desfechos críticos de eficácia, e recomendar ao patrocinador se deve continuar, modificar ou interromper um ensaio;	
	IX- Comunicado Especial (CE) - documento de caráter autorizador, emitido pela Anvisa, após análise e aprovação do DDCM, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico;	XIV- Comunicado Especial (CE) – documento emitido pela Anvisa, após análise e aprovação do DDCM, utilizado nas solicitações de importação ou exportação de produtos sob investigação, quando necessário, para um ensaio clínico;	Texto Reeditado
	_____..._____	XV - 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 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;	Incluído (a depender do desenvolvimento essa instância precisa ser consultada)
	X- Comunicado Especial Específico (CEE) - documento, emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico sujeito ao regime de notificação ou para um ensaio clínico sujeito ao descrito no Capítulo X (Das Disposições Transitórias) dessa norma;	X- Comunicado Especial Específico (CEE) – documento, emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico sujeito ao regime de notificação ou para um ensaio clínico sujeito ao descrito no Capítulo X (Das Disposições Transitórias) dessa norma;	Excluído (em conformidade com a exclusão de EC F4)

	XI- Conhecimento de carga - documento emitido, na data de embarque do bem ou produto, pelo transportador ou consolidador, constitutivo do contrato de transporte internacional e prova da disposição do bem ou produto para o importador;	XI- Conhecimento de carga - documento emitido, na data de embarque do bem ou produto, pelo transportador ou consolidador, constitutivo do contrato de transporte internacional e prova da disposição do bem ou produto para o importador;	Excluído (em conformidade com a exclusão de EC F4)
	XII- Data de Início do Ensaio Clínico - corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no mundo;	XVI- _____..._____..._____	Sem alteração
	XIII- Data de Início do Ensaio Clínico no Brasil - corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no Brasil;	XVII- _____..._____..._____	Sem alteração
	XIV- 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- _____..._____..._____	Sem alteração
	XV- 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- _____..._____..._____	Sem alteração
	_____..._____..._____	XX - 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;	Incluído
	XVI- Desvio de protocolo de ensaio clínico - qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na	XVI- Desvio de protocolo de ensaio clínico – qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico	Excluído

	integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico;	aprovada, sem implicações maiores na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico;	(contemplado Guia E6)
	XVII- Documento de delegação de responsabilidade de importação - documento emitido pelo patrocinador da pesquisa, onde consta a indicação do importador autorizado e as responsabilidades referentes ao transporte e desembaraço da mercadoria importada;	XVII- Documento de delegação de responsabilidade de importação - documento emitido pelo patrocinador da pesquisa, onde consta a indicação do importador autorizado e as responsabilidades referentes ao transporte e desembaraço da mercadoria importada;	Excluído (seguir orientações complementares)
	XVIII- Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): Documento emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico, nos casos de não manifestação sobre o DDCM;	XXI- Documento para Importação (DI): documento emitido pela Anvisa, após a expiração do prazo normativo para manifestação da Anvisa sobre o DDCM, resultando na sua liberação por decurso de prazo, utilizado nas solicitações de importação ou exportação de produtos sob investigação, quando necessário, para um ensaio clínico.	Texto reeditado
	XIX- 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 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;	Texto reeditado
	XX- Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico - compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no	XXIII- 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	Texto reeditado

	Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;	fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;	
	XXI- 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- _____..._____..._____	Sem alteração
	_____..._____..._____	XXV - 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 (surto e epidemias), de desastres, ou de desassistência à população;	Incluído (prevê emergências em saúde pública)
	XII- Ensaio clínico - pesquisa conduzida em 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- Ensaio clínico – qualquer investigação 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.	Texto reeditado
	_____..._____..._____	XXVII - Ensaio clínico complexo: ensaio clínico não convencional no sentido de que possui elementos, características, métodos, ou a combinações deles, incluindo novas abordagens, que conferem complexidade ao seu desenho, condução, análises ou relatórios, como nos casos a seguir, e outros que vierem a surgir, e que serão abordados em instrumento regulatório complementar:	Incluído (para permitir a avaliação com base em risco)

		<ul style="list-style-type: none"> i. Ensaaios que estudam múltiplas terapias ou múltiplas indicações em um único ensaio clínico, chamados de protocolos mestres ou <i>master protocols</i> (em inglês, <i>Basket trials, Umbrella trials, Platform trials</i>); ii. Novos desenhos de ensaios adaptativos que permitem que alterações planejadas no protocolo do estudo ocorram em momentos pré-especificados durante o ciclo de vida de um ensaio; iii. Ensaaios clínicos Fase 1, cujo medicamento experimental está sendo usado pela primeira vez em humanos (em inglês, <i>First In Human – FIH</i>); iv. Ensaaios clínicos Fase 1, 2 e 3 integrados em um único protocolo. 	
	<p style="text-align: center;">—————•••—————•••—————</p>	<p>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 pós-comercialização (fase IV) pode ser realizado para avaliar o quão eficaz e/ou efetivo o novo tratamento se mostra ser ao longo do tempo de uso pela população, após sua provação e disponibilização no mercado;</p>	<p>Incluído (deixar clara a definição do escopo da norma sobre EC F4)</p>
	<p>XXIII- Evento Adverso (EA) - qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto</p>	<p>XXIX- Evento Adverso (EA) - qualquer ocorrência médica adversa em um participante de ensaio clínico a quem</p>	<p>Reeditado</p>

	<p>farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não;</p>	<p>um produto sob investigação foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento;</p>	
	<p>XXIV- Evento Adverso Grave - 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.</p>	<p>XXX- Evento Adverso Grave (EAG) - aquele que resulte em qualquer experiência 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 e situações que exigem internação hospitalar ou prolongamento da internação; f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou; g) evento clinicamente significativo.</p>	<p>Texto reeditado (harmonização Guias ICH)</p>
	<p>XXV- Evento Adverso Inesperado - evento não descrito como reação adversa na brochura do medicamento experimental ou na bula.</p>	<p>XXXI- Evento Adverso Inesperado - Uma reação adversa, cuja natureza ou gravidade não é consistente com as informações aplicáveis ao produto (ex., Brochura do Investigador para um medicamento experimental não aprovado ou bula/resumo das características do produto para um produto aprovado);</p>	<p>Texto reeditado (harmonização Guias ICH)</p>
	<p>.....</p>	<p>XXXII - Evento Adverso de Interesse Especial: Um evento (grave ou não grave) de interesse científico e médico, específico para o produto ou programa do patrocinador. Tal evento pode justificar uma investigação mais aprofundada, a fim de caracterizá-lo e compreendê-lo;</p>	<p>Texto reeditado (harmonização Guias ICH)</p>

	XXVI- Formulário de Relato de Caso - documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico que, de acordo com o protocolo de ensaio clínico, devem ser relatadas ao patrocinador;	XXXIII- Formulário de Relato de Caso (do inglês, <i>Case Report Form, CRF</i>) - documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico que, de acordo com o protocolo de ensaio clínico, devem ser relatadas ao patrocinador;	Texto reeditado
	_____..._____	XXXIV - Informação de referência sobre segurança (do inglês, <i>Reference Safety Information, RSI</i>) - 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;	Incluído (Harmonização Guia ICH E6)
	XXVII- 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;	XXXV- _____..._____	Sem alteração
		XXXVI - 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	Incluído (Conforme PL 7006/2023)

		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;	
	XXVIII- Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;	XXXVII- Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;	Texto reeditado (harmonização com regulamento específico)
	XXIX- 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;	XXXVIII- _____..._____..._____	Sem alteração
	XXX- 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;	XXXIX- _____..._____..._____	Sem alteração
	XXXI-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;	XL-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;	Texto reeditado

		XLI - 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;	Incluído (para maior clareza)
		XLII - Medicamento comparador modificado: medicamento comparador registrado que tenha sofrido qualquer modificação, exceto embalagem com material compatível, para ser utilizado no ensaio clínico;	Incluído (para maior clareza)
	XXXII- Monitoria - ato de rever continuamente o processo de um ensaio clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padrão, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis;	XLIII- 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;	Texto reeditado
	_____..._____..._____	XLIV - Organismo Geneticamente Modificado (OGM) - organismo cujo material genético – DNA/RNA (ácido desoxirribonucleico/ácido ribonucleico) tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética;	Incluído (situações em que é necessária consulta à CTNBio)
	XXXIII- Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;	XLV- _____..._____..._____	Sem alteração
	_____..._____..._____	XLVI - Participante da pesquisa: indivíduo que, de forma livre e esclarecida, ou sob esclarecimento e autorização	Incluído

		de seu responsável legal, participa voluntariamente da pesquisa;	(harmonização PL 6007/2023)
	XXXIV- Patrocinador - pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico;	XLVII- _____	Sem alteração
	_____	XLVIII - 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;	Incluído (harmonização regulamento específico)
	XXXV- Placebo – formulação sem efeito farmacológico, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou de ser comparador;	XLIX- Placebo – formulação que não contém princípio ativo, administrada ao participante do ensaio clínico como comparador ou com a finalidade de mascaramento do tratamento;	Texto reeditado (harmonização Guia ICH)
	XXXVI- Produto sob investigação - medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico;	L - Produto sob investigação - produto utilizado como medicamento experimental, comparador ativo ou placebo ou qualquer outro produto a ser utilizado em um ensaio clínico;	Texto reeditado
	_____	LI – Produto sob investigação complexo: formulações e/ou insumos farmacêuticos ou substâncias ativas com características ou propriedades físico-químicas ou biológicas que conferem complexidade, como nos casos a seguir: a. Substâncias ativas ou insumos farmacêuticos ativos complexos, incluindo anticorpos monoclonais (mAbs), anticorpos ou frações de anticorpos conjugados, hormônios, substâncias	Incluído (a princípio para harmonização com PL 6007/2023, mas após exclusão do prazo de 120 dias do PL, manteve-se para dar

		<p>derivadas de tecnologia de DNA recombinante (rDNA), mRNAs, fatores de coagulação sanguínea, produtos originados de tecidos humanos, compostos poliméricos, misturas complexas de origem natural (fitoterápicos), nucleotídeos sintéticos, peptídeos ou oligopeptídeos, substâncias sintéticas de alto peso molecular, produtos enzimáticos;</p> <p>b. Formas farmacêuticas complexas, incluindo lipossomos, microesferas, nanocristais, partículas poliméricas, nano-suspensões e nano-emulsões, implantes injetáveis;</p> <p>c. Combinação de medicamentos com dispositivos médicos, como canetas injetoras, seringas preenchidas e outros dispositivos;</p> <p>d. Produtos biossimilares;</p> <p>e. Vacinas profiláticas e terapêuticas.</p> <p>f. Outros: a serem abordados em instrumento regulatório complementar, se necessário.</p>	sustentação ao Art. 42, parágrafo único
	_____..._____	LII – Procedimento de análise otimizada - procedimento de análise técnica em que a Anvisa seleciona, dentre os documentos apresentados no processo de anuência clínica, quais serão, parcial ou integralmente analisados, com base em critérios previamente definidos, como risco potencial envolvido, complexidade do produto ou ensaio clínico ou por práticas de confiança regulatória (<i>Reliance</i>);	Incluído (migração RDC nº 601/2022 e RDC nº 573/2021)
	XXXVII- Protocolo de Ensaio Clínico - documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e	LIII- _____..._____	Sem alteração

	organização do ensaio. Provê também o contexto e a fundamentação do ensaio clínico;		
	XXXVIII- Relatório anual - documento de periodicidade anual contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em centros do Brasil, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;	LIV- Relatório anual de acompanhamento de ensaio clínico - documento de periodicidade anual contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em centros do Brasil, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;	Texto reeditado
	XXXIX- Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental - relatório periódico harmonizado contendo informações de segurança e desenvolvimento de um medicamento experimental;	LV- 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;	Texto reeditado (harmonização Guia ICH)
	XL- Relatório final - documento contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em todos os centros participantes do estudo, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;	LVI- Relatório final do ensaio clínico - documento contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em todos os centros participantes do estudo, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;	Texto reeditado
	_____..._____..._____	LVII - 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.	Incluído (migração RDC nº 601/22 e RDC nº 573/21)
	XLI- Substância ativa - é a substância com efeito farmacológico para atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;	LVIII- _____..._____..._____	Sem alteração

	_____**_____**_____	LIX - Suspeita de reação adversa: qualquer evento adverso para o qual existe uma possibilidade razoável de que o medicamento o tenha causado.	Incluído (harmonização Guia ICH)
	_____**_____**_____	<p>LX - 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, conforme definições abaixo:</p> <p>a. Grave: ver Evento Adverso Grave;</p> <p>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). A reação pode não estar listada na BI 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;</p> <p>c. Suspeita: possibilidade razoável de que o produto sob investigação tenha causado a reação adversa.</p>	Incluído (harmonização Guia ICH)
	XLII- Violação de protocolo de ensaio clínico - desvio de protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que comprometa a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio clínico;	XLII- Violação de protocolo de ensaio clínico - desvio de protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que comprometa a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio clínico;	Excluído (contemplado no Guia ICH E6)

CAPÍTULO II	CAPÍTULO II DAS RESPONSABILIDADES	CAPÍTULO II DAS RESPONSABILIDADES	
	Art. 7º As responsabilidades relacionadas neste capítulo abrangem aquelas definidas nas Boas Práticas Clínicas, sem prejuízo das demais responsabilizações éticas e legais.	Art. 7º As responsabilidades relacionadas neste capítulo abrangem aquelas definidas nas Boas Práticas Clínicas, conforme Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações, sem prejuízo das demais responsabilidades descritas no referido guia, além das responsabilidades éticas e legais pertinentes.	Texto reeditado
Seção I	_____..._____	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 (CEP), conforme legislação específica e regulamentos da Instância Nacional de Ética, de modo a garantir a dignidade, a segurança e o bem-estar do participante da pesquisa. § 1º A instância ética não está vinculada à Anvisa, sendo assim os protocolos de ensaios clínicos podem ser submetidos paralelamente às duas instâncias, não havendo obrigatoriedade de inclusão do parecer de aprovação ética ao processo de desenvolvimento clínico a ser submetido à Anvisa; § 2º As decisões das instâncias ética e regulatória são independentes, no entanto, o desenvolvimento clínico só poderá ser iniciado após a aprovação de ambas.	Incluído (deixar clara a separação das responsabilidades regulatória e ética e harmonizar com PL 7006/2023)
	Seção I	_____..._____	

	Das Responsabilidades do Patrocinador		
	Art. 8º O patrocinador é responsável pelas informações necessárias para a correta execução do DDCM, pela seleção de investigadores e centros qualificados, garantindo, assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os protocolos e as BPC.	Art. 8º O patrocinador é responsável pelas informações necessárias para a correta execução do DDCM, pela seleção de investigadores e centros qualificados, garantindo, assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os protocolos e as BPC	Excluído (Seguir Guia E6)
	Art. 9º O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos ensaios clínicos, gerenciar os dados, conduzir a análise estatística e preparar os relatórios.	Art. 9º O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos ensaios clínicos, gerenciar os dados, conduzir a análise estatística e preparar os relatórios.	Excluído (Seguir Guia E6)
	Art. 10. O patrocinador deve assegurar que a garantia de qualidade e controle de qualidade sejam implementados em todas as áreas das instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental.	Art. 10. O patrocinador deve assegurar que a garantia de qualidade e controle de qualidade sejam implementados em todas as áreas das instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental.	Excluído (Seguir Guia E6)
Seção II	Seção II Do Patrocinador	Seção II Do Patrocinador	
	Art. 12. O patrocinador é responsável por todas as despesas relacionadas com procedimentos e exames, especialmente aquelas de diagnóstico, tratamento e internação do participante do ensaio clínico, e outras ações necessárias para a resolução de eventos adversos relativos ao ensaio clínico.	Art. 9º _____..._____..._____	Sem alteração
	Art. 13. 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,	Art. 10. _____..._____..._____	Sem alteração

	pela dosagem escolhida, pela duração do tratamento proposto e na população a ser estudada.		
	<p>Art. 11. O patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo, físico ou digital, por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil.</p> <p>- REALOCADO -</p> <p>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 em arquivo físico ou digital, por pelo menos 2 (dois) anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento.</p>	<p>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.</p> <p>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, em arquivo físico ou digital, por pelo menos 2 (dois) anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento, sem prejuízo ao determinado por legislação específica</p>	<p>Texto reeditado</p> <p>(para prevê atualização com norma específica e PL 7006/2023)</p>
	<p>Art. 14. O patrocinador deve assegurar que o medicamento experimental, medicamento comparador modificado e placebo, quando utilizados, sejam fabricados de acordo com BPF e sejam codificados e rotulados de forma a proteger o mascaramento, se aplicável, e os caracterize como produtos sob investigação clínica.</p> <p>Parágrafo único. Em estudos que utilizam comparadores ativos, o patrocinador deve utilizar aqueles fabricados de acordo com as BPF.</p>	<p>Art. 12. O patrocinador deve assegurar que o medicamento experimental, do ou placebo, medicamento comparador ativo modificado 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.</p>	<p>Texto reeditado</p>
	<p>Art. 15. O patrocinador é responsável por importar o quantitativo necessário para execução do ensaio clínico.</p>	<p>Art. 13. O patrocinador é responsável por importar o quantitativo suficiente do medicamento experimental e demais suprimentos a serem utilizados no ensaio clínico</p>	<p>Texto reeditado</p>

	<p>Art. 16. O patrocinador é responsável por distribuir o(s) produto(s) sob investigação apenas às instituições informadas no formulário de apresentação de Ensaio Clínico contido no Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico e autorizadas pelos Comitês de Ética em Pesquisa.</p> <p>Art. 17. O patrocinador é responsável pela destinação final dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico.</p>	<p>e distribuí-los apenas às instituições informadas no FAEC e autorizadas pela instância ética.</p> <p>Parágrafo único. O patrocinador é responsável pela destinação final dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico.</p>	
	<p>Art. 18. O patrocinador deve garantir a monitoria e a auditoria adequadas dos ensaios clínicos.</p> <p>REALOCADO PARA O ART 16-</p>	<p>Art. 18. O patrocinador deve garantir a monitoria e a auditoria adequadas dos ensaios clínicos.</p>	Sem alteração
	<p>Art. 19. O patrocinador deve informar imediatamente os envolvidos no ensaio, quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo.</p>	<p>Art. 19. O patrocinador deve informar imediatamente os envolvidos no ensaio, quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo.</p>	Excluído (seguir Guia ICH E6 – item 5.5.9)
	<p>Art. 20. O patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC.</p> <p>§ 1º A transferência de que trata o caput não afasta a responsabilidade definitiva do patrocinador pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico.</p> <p>§ 2º 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.</p>	<p>Art. 14. _____..._____..._____</p> <p>§ 1º _____..._____..._____</p> <p>§ 2º _____..._____..._____</p>	Sem alteração
Seção III	Seção II Das Responsabilidades do Investigador	Seção III Do Investigador	
		<p>Art. 15 _____..._____..._____</p>	Sem alteração

	Art. 21. O investigador deve conduzir o ensaio clínico de acordo com o protocolo acordado com patrocinador, com as BPC, com as exigências regulatórias e éticas aplicáveis e vigentes.		
	Art. 22. O investigador deve supervisionar pessoalmente o ensaio clínico, podendo apenas delegar tarefas, mas não responsabilidades.	Art. 22. O investigador deve supervisionar pessoalmente o ensaio clínico, podendo apenas delegar tarefas, mas não responsabilidades.	Excluído (seguir Guia ICH E6 – item 4.2.5)
	Art. 23. O investigador deve permitir a realização de monitorias, auditorias e inspeções.	Art. 16. _____..._____..._____	Sem alteração
	Art. 24. O investigador deve assegurar a assistência médica adequada aos participantes do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos relativos ao ensaio clínico, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, sem qualquer ônus para o participante.	Art. 17. O investigador deve assegurar, sem qualquer ônus para o participante , a assistência médica adequada aos participantes do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos relativos ao ensaio clínico, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos.	Texto reeditado
	Art. 25. O investigador deve informar prontamente os participantes do ensaio clínico quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, além de assegurar terapia apropriada e acompanhamento aos participantes.	Art. 25. O investigador deve informar prontamente os participantes do ensaio clínico quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, além de assegurar terapia apropriada e acompanhamento aos participantes.	Excluído (seguir Guia ICH E6 – item 4.12)
	Art. 26. O investigador é responsável por utilizar os produtos sob investigação somente no âmbito do ensaio clínico e armazená-los conforme especificação do patrocinador e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis.	Art. 26. O investigador é responsável por utilizar os produtos sob investigação somente no âmbito do ensaio clínico e armazená-los conforme especificação do patrocinador e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis.	Excluído (seguir Guia ICH E6 –item 4.6)
Seção IV	Seção III Das Responsabilidades do Investigador-Patrocinador	Seção IV Do Investigador-Patrocinador	

Art. 27. No caso de ensaio clínico desenvolvido por investigador-patrocinador, 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 investigador-patrocinador 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:

- I - gerenciamento de eventos adversos;
- II - gerenciamento do projeto;
- III - gerenciamento dos dados;
- IV - treinamento; V - tecnologia da informação;
- VI - garantia da qualidade e;
- VII - monitoria.

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

Art. 18. No caso de ensaio clínico de iniciativa do investigador, a instituição com a qual ele tenha vínculo será o patrocinador primário.

§ 1º _____

§ 2º _____

§ 3º _____

§ 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 _____

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

Texto reeditado

	§6º As responsabilidades relacionadas neste artigo não excluem o disposto nas Seções I e II deste capítulo sobre responsabilidades do patrocinador e investigador.		
	Art. 28. 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. 19. _____	Sem alteração
	Art. 29. No caso de doação de medicamentos não registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador.	Art. 20. _____	Sem alteração
	Seção IV Da Estrutura do Centro de Ensaio Clínico	_____	Realocado para o Art. 79
	Art. 30. 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 à população do ensaio clínico, a exemplo de idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros.	Art. 30. 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 à população do ensaio clínico, a exemplo de idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros.	Realocado para o Art. 79
	Art. 31. A direção da instituição deve ser notificada sobre a condução do ensaio clínico.	Art. 31. A direção da instituição deve ser notificada sobre a condução do ensaio clínico.	Excluído (seguir orientações específicas)
CAPÍTULO III Seção I	CAPÍTULO III DOS REQUISITOS PARA SUBMISSÃO DO DOSSIÊ DE	CAPÍTULO III	Texto reeditado

	DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)	<p style="text-align: center;">DO PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO</p> <p style="text-align: center;">Seção I</p> <p style="text-align: center;">Da submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)</p>	
	Art. 32. 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. 21. _____..._____..._____	Sem alteração
	Art. 33. O DDCM pode ser apresentado à Anvisa em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento, para uma ou mais fases de ensaios clínicos.	Art. 22. _____..._____..._____	Sem alteração
	<p>Seção I</p> <p>Dos Requisitos Gerais para a Solicitação</p>	_____..._____..._____	
	Art. 34. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional.	<p>Art. 23. _____..._____..._____</p> <p>§ 1º O DDCM pode ser submetido pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC;</p> <p>§ 2º O responsável pelo DDCM perante a Anvisa deve ser o mesmo para todas as submissões de petições subsequentes relacionadas a este;</p> <p>§ 3º As submissões por ORPC somente poderão ser feitas quando o patrocinador não possuir matriz ou filial no Brasil;</p>	Sem alteração / Realocado do Art. 37. VIII (sem alteração) e do Art. 38j (com alteração)

		<p>§ 4º A submissão do DDCM de um investigador-patrocinador deve ser feita por meio do patrocinador primário.</p> <p>§ 5º 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;</p>	
	<p style="text-align: center;">-----**-----**-----</p>	<p>Art. 24. 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;</p>	<p>Realocado do Art. 39</p>
	<p>Parágrafo único. Para fins de análise do DDCM, deve ser protocolizado pelo menos um dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil.</p>	<p>Art. 25. Para fins de análise do DDCM, deve ser protocolizado pelo menos um (DEEC), em até 10 (dez) dias úteis, a partir da data de submissão do DDCM;</p> <p>Parágrafo único: A ausência do DEEC, após o prazo descrito no caput, ensejará o indeferimento do DDCM, sem análise e exigência.</p>	<p>Realocado do Parágrafo único, Art. 34</p> <p>Incluído prazo para submissão do DEEC, após o DDCM para permitir realização de estratégias de</p>

			triagem de petições, já que o novo prazo é de 90 dias para todas as petições
	<p>Art. 35. Será emitido um único Comunicado Especial (CE) por DDCM mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil.</p> <p>Parágrafo único. Apenas os ensaios clínicos listados no CE poderão ser iniciados no país respeitando as demais aprovações éticas.</p>	<p>Art. 35. Será emitido um único Comunicado Especial (CE) por DDCM mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil.</p> <p>Parágrafo único. Apenas os ensaios clínicos listados no CE poderão ser iniciados no país respeitando as demais aprovações éticas.</p>	Realocado para Art. 27
	<p>_____**_____**_____</p>	<p>Art. 26. A qualquer momento o patrocinador, ORPC ou patrocinador-investigador poderá vincular novos DEECs ao DDCM aprovado;</p> <p>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;</p>	Realocado do Art. 38, VIII – Para tornar mais claro. Antes a RDC se referia às alterações de DDCM: inclusão de DEEC não previsto, alteração de qualidade e exclusão de protocolo. Esses assuntos estão sendo tratados separadamente

	<p style="text-align: center;">... ..</p>	<p>Art. 27. Será emitido um único Comunicado Especial (CE) ou Documento para Importação (DI) por DDCM, mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil.</p> <p>§ 1º Apenas os ensaios clínicos listados no CE ou no DI poderão ser iniciados no país, respeitando as demais aprovações éticas pertinentes;</p> <p>§2º Nos casos de emergência em saúde pública e em outras situações excepcionais reconhecidas pela Anvisa, poderá ser emitido o DI para a importação dos produtos sob investigação necessários para a realização do desenvolvimento clínico, antes da aprovação do DDCM.</p> <p>§ 3º Na hipótese do § 2º os produtos sob investigação devem ser mantidos armazenados em área protegida, sob controle do patrocinador e só poderão ser distribuídos para os locais onde serão utilizados, após a aprovação do DDCM.</p>	<p>Realocado do Art. 35 (para prevê situações de emergência pública.</p>
	<p>Art. 36. Após o recebimento do DDCM, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos.</p> <p>§1º Caso não haja manifestação da Anvisa em até 90 (noventa) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes.</p> <p>§2º Nos casos de não manifestação, a Anvisa emitirá um Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser apresentado no local do desembarço, para a importação ou exportação de</p>	<p>Art. 36. Após o recebimento do DDCM, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos.</p> <p>§1º Caso não haja manifestação da Anvisa em até 90 (noventa) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes.</p> <p>§2º Nos casos de não manifestação, a Anvisa emitirá um Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser apresentado no local do</p>	<p>Realocado para o Art. 53</p>

	<p>produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do ensaio clínico.</p> <p>§3º Excetua-se do disposto no caput e no §1º, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Para estes casos, a área técnica avaliará o DDCM em até 180 (cento e oitenta) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa e o estudo clínico somente poderá ser iniciado após aprovação da Anvisa.</p>	<p>desembaraço, para a importação ou exportação de produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do ensaio clínico.</p> <p>§3º Excetua-se do disposto no caput e no §1º, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Para estes casos, a área técnica avaliará o DDCM em até 180 (cento e oitenta) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa e o estudo clínico somente poderá ser iniciado após aprovação da Anvisa.</p>	
	<p>Art. 37. O DDCM pode ser submetido pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC.</p> <p>§1º O responsável pelo DDCM perante a Anvisa deve ser o mesmo para todas as submissões subseqüentes relacionadas a este.</p> <p>§2º As submissões por ORPC somente poderão ser feitas quando o patrocinador não possuir matriz ou filial no Brasil.</p> <p>§3º A submissão do DDCM de um investigador-patrocinador deve ser feita por meio do patrocinador primário.</p>	<p>Art. 37. O DDCM pode ser submetido pelo patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC.</p> <p>§1º O responsável pelo DDCM perante a Anvisa deve ser o mesmo para todas as submissões subseqüentes relacionadas a este.</p> <p>§2º As submissões por ORPC somente poderão ser feitas quando o patrocinador não possuir matriz ou filial no Brasil.</p> <p>§3º A submissão do DDCM de um investigador-patrocinador deve ser feita por meio do patrocinador primário.</p>	<p>Realocada para o Art. 23</p>
<p>Seção II</p>	<p>_____..._____</p>	<p>Seção II</p> <p>Dos requisitos específicos para submissão do DDCM</p>	

	_____..._____..._____	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;	Realocado do Art. 38, inciso I
	III - plano de Desenvolvimento do Medicamento contendo uma descrição dos seguintes tópicos: a) IFA ou substância ativa; b) categoria de medicamento (sintético, biológico, fitoterápico ou radiofármaco); c) classe terapêutica; d) via de administração; e) mecanismo de ação; f) indicações a serem estudadas; g) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e h) informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, hipótese(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada ensaio clínico planejado.	II - Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental (PDME), contendo: 1. Nome do IFA ou substância ativa, categoria de medicamento experimental (sintético, biológico, específico, fitoterápico ou radiofármaco), classe terapêutica, forma farmacêutica, concentração e via de administração; 2. Mecanismo de ação e indicações a serem estudadas; 3. Objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; 4. Informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada ensaio clínico planejado; 5. 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;	Realocado do Art. 38, III com alterações para tornar o texto mais claro Incluído (harmonização com agências internacionais)

		<p>6. Parecer de aconselhamento científico de qualquer país/região, se houver, sobre o desenvolvimento clínico.</p> <p>7. 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.</p>	
	<p>IV - brochura do Investigador contendo uma descrição dos seguintes tópicos:</p> <p>a) medicamento experimental;</p> <p>b) formulação;</p> <p>c) efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável;</p> <p>d) informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; e</p> <p>e) possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.</p>	<p>III - Brochura do Investigador (BI), contendo:</p> <p>1. As informações mínimas descritas no Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações;</p> <p>2. Para ensaios clínicos fase 1, envolvendo o uso de medicamento pela primeira vez em humanos (inglês, <i>First-in-human</i>, FIH), anexar relatórios de estudos de toxicidade e de farmacocinética e farmacodinâmica detalhados, de forma complementar à BI;</p> <p>3. Uma seção identificada como Informações de referência sobre segurança (do inglês, <i>Reference Safety Information</i>);</p> <p>4. 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 <i>track-change</i>), ou uma BI específica, por meio de petição secundária ao DDCM;</p>	<p>Reeditado (Realocado do Art. 38, IV) (remetido para o Guia ICH E6)</p> <p>Incluído (para maior clareza do)</p>

		<p>5. A Anvisa editará orientações complementares para o cumprimento do disposto no item 2.</p>	
	<p>VII - dossiê do Medicamento Experimental contendo os seguintes documentos:</p> <p>a) descrição do IFA ou substância ativa, incluindo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. características físico-químicas, organolépticas e biológicas; 2. nome e endereço do fabricante; 3. método geral de obtenção; 4. metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; e 5. resultados de estudos de estabilidade. 	<p>IV – Dossiê do Medicamento Experimental (DME) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), contemplando informações referentes ao:</p> <p>A. Insumo Farmacêutico Ativo – IFA</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>B. Medicamento Experimental</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Descrição e forma farmacêutica e composição do medicamento experimental; 2. Desenvolvimento farmacotécnico; 	<p>Reeditado sem alterações (Previsão para orientações complementares em IN ou Manual)</p>

	<p>c) descrição do placebo, quando aplicável, incluindo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. composição; 2. características organolépticas; 3. processo de fabricação; e 4. controles analíticos. <p>d) descrição do medicamento comparador quando este for modificado para a realização do ensaio clínico, incluindo informações que assegurem a manutenção das características originais do medicamento;</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 9. documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento; <p>C. Placebo e Medicamento Comparador</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Descrição da forma farmacêutica e composição do placebo ou do medicamento comparador, quando este for modificado; 2. Processo de fabricação e controles analíticos; 6. Material de embalagem 7. Resultados de estudos de estabilidade. 	
--	--	---	--

	<p>_____..._____</p>	<p>V - Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC), contendo:</p>	
	<p>VIII - dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil. Esses dossiês devem ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico. Cada processo deve ser vinculado ao DDCM e submetido pelo patrocinador ou por ORPC. O dossiê deve ser composto dos seguintes documentos:</p> <p>a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;</p> <p>b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);</p> <p>c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;</p> <p>d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da <i>International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)</i> ou outras reconhecidas pelo <i>International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)</i>; e</p> <p>d) comprovante de registro do mesmo ensaio clínico submetido à Anvisa, em base de dados de registro da <i>International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)</i> ou outras reconhecidas pelo <i>International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)</i>. (Redação dada pela Resolução – RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020)</p>	<p>1. Formulário de apresentação de ensaio clínico (FAEC) devidamente preenchido, conforme modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa;</p> <p>2. Protocolo de ensaio clínico contendo as informações mínimas descritas no Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações;</p> <p>3. Justificativa científica para condução do estudo;</p> <p>4. Plano de Análise Estatística (PAE), no mínimo na versão draft, nos casos de ensaios clínicos fase 3 e ensaios clínicos adaptativos;</p> <p>5. Parecer de aconselhamento científico de qualquer país/região, se houver, sobre o ensaio clínico;</p> <p>6. Plano de Investigação Pediátrica de qualquer país/região, se houver.</p> <p>7. modelo de rótulo do medicamento experimental;</p> <p>8. comprovante de registro do ensaio clínico, na mesma versão do protocolo clínico submetido à Anvisa, em base de dados de registro da <i>International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)</i> ou outras reconhecidas pelo <i>International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)</i> e pela Organização Mundial de Saúde (OMS);</p>	<p>Texto reeditado (com inclusões harmonizando com regulamentos internacionais e resolução anteriores)</p>

	<p>e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP. (Revogada pela Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017)</p> <p>Parágrafo único. Se o comprovante a que se refere a alínea 'd' do inciso VIII, não estiver disponível no momento de submissão do Dossiê específico, deverá ser submetido com o Formulário de data de início do ensaio clínico descrito no art. 40. (Incluído pela Resolução – RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020)</p>	<p>9. Caso o comprovante a que se refere o item 8' não esteja disponível no momento de submissão do DEEC, ele deve ser submetido obrigatoriamente junto com a notificação de início do ensaio clínico;</p>	
	<p>g) análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as BPL ou justificativa de ausência. Descrição dos riscos conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em estudos toxicológicos em modelos animais ou testes <i>in vitro</i> já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;</p>	<p>Art. 29. Em complementação ao descrito no Art. 28, o patrocinador deverá apresentar uma declaração de que os ensaios não clínicos apresentados como subsídio para a realização dos ensaios clínicos, foram realizados em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) ou normas equivalentes, incluindo os guias da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), e justificativa para ensaios não BPL.</p>	<p>Realocado e reeditado com alteração (Art. 38 – inciso VII.g)</p>
	<p>_____..._____</p>	<p>Art. 30. A Anvisa editará norma ou orientações complementares referentes aos requisitos de qualidade do IFA ou substância ativa e do produto sob investigação para o cumprimento do disposto no item IV, Art. 28, referente ao DME ou IMPD.</p>	<p>Incluído</p>
	<p>_____..._____</p>	<p>Art. 31. As informações do DME ou IMPD devem ser apresentadas obedecendo uma estrutura lógica que</p>	<p>Incluído</p>

		facilite a análise técnica, sendo recomendável a do formato do Módulo 3 do Documento Técnico Comum ou <i>Common Technical Document</i> – CTD, disposto no guia M4 do ICH.	(para facilitar a análise - Harmonização Regulamento europeu nº 536/2014
	_____..._____	Art. 32. 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 de produtos biossimilares, os estudos de Biodisponibilidade Relativa (BDR) ou Bioequivalência (BE) devem ser apresentados à área responsável, conforme orientações e regulamentos específicos.	Incluído (a CETER é responsável pela avaliação FC)
	Seção II Do Conteúdo e Formato da Solicitação	_____..._____	
	Art. 38. O DDCM submetido à Anvisa deve ser composto pelos seguintes documentos: I - formulário de Petição devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa; II - comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);	Art. 38. O DDCM submetido à Anvisa deve ser composto pelos seguintes documentos: I - formulário de Petição devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa; II - comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);	Realocado para o Art. 28 Comprovante taxa - excluído

	<p>III - plano de Desenvolvimento do Medicamento contendo uma descrição dos seguintes tópicos:</p> <p>a) IFA ou substância ativa;</p> <p>b) categoria de medicamento (sintético, biológico, fitoterápico ou radiofármaco);</p> <p>c) classe terapêutica;</p> <p>d) via de administração;</p> <p>e) mecanismo de ação;</p> <p>f) indicações a serem estudadas;</p> <p>g) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e</p> <p>h) informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, hipótese(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada ensaio clínico planejado.</p>	<p>III — plano de Desenvolvimento do Medicamento contendo uma descrição dos seguintes tópicos:</p> <p>a) IFA ou substância ativa;</p> <p>b) categoria de medicamento (sintético, biológico, fitoterápico ou radiofármaco);</p> <p>c) classe terapêutica;</p> <p>d) via de administração;</p> <p>e) mecanismo de ação;</p> <p>f) indicações a serem estudadas;</p> <p>g) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e</p> <p>h) informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, hipótese(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada ensaio clínico planejado.</p>	<p>Realocado para o Art. 28 Sem alterações</p>
	<p>IV - brochura do Investigador contendo uma descrição dos seguintes tópicos:</p> <p>a) medicamento experimental;</p> <p>b) formulação;</p> <p>c) efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável;</p> <p>d) informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; e</p> <p>e) possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.</p>	<p>IV — brochura do Investigador contendo uma descrição dos seguintes tópicos:</p> <p>a) medicamento experimental;</p> <p>b) formulação;</p> <p>c) efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável;</p> <p>d) informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; e</p> <p>e) possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.</p>	<p>Realocado para o Art. 28 Sem alterações</p>

	V - um resumo sobre os aspectos de segurança baseados na experiência prévia em seres humanos com o medicamento experimental (por exemplo, programas de acesso expandido e uso compassivo), bem como a experiência pós-comercialização em outros países, se aplicável;	V - um resumo sobre os aspectos de segurança baseados na experiência prévia em seres humanos com o medicamento experimental (por exemplo, programas de acesso expandido e uso compassivo), bem como a experiência pós-comercialização em outros países, se aplicável;	Excluído (Contemplado na BI, DSUR)
	VI- informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou retirada do mercado do medicamento experimental de qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia, se aplicável. Os países onde houve a descontinuidade do acesso devem ser identificados, bem como os motivos para a interrupção/retirada do produto;	VI - informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou retirada do mercado do medicamento experimental de qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia, se aplicável. Os países onde houve a descontinuidade do acesso devem ser identificados, bem como os motivos para a interrupção/retirada do produto;	Contemplado no Art. 28, II.5
	VII - dossiê do Medicamento Experimental contendo os seguintes documentos: a) descrição do IFA ou substância ativa, incluindo: 1. características físico-químicas, organolépticas e biológicas; 2. nome e endereço do fabricante; 3. método geral de obtenção; 4. metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; e 5. resultados de estudos de estabilidade	VII - dossiê do Medicamento Experimental contendo os seguintes documentos: a) descrição do IFA ou substância ativa, incluindo: 1. características físico-químicas, organolépticas e biológicas; 2. nome e endereço do fabricante; 3. método geral de obtenção; 4. metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; e 5. resultados de estudos de estabilidade	Realocado para Art. 28, IV
	b) descrição do medicamento experimental, incluindo: 1. lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no medicamento acabado; 2. composição quantitativa;	b) descrição do medicamento experimental, incluindo: 1. lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no medicamento acabado; 2. composição quantitativa;	Realocado para Art. 28, IV

	3. descrição geral do processo de fabricação e embalagem com informações sobre a capacidade dos equipamentos; 4. a metodologia analítica e os limites aceitáveis para garantir a identidade; e 5. resultados de estudos de estabilidade que assegurem a utilização do medicamento experimental nos ensaios clínicos planejados.	3. descrição geral do processo de fabricação e embalagem com informações sobre a capacidade dos equipamentos; 4. a metodologia analítica e os limites aceitáveis para garantir a identidade; e 5. resultados de estudos de estabilidade que assegurem a utilização do medicamento experimental nos ensaios clínicos planejados.	
	c) descrição do placebo, quando aplicável, incluindo: 1. composição; 2. características organolépticas; 3. processo de fabricação; e 4. controles analíticos.	c) descrição do placebo, quando aplicável, incluindo: 1. composição; 2. características organolépticas; 3. processo de fabricação; e 4. controles analíticos.	Realocado para Art. 28, IV, C
	d) descrição do medicamento comparador quando este for modificado para a realização do ensaio clínico, incluindo informações que assegurem a manutenção das características originais do medicamento;	d) descrição do medicamento comparador quando este for modificado para a realização do ensaio clínico, incluindo informações que assegurem a manutenção das características originais do medicamento;	Realocado para Art. 28, IV, C
	e) documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento;	e) documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento;	Realocado para Art. 28, IV.B.9
	f) modelo de rótulo(s) do(s) produto(s) sob investigação;	f) modelo de rótulo(s) do(s) produto(s) sob investigação;	Realocado para Art. 28, V.7
	g) análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta,	g) análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes	Excluído - contemplado na BI, exceto BPL –

	<p>incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as BPL ou justificativa de ausência. Descrição dos riscos conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em estudos toxicológicos em modelos animais ou testes in vitro já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;</p>	<p>estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as BPL ou justificativa de ausência. Descrição dos riscos conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em estudos toxicológicos em modelos animais ou testes in vitro já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;</p>	<p>realocado para Art. 28</p>
	<p>h) análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável, incluindo o embasamento de eficácia e segurança. Descrição dos riscos já conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em ensaios clínicos já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;</p>	<p>h) análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável, incluindo o embasamento de eficácia e segurança. Descrição dos riscos já conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em ensaios clínicos já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;</p>	<p>Excluído - contemplado na BI</p>
	<p>i) no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCM;</p>	<p>i) no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCM;</p>	<p>Excluído - contemplado nas categorias de risco VIII.a e IX.e</p>
	<p>j) 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</p>	<p>j) 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</p>	<p>Realocado para o Art. 23, § 5°</p>

	<p>atualizada e indexada que dê suporte ao racional de desenvolvimento proposto;</p>	<p>submeter à Anvisa toda a informação por meio de literatura atualizada e indexada que dê suporte ao racional de desenvolvimento proposto;</p>	
	<p>VIII - dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil. Esses dossiês devem ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico. Cada processo deve ser vinculado ao DDCM e submetido pelo patrocinador ou por ORPC. O dossiê deve ser composto dos seguintes documentos:</p> <p>a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;</p> <p>b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);</p> <p>c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;</p> <p>d) comprovante de registro do ensaio clínico 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</p> <p>e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP. (Revogada pela Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017).</p>	<p>VIII – dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil. Esses dossiês devem ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico. Cada processo deve ser vinculado ao DDCM e submetido pelo patrocinador ou por ORPC. O dossiê deve ser composto dos seguintes documentos:</p> <p>a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;</p> <p>b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);</p> <p>c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;</p> <p>d) comprovante de registro do ensaio clínico 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</p> <p>e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP. (Revogada pela Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017).</p>	<p>Realocado para o Art. 23 e 28</p>

	<p>Art. 39. Toda documentação protocolizada manualmente, incluindo cumprimento de exigências, deve estar acompanhada de uma cópia em mídia eletrônica (arquivo pdf ou word).</p> <p>§1º Os documentos eletrônicos devem permitir busca textual.</p> <p>§2º A submissão de mídia eletrônica se aplica até a adoção pela Anvisa de ferramentas de tecnologia da informação que permitam a submissão eletrônica dos documentos solicitados.</p>	<p>Art. 39. Toda documentação protocolizada manualmente, incluindo cumprimento de exigências, deve estar acompanhada de uma cópia em mídia eletrônica (arquivo pdf ou word).</p> <p>§1º Os documentos eletrônicos devem permitir busca textual.</p> <p>§2º A submissão de mídia eletrônica se aplica até a adoção pela Anvisa de ferramentas de tecnologia da informação que permitam a submissão eletrônica dos documentos solicitados.</p>	<p>Realocado para o Art. 24</p>
	<p>Art. 40. Formulários de data de início e término do ensaio clínico no Brasil deverão ser protocolizados na forma de petição secundária ao processo do dossiê de ensaio clínico correspondente, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término.</p>	<p>Art. 40. Formulários de data de início e término do ensaio clínico no Brasil deverão ser protocolizados na forma de petição secundária ao processo do dossiê de ensaio clínico correspondente, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término.</p>	<p>Realocado para o Art. 89 sem alterações.</p>
	<p>Art. 41. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.</p>	<p>Art. 41. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.</p>	<p>Realocado para o Art. 95 sem alterações.</p>
<p>CAPÍTULO IV Seção I</p>	<p>CAPÍTULO IV DAS MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM</p>	<p>CAPÍTULO IV DO PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE MODIFICAÇÕES E EMENDAS SUBSTANCIAIS Seção I Das Modificações substanciais ao Medicamento Experimental</p>	

	<p>Art. 43. Para efeito desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:</p> <p>I - inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento,</p> <p>II - exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) ou,</p> <p>III - alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.</p>	<p>Art. 33. As modificações substanciais ao medicamento experimental 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.</p>	<p>Texto reeditado (para tornar mais clara a divisão de modificações ao medicamento e emendas ao protocolo)</p>
	<p>_____..._____</p>	<p>Art. 34. A petição de modificações substanciais ao medicamento experimental deve conter cópia do DME ou IMPD previamente aprovado, contendo as modificações propostas destacadas (formato <i>track-change</i>) e uma tabela resumida comparando a situação atual com as alterações propostas, as justificativas para cada alteração e a avaliação dos impactos das modificações no ao desenvolvimento clínico.</p> <p>Parágrafo único: Em complementação à documentação descrita no caput, deve ser anexado à petição, o Formulário de Petição para Modificação Substancial do DDCM e as demais informações de acordo com cada tipo de modificação, conforme instruções específicas disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa.</p>	<p>Inclusão (requisitos gerias e previsão para detalhamento em Manual</p>
	<p>_____..._____</p>	<p>Art. 35. A Anvisa editará orientações complementares para o cumprimento do disposto no caput sobre as modificações ao medicamento experimental, consideradas substanciais e não substanciais.</p>	<p>Inclusão (requisitos gerias e previsão para detalhamento em Manual</p>

	<p>Art. 45. As modificações ao DDCM não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.</p>	<p>Art. 36. As modificações não substanciais ao medicamento experimental devem ser apresentadas à Anvisa na próxima petição de modificações substanciais ou como parte do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental, o que ocorrer primeiro.</p>	<p>Realocado e reeditado (com alterações)</p>
	<p>CAPÍTULO IV</p> <p>DAS MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM</p>	<p>_____..._____..._____</p>	
	<p>Art. 42. As modificações substanciais ao DDCM devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 36.</p> <p>Parágrafo único. As modificações ao DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo de DDCM ao qual está vinculada</p>	<p>Art. 42. As modificações substanciais ao DDCM devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 36.</p> <p>Parágrafo único. As modificações ao DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo de DDCM ao qual está vinculada</p>	<p>Realocado para o Art. 54, como modificações</p>
	<p>Art. 43. Para efeito desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:</p> <p>I - inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento,</p> <p>II - exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) ou,</p> <p>III - alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.</p>	<p>Art. 43. Para efeito desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:</p> <p>I - inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento,</p> <p>II - exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) ou,</p> <p>III - alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.</p>	<p>Excluído Realocado nos Art. 26 e Art. 28.II.7 e Art. 53, § 4º</p>

	Art. 44. As modificações ao DDCM oriundas de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias deverão ser notificadas antes de serem implementadas e poderão ser executadas, independente da manifestação prévia da Anvisa.	Art. 44. As modificações ao DDCM oriundas de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias deverão ser notificadas antes de serem implementadas e poderão ser executadas, independente da manifestação prévia da Anvisa.	Art. Reeditada no 28, II.5
	Art. 45. As modificações ao DDCM não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.	Art. 45. As modificações ao DDCM não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.	Realocado para o Art. 36
Seção II	CAPÍTULO V DAS EMENDAS AO PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO	Seção II Das Emendas substanciais ao Protocolo Clínico	
	Art. 48. Para efeito desta Resolução, uma emenda será considerada substancial quando pelo menos um dos critérios a seguir for atendido: I- alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes; II- alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.	Art. 37. 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; II- alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.	Texto reeditado
	Art. 46. Todas as emendas a um protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à Anvisa, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Parágrafo único. Qualquer emenda deve ser implementada somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.	Art. 38. 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 <i>track-change</i>) e uma tabela resumida comparando a situação	Texto reeditado com detalhamento da documentação. O texto anterior não citava a

		<p>atual com as alterações propostas, as justificativas para cada alteração e a avaliação dos impactos no desenvolvimento clínico.</p> <p>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 <i>track change</i>) e a nova versão do protocolo clínico limpa.</p>	documentação necessária
	<p>Art. 47. As emendas substanciais a protocolos de ensaios clínicos devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 36.</p> <p>§1º As emendas substanciais devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo de ensaio clínico ao qual está vinculada.</p> <p>§2º A petição das emendas substanciais deve conter o novo protocolo e o Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.</p> <p>§2º A petição das emendas substanciais deve conter o novo protocolo. (Redação dada pela Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017)</p> <p>§3º Excetuam-se do disposto no caput as emendas que visam eliminar riscos imediatos à segurança dos participantes do ensaio clínico. Estas poderão ser implementadas e notificadas à Anvisa imediatamente.</p>	<p>Art. 39. A Anvisa editará orientações complementares para o cumprimento do disposto no caput sobre emendas ao protocolo consideradas substanciais e não substanciais.</p> <p>Art. 40. As emendas não substanciais ao protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à Anvisa na próxima petição de emenda substancial ou como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico, o que ocorrer primeiro.</p>	Texto reeditado (para maior clareza e previsão para tratar do detalhamento em manual)

	<p>Art. 48. Para efeito desta Resolução, uma emenda será considerada substancial quando pelo menos um dos critérios a seguir for atendido:</p> <p>I- alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes;</p> <p>II- alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.</p> <p>Art. 49. As emendas ao protocolo de ensaio clínico não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico.</p>	<p>Art. 48. Para efeito desta Resolução, uma emenda será considerada substancial quando pelo menos um dos critérios a seguir for atendido:</p> <p>I- alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes;</p> <p>II- alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.</p> <p>Art. 49. As emendas ao protocolo de ensaio clínico não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico.</p>	<p>Realocado para o Art. 37</p>
	<p>CAPÍTULO VI</p> <p>DAS SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS</p>	<p>.....</p>	
	<p>Art. 50. O patrocinador pode cancelar ou suspender um DDCM ou ensaio clínico a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) já iniciado(s).</p> <p>§1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico, relacionado a ele, poderá ser continuado no País.</p> <p>§2º Caso um DDCM ou ensaio clínico seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador deve justificar técnica e cientificamente as razões para o cancelamento e apresentar as medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s).</p>	<p>Art. 50. O patrocinador pode cancelar ou suspender um DDCM ou ensaio clínico a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) já iniciado(s).</p> <p>§1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico, relacionado a ele, poderá ser continuado no País.</p> <p>§2º Caso um DDCM ou ensaio clínico seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador deve justificar técnica e cientificamente as razões para o cancelamento e apresentar as medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s).</p>	<p>Realocado para o Capítulo XI, Art. 89</p>

	§3º As suspensões e cancelamentos de ensaio clínico ou de DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo.	§3º As suspensões e cancelamentos de ensaio clínico ou de DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo.	
	Art. 51. O patrocinador deve notificar à Anvisa sobre a decisão de suspender ou cancelar um ensaio clínico ou DDCM. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos.	Art. 51. O patrocinador deve notificar à Anvisa sobre a decisão de suspender ou cancelar um ensaio clínico ou DDCM. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos.	Realocado para o Capítulo XI, Art. 89
	Art. 52. 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. Parágrafo único. 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.	Art. 52. 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. Parágrafo único. 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.	Realocado para o Capítulo XI, Art. 89
	Art. 53. As solicitações de reativação de protocolos de ensaios clínicos ou DDCM suspensos devem ser encaminhadas à Anvisa acompanhadas das devidas justificativas para que o(s) ensaio(s) possa(m) ser reiniciado(s). Parágrafo único. O(s) ensaio(s) clínico(s) ou DDCM poderá(ão) ser reiniciado(s) somente após aprovação pela Anvisa.	Art. 53. As solicitações de reativação de protocolos de ensaios clínicos ou DDCM suspensos devem ser encaminhadas à Anvisa acompanhadas das devidas justificativas para que o(s) ensaio(s) possa(m) ser reiniciado(s). Parágrafo único. O(s) ensaio(s) clínico(s) ou DDCM poderá(ão) ser reiniciado(s) somente após aprovação pela Anvisa.	Realocado para o Capítulo XI, Art. 89
	Art. 54. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes	Art. 54. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou	Realocado para o Capítulo XI, Art. 90

	do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.	eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.	
CAPÍTULO V Seção I	_____..._____	CAPÍTULO V DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE OTIMIZADA DE ENSAIO CLÍNICO, MODIFICAÇÕES E EMENDAS SUBSTANCIAIS Seção I Com base em práticas de confiança regulatória (Reliance)	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____..._____	Art. 41. 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 de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação; IV. Emenda Substancial a Protocolo Clínico.	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória. Migração da estratégia que já vinha sendo aplicada pela RDC nº 601/2022 e RDC nº 573/2021)
Subseção I	_____..._____	Subseção I Dos documentos sujeitos à análise otimizada	Incluído (avaliação com base em risco, utilizando-se da

			mesma estratégia de confiança regulatória)
	<p>-----**-----**-----</p>	<p>Art. 42. Todos os documentos previstos nesta resolução para cada assunto de petição devem ser integralmente apresentados e os seguintes documentos poderão ter a análise otimizada:</p> <p>I - Brochura do Investigador (BI), exceto quando se tratar de ensaios clínicos considerados complexos, conforme item XXVII do Art. 6º, e de vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares;</p> <p>II - O Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e do Medicamento Experimental (DME) ou <i>Investigational Medicinal Product Dossier</i> (IMPD);</p> <p>III - O protocolo do ensaio clínico, exceto quando se tratar de ensaios clínicos considerados complexos, conforme item XXVII do Art 6º, e de vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares.</p> <p>Parágrafo único: Os critérios específicos sobre as informações e/ou documentos a serem analisados, a que se refere a <i>caput</i>, serão descritos em procedimentos internos da área técnica, com base na avaliação de risco e complexidade do ensaio clínico e do medicamento experimental, como descrito nos itens XXVII e LI do Art. 6º, respectivamente.</p>	<p>Incluído (avaliação com base em risco /confiança regulatória)</p>
Subseção II	<p>-----**-----**-----</p>	Subseção II	Incluído

		Dos requisitos para a admissibilidade da análise otimizada	(avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____	<p>Art. 43. Deve ser apresentado comprovante oficial emitido pela AREE sobre a aprovação do protocolo clínico ou emenda ao protocolo clínico, DME ou IMPD do DDCM ou da modificação substancial do medicamento experimental, nas mesmas versões apresentadas para a Anvisa.</p> <p>Parágrafo único: Na ausência do documento oficial descrito no <i>caput</i>, deve ser apresentada uma declaração assinada pelos responsáveis legal e técnico do patrocinador, com a devida justificativa e informações complementares, se aplicável.</p>	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____	<p>Art. 44. 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;</p>	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____	<p>Art. 45. O patrocinador deve anexar documento com o consentimento para a Anvisa entrar em contato com a AREE para obter informações adicionais, quando necessário.</p>	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)

	_____..._____	Art. 46. A solicitação de análise otimizada poderá ser peticionada pelo patrocinador a qualquer momento por meio de petição secundária, antes de iniciada a análise da petição correspondente.	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____..._____	Art. 47. O enquadramento da petição primária ou secundária nos critérios para análise otimizada não pressupõe priorização da análise, mas a Anvisa poderá criar filas específicas para a alocação e análise dessas petições.	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____..._____	Art. 48. Caberá à Anvisa a decisão sobre o pleito apresentado, incluindo a de optar pela análise ordinária da petição, independentemente da decisão proferida pela AREE.	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____..._____	Art. 49. 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 de análise otimizada. Parágrafo único. Inclui-se como ação de monitoramento, o acompanhamento das informações referentes ao perfil de segurança, baseadas em alertas nacionais e internacionais, dentre outras medidas que	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória, com previsão de ações complementares)

		possam contribuir com a manutenção das condições aprovadas.	
Subseção III	_____	<p style="text-align: center;">Subseção III</p> <p style="text-align: center;">Das Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE)</p>	Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)
	_____	<p>Art. 50. Para fins de admissibilidade do procedimento de análise otimizada das petições primárias e secundárias, os documentos relacionados devem ter sido aprovados por pelo menos uma das seguintes AREEs:</p> <p>I - Agência Europeia de Medicamentos – <i>European Medicines Agency</i> (EMA);</p> <p>II - Agência Canadense de Saúde – Health Canada (HC);</p> <p>III- Agência Suíça de Produtos Terapêuticos – Swissmedic;</p> <p>IV – Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde – <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> (MHRA) – Reino Unido;</p> <p>V - Agência Reguladora dos Estados Unidos – <i>US Food and Drug Administration</i> (FDA);</p> <p>VI – Agência Reguladora da Austrália - <i>Therapeutic Goods Administration</i> (TGA);</p> <p>VII – Agência Reguladora do Japão - <i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i> (PMDA).</p>	<p>Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)</p> <p>As AREEs foram listadas de acordo com a IN XX para manter coerência, com algumas adaptações: ex. Exclusão de EDQM, OMS que não se aplica à pesquisa.</p>

		<p>Parágrafo único: A exclusão ou inclusão de novas AREEs se dará por meio de decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL), publicada em atos normativos específicos.</p>	<p>Incluído (para que a DICOL Possa excluir e incluir novas AREEs)</p>
	<p>_____..._____</p>	<p>Art. 51. O processo de fabricação do IFA e do produto sob investigação/medicamento experimental 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.</p>	<p>Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)</p>
<p>Seção II Subseção I</p>	<p>_____..._____</p>	<p>Seção II</p> <p>Com base na avaliação de risco apoiada pela experiência de uso do Medicamento Experimental</p> <p>Subseção I</p> <p>Dos documentos sujeitos à análise otimizada</p>	<p>Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)</p>
	<p>_____..._____</p>	<p>Art. 52. Todos os documentos previstos nesta resolução para cada assunto de petição devem ser integralmente apresentados e os seguintes documentos poderão ter a análise otimizada:</p> <p>I - Brochura do Investigador (BI), quando se tratar das categorias de risco definidas nos itens VIII.a e VIII.c, do Art. 6º;</p>	<p>Incluído (avaliação com base em risco confiança regulatória)</p>

		<p>II - O Dossiê do Medicamento Experimental (DME) ou <i>Investigational Medicinal Product Dossier</i> (IMPD), quando se tratar das categorias de risco definidas nos itens VIII.a; VIII.b; VIII.c e IX.a do Art. 6º;</p> <p>§ 1º Para fins do descrito no caput, para os casos que se enquadrarem nas categorias de risco definidas nos itens IX.e e IX.f, serão analisadas as informações do DME ou IMPD relacionadas com as modificações realizadas e informações relacionadas à interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica, respectivamente;</p> <p>§ 2º 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 DME ou IMPD também poderá ser otimizada.</p> <p>Parágrafo único: Os critérios específicos sobre as informações e/ou documentos a serem analisados, a que se refere a <i>caput</i>, serão descritos em procedimentos internos da área técnica, com base na avaliação de risco e complexidade do ensaio clínico e medicamento experimental, como descrito nos incisos XXVII e LI do Art. 6º, respectivamente.</p>	
<p>CAPÍTULO VI</p>		<p>CAPÍTULO VI</p> <p>DOS PRAZOS PARA AUTORIZAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO, MODIFICAÇÕES E EMENDAS SUBSTANCIAIS</p>	

	<p>Art. 36. Após o recebimento do DDCM, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos.</p> <p>§ 1º Caso não haja manifestação da Anvisa em até 90 (noventa) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes.</p> <p>§ 2º Nos casos de não manifestação, a Anvisa emitirá um Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser apresentado no local do desembarço, para a importação ou exportação de produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do ensaio clínico.</p> <p>§ 3º Excetuam-se do disposto no caput e no §1º, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas - e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Para estes casos, a área técnica avaliará o DDCM em até 180 (cento e oitenta) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa e o estudo clínico somente poderá ser iniciado após aprovação da Anvisa.</p>	<p>Art. 53. Após o regular recebimento do DDCM e respectivo DEEC, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias úteis, a contar da data de submissão do DEEC.</p> <p>§ 1º 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;</p> <p>§ 2º Na hipótese do §1º, a Anvisa enviará ao patrocinador um Documento para Importação (DI) dos produtos sob investigação, a ser apresentado no local do desembarço;</p>	<p>Realocado do Art. 36, com alterações de critérios e prazos (PL 6007/2023)</p>
		<p>Art. 54 O descrito no §1º e §2º, do Art. 53, também se aplica às petições de novos DEECs vinculados posteriormente ao DDCM aprovado, às petições de modificações substanciais ao medicamento experimental e de emendas ao protocolo clínico;</p>	<p>Incluído para estender os critérios para os DEECs e petições secundárias)</p>

		<p>Art. 55 O ato de liberação de petições de DDCMs, DEEC e petições secundárias, por decurso de prazo, não exime nenhum ente envolvido no ensaio clínico de suas responsabilidades e da obrigação de cumprir integralmente o disposto nesta Resolução, no que couber.</p>	<p>Incluído (embora não haja análise, o patrocinador não de se eximir de nenhuma responsabilidade)</p>
		<p>Art. 56 A Anvisa poderá solicitar esclarecimentos e documentos adicionais durante a análise das petições de DDCM e DEEC, de petições secundárias de modificação substancial ao medicamento experimental ou emenda ao protocolo clínico, uma única vez, por meio de exigência técnica, fato que ensejará a suspensão dos prazos de análise, vedada sua interrupção;</p> <p>Parágrafo único: O prazo para cumprimento de exigência da petição de DDCM, DEEC e petições secundárias de modificação substancial ao medicamento experimental ou emenda ao protocolo clínico será de 30 (trinta) dias, a partir da data da confirmação de recebimento da exigência pelo patrocinador.</p>	<p>Incluído (uma única exigência com prazo de 30 dias – PL 7082/2017) - O PL não especifica prazo para cumprimento de exigência - Avaliar a necessidade de revisar a norma que fala de prazos</p>
<p>CAPÍTULO VII Seção I</p>	<p>CAPÍTULO VII DO MONITORAMENTO DE SEGURANÇA E ALERTAS Seção I</p>	<p>CAPÍTULO VII DO MONITORAMENTO E COMUNICAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA SOBRE ENSAIO CLÍNICO</p>	

	Do Monitoramento de Eventos Adversos	Seção I Do Monitoramento de Segurança	
	<p>Art. 55. O patrocinador deve monitorar todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves, durante o desenvolvimento do medicamento experimental.</p>	<p>Art. 57. O patrocinador deve coletar, monitorar e avaliar sistematicamente todos os eventos adversos, inclusive os não graves, ocorridos ao longo do desenvolvimento clínico do(s) produtos sob investigação, e se responsabilizar pela segurança dos participantes do ensaio clínico.</p> <p>Parágrafo único: Informações de segurança oriundas de outros países em que esteja ocorrendo o desenvolvimento clínico devem ser comunicadas à Agência, caso impliquem em mudança no perfil de benefício-risco do medicamento experimental, incluindo ações de segurança tomadas por outras agências.</p>	<p>Texto reeditado (com inclusão de parágrafo único, para prever que EAs de outros países também sejam informados. Harmonização com guias internacionais e ICH)</p>
	<p>Art. 56. O patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.</p>	<p>Art. 56. O patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.</p>	<p>Realocado para o Art. 63</p>
	<p>Art. 57. O patrocinador deve estabelecer um plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto.</p> <p>Parágrafo único. No caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho.</p>	<p>Art. 57. O patrocinador deve estabelecer um plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto.</p> <p>Parágrafo único. No caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho.</p>	<p>Realocado para o Art. 60</p>

	<p>Art. 64. O patrocinador deve informar aos investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre os eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, e adotar os procedimentos para atualização da brochura do investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.</p>	<p>Art. 58. 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.</p>	<p>Texto reeditado</p>
	<p>Art. 61. O investigador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, devendo fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação. Parágrafo único. Os eventos adversos ou anormalidades em resultados de exames laboratoriais que afetem a segurança dos participantes devem ser relatados ao patrocinador de acordo com as BPC e o protocolo.</p>	<p>Art. 59. Os investigadores devem monitorar e comunicar, de acordo com as BPC e protocolo do estudo, a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, inclusive aqueles que cheguem a 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.</p>	<p>Texto reeditado (com alteração significativa)</p>
	<p>Art. 57. O patrocinador deve estabelecer um plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto. Parágrafo único. No caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho.</p>	<p>Art. 60. 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.</p>	<p>Texto reeditado</p>
	<p>Art. 58. No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.</p>	<p>Art. 61. 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</p>	<p>Texto reeditado</p>

	<p>Parágrafo único. No caso de evento adverso grave a ser notificado, será necessário informar quais medidas foram adotadas, o plano de ação na ocorrência de novos eventos de mesma natureza, dados do local onde houve o atendimento, juntamente com outros dados requisitados no formulário para notificação, especialmente aqueles que possibilitem a rastreabilidade do evento e do participante acometido.</p>	<p>clínico, em caso de ocorrência de reação ou evento adverso grave.</p>	
	<p>Art. 62. Todos os eventos adversos devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução ou estabilização.</p>	<p>Art. 62. O participante do ensaio clínico acometido por um evento adverso deve receber tratamento adequado até resolução ou estabilização da sua condição clínica, conforme descrito no protocolo clínico.</p>	<p>Texto reeditado</p>
	<p>Art. 56. O patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.</p> <p>Art. 60. O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador.</p> <p>Parágrafo único. Nos casos em que não haja constituição de Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança devem ser apresentadas justificativas.</p> <p>REALOCADO</p>	<p>Art. 63. É desejável que seja constituído um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança – CMDS (em inglês, DSMB).</p> <p>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 quando solicitado.</p>	<p>Texto reeditado (com alteração significativa)</p>

	_____..._____..._____	Art. 64. A Anvisa editará orientações complementares sobre o monitoramento de segurança de ensaios clínicos.	Incluído Prevê orientações em IN ou Manual
	Subseção I Das Medidas Imediatas	_____..._____..._____	
	<p>Art. 58. No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.</p> <p>Parágrafo único. No caso de evento adverso grave a ser notificado, será necessário informar quais medidas foram adotadas, o plano de ação na ocorrência de novos eventos de mesma natureza, dados do local onde houve o atendimento, juntamente com outros dados requisitados no formulário para notificação, especialmente aqueles que possibilitem a rastreabilidade do evento e do participante acometido.</p>	<p>Art. 58. No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.</p> <p>Parágrafo único. No caso de evento adverso grave a ser notificado, será necessário informar quais medidas foram adotadas, o plano de ação na ocorrência de novos eventos de mesma natureza, dados do local onde houve o atendimento, juntamente com outros dados requisitados no formulário para notificação, especialmente aqueles que possibilitem a rastreabilidade do evento e do participante acometido.</p>	Realocado para o Art. 61
	Art. 59. A notificação de eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, independe da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.	Art. 59. A notificação de eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, independe da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.	Realocado para o Art. 67
	Art. 60. O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de	Art. 60. O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de	Realocado para o Art. 63

	<p>Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador.</p> <p>Parágrafo único. Nos casos em que não haja constituição de Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança devem ser apresentadas justificativas.</p>	<p>Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador.</p> <p>Parágrafo único. Nos casos em que não haja constituição de Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança devem ser apresentadas justificativas.</p>	
	<p>Subseção II</p> <p>Da Comunicação de Eventos Adversos pelo Investigador</p>	<p>_____..._____..._____</p>	
	<p>Art. 61. O investigador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, devendo fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.</p> <p>Parágrafo único. Os eventos adversos ou anormalidades em resultados de exames laboratoriais que afetem a segurança dos participantes devem ser relatados ao patrocinador de acordo com as BPC e o protocolo.</p>	<p>Art. 61. O investigador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, devendo fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.</p> <p>Parágrafo único. Os eventos adversos ou anormalidades em resultados de exames laboratoriais que afetem a segurança dos participantes devem ser relatados ao patrocinador de acordo com as BPC e o protocolo.</p>	<p>Realocado para o Art. 59</p>
	<p>Art. 62. Todos os eventos adversos devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução ou estabilização.</p>	<p>Art. 62. Todos os eventos adversos devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução ou estabilização</p>	<p>Realocado para o Art. 62</p>
	<p>Subseção III</p> <p>Da Notificação de Eventos Adversos pelo Patrocinador</p>	<p>_____..._____..._____</p>	
	<p>Art. 63. O patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados</p>	<p>Art. 63. O patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja</p>	<p>Realocado para o Art. 66</p>

	<p>ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação.</p> <p>Parágrafo único. O patrocinador deve manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos investigadores. A Anvisa poderá solicitar tais registros a qualquer momento.</p>	<p>causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação.</p> <p>Parágrafo único. O patrocinador deve manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos investigadores. A Anvisa poderá solicitar tais registros a qualquer momento.</p>	
	<p>Art. 64. O patrocinador deve informar aos investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre os eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, e adotar os procedimentos para atualização da brochura do investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.</p>	<p>Art. 64. O patrocinador deve informar aos investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre os eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, e adotar os procedimentos para atualização da brochura do investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.</p>	<p>Realocado para o Art. 66</p>
	<p style="text-align: center;">Subseção IV</p> <p style="text-align: center;">Dos Prazos</p>	<p style="text-align: center;">_____..._____..._____</p>	<p>Realocado para a Subseção I - Notificação</p>
	<p>Art. 65. 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.</p>	<p>Art. 65. 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.</p>	<p>Realocado para o Art. 72 (sem alteração)</p>
	<p>Art. 66. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.</p>	<p>Art. 66. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias</p>	<p>Realocado para o Art. 74</p>

	<p>Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no caput devem ser incluídas no formulário em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação.</p>	<p>corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.</p> <p>Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no caput devem ser incluídas no formulário em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação.</p>	
	<p>Art. 67. Todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.</p>	<p>Art. 67. Todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.</p>	<p>Realocado para o Art. 75 (sem alteração)</p>
<p>Subseção I</p>	<p>_____..._____</p>	<p>Subseção I</p> <p>Da Notificação</p>	
	<p>_____..._____</p>	<p>Art. 65. 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), com a apresentação à Anvisa, de documento escrito firmado entre as partes.</p>	<p>Incluído (deixar mais clara a responsabilidade para notificação (cadastro no VigiMed etc.)</p>
	<p>Art. 63. O patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação.</p>	<p>Art. 66. O patrocinador deve notificar por meio do sistema eletrônico de notificação disponibilizado pela Anvisa todas as suspeitas de reações adversas graves e inesperadas (SUSAR) que tenham possibilidade razoável</p>	<p>Texto editado (com alteração significativa)</p>

	<p>Parágrafo único. O patrocinador deve manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos investigadores. A Anvisa poderá solicitar tais registros a qualquer momento.</p>	<p>de relação causal com o produto sob investigação, ocorridas em território brasileiro.</p>	
	<p>Art. 66. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.</p> <p>Art. 59. A notificação de eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, independe da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico. REALOCADO</p>	<p>Art. 67. A notificação de SUSARs deve ser feita de maneira independente da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.</p>	<p>Incluído (deixar mais clara a relação entre a BI e SUSAR)</p>
	<p>_____..._____...</p>	<p>Art. 68. 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.</p>	<p>Incluído (harmonização com Guia ICH)</p>
	<p>_____..._____...</p>	<p>Art. 69. Ao notificar SUSARs o cegamento deve ter sido quebrado. Recomenda-se que o cegamento seja quebrado para a notificação de uma reação adversa apenas para o participante em questão e para o patrocinador e seja preservado, quando possível, para os responsáveis pela análise e interpretação dos resultados do estudo e investigador.</p>	<p>Incluído (harmonização com Guia ICH)</p>
	<p>_____..._____...</p>	<p>Art. 70. Um SUSAR deve ser notificado quando o investigador ou o patrocinador considerem que haja</p>	<p>Incluído (harmonização com Guia ICH)</p>

		<p>possibilidade razoável de relação causal entre o evento e o produto sob investigação.</p> <p>Parágrafo único: caso a avaliação de causalidade do investigador seja diferente daquela realizada pelo patrocinador, ambas devem ser descritas com as respectivas justificativas.</p>	
	_____..._____..._____	<p>Art. 71. Quando o SUSAR representar um desfecho primário de eficácia de um ensaio clínico, o protocolo deve definir claramente o evento em questão e este não estará sujeito a notificação.</p> <p>Parágrafo único. Quando houver possibilidade razoável de relação causal entre o evento e o produto sob investigação, este deve ser notificado.</p>	Incluído (harmonização com Guia ICH)
Subseção II	_____..._____..._____	<p>Subseção II</p> <p>Dos Prazos para Notificação</p>	
	Art. 65. 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. 72. _____..._____..._____	Sem alteração
	_____..._____..._____	Art. 73. As notificações dos SUSARs devem ser encaminhadas através de sistema eletrônico específico e os prazos são contados em dias corridos.	Incluído (complementação)
	Art. 66. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.	Art. 74. As notificações dos SUSARs que sejam fatais ou que ameacem a vida devem ser notificadas no prazo máximo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.	Texto reeditado

	<p>Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no caput devem ser incluídas no formulário em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação.</p> <p>REALOCADO</p>	<p>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.</p>	
	<p>Art. 67. Todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.</p>	<p>Art. 75. Quaisquer outros SUSARs, que não sejam fatais nem ameacem a vida, devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.</p>	<p>Texto reeditado</p>
	<p>Seção II</p> <p>Dos Relatórios de Acompanhamento</p> <p>Subseção I</p> <p>Dos Relatórios de Acompanhamento de Protocolos de Ensaio Clínicos</p>	<p>_____..._____..._____</p>	
	<p>Art. 68. O patrocinador deve enviar à Anvisa relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, exclusivamente de centros brasileiros, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:</p> <p>I- título do ensaio clínico;</p> <p>II- código do protocolo;</p> <p>III- status de recrutamento de participantes do ensaio clínico;</p> <p>IV- discriminação do número de participantes recrutados por centro;</p>	<p>Art. 68. O patrocinador deve enviar à Anvisa relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, exclusivamente de centros brasileiros, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:</p> <p>I- título do ensaio clínico;</p> <p>II- código do protocolo;</p> <p>III- status de recrutamento de participantes do ensaio clínico;</p> <p>IV- discriminação do número de participantes recrutados por centro;</p> <p>V- número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e</p>	<p>Realocado para o Art. 76</p>

	<p>V- número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e</p> <p>VI- descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso adotado no protocolo de ensaio clínico.</p> <p>§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.</p> <p>§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.</p>	<p>VI- descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso adotado no protocolo de ensaio clínico.</p> <p>§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.</p> <p>§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.</p>	
	<p>Art. 69. Após a conclusão das atividades de um ensaio clínico em todos os países participantes, por quaisquer razões, o patrocinador deverá submeter à Anvisa um relatório final contendo, minimamente, as seguintes informações:</p> <p>I- título do ensaio clínico;</p> <p>II- código do protocolo;</p> <p>III- discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;</p> <p>IV- descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;</p> <p>V- descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;</p>	<p>Art. 69. Após a conclusão das atividades de um ensaio clínico em todos os países participantes, por quaisquer razões, o patrocinador deverá submeter à Anvisa um relatório final contendo, minimamente, as seguintes informações:</p> <p>I- título do ensaio clínico;</p> <p>II- código do protocolo;</p> <p>III- discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;</p> <p>IV- descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;</p> <p>V- descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;</p> <p>VI- análise estatística;</p>	<p>Realocado para o Art. 77</p>

	<p>VI- análise estatística;</p> <p>VII- número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;</p> <p>VIII- relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;</p> <p>IX- os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e</p> <p>X- racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.</p> <p>§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.</p> <p>§2º O relatório final deve ser protocolizado em até 12 (doze) meses da data de término do ensaio clínico.</p>	<p>VII- número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;</p> <p>VIII- relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;</p> <p>IX- os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e</p> <p>X- racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.</p> <p>§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.</p> <p>§2º O relatório final deve ser protocolizado em até 12 (doze) meses da data de término do ensaio clínico.</p>	
	<p>Subseção II</p> <p>Do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental</p>	<p>_____…_____…_____</p>	
	<p>Art. 70. O patrocinador deve enviar anualmente à Anvisa relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.</p> <p>Parágrafo único. Os relatórios anuais devem ser protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de anualidade a data de aprovação do DDCM pela Anvisa ou a data determinada no desenvolvimento internacional.</p>	<p>Art. 70. O patrocinador deve enviar anualmente à Anvisa relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.</p> <p>Parágrafo único. Os relatórios anuais devem ser protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de anualidade a data de aprovação do DDCM pela Anvisa ou a data determinada no desenvolvimento internacional.</p>	<p>Realocado para o Art. 78</p>

Seção II	_____..._____	<p style="text-align: center;">Seção II</p> <p style="text-align: center;">Dos Relatórios de Acompanhamento</p> <p style="text-align: center;">Subseção I</p> <p style="text-align: center;">Dos Relatórios Anuais de acompanhamento de Ensaio Clínicos</p>	
	<p>Art. 68. O patrocinador deve enviar à Anvisa relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, exclusivamente de centros brasileiros, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:</p> <p>I- título do ensaio clínico;</p> <p>II- código do protocolo;</p> <p>III- status de recrutamento de participantes do ensaio clínico;</p> <p>IV- discriminação do número de participantes recrutados por centro;</p> <p>V- número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e</p> <p>VI- descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso adotado no protocolo de ensaio clínico.</p> <p>§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.</p>	<p>Art. 76. O patrocinador deve enviar à Anvisa relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, exclusivamente de centros brasileiros, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:</p> <p>I- Título dos ensaios clínico e código do protocolo;</p> <p>II- Status do recrutamento e discriminação do número de participantes recrutados por centro, destacando quantos foram recrutados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);</p> <p>III- Número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e</p> <p>VI- Descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso (CRF) adotado no protocolo de ensaio clínico.</p> <p>§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;</p>	<p>Texto reeditado</p> <p>Incluído (pedido de informações sobre participantes dos SUS)</p>

	<p>§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.</p> <p>REALOCADO</p>	<p>§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.</p>	
Subseção II		Subseção II	
		Dos Relatórios Finais de Ensaio Clínicos	
	<p>Art. 69. Após a conclusão das atividades de um ensaio clínico em todos os países participantes, por quaisquer razões, o patrocinador deverá submeter à Anvisa um relatório final contendo, minimamente, as seguintes informações:</p> <p>I- título do ensaio clínico;</p> <p>II- código do protocolo;</p> <p>III- discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;</p> <p>IV- descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;</p> <p>V- descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;</p> <p>VI- análise estatística;</p> <p>VII- número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;</p> <p>VIII- relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;</p>	<p>Art. 77. 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:</p> <p>I- Título e código do protocolo do ensaio clínico;</p> <p>II- Discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;</p> <p>III- Descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;</p> <p>VI- Descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;</p> <p>V- Análise estatística;</p> <p>VI- Número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;</p>	<p>Sem alterações</p> <p>Incluído (§3º para tornar mais claro)</p>

	<p>IX- os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e</p> <p>X- racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.</p> <p>§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.</p> <p>§2º O relatório final deve ser protocolizado em até 12 (doze) meses da data de término do ensaio clínico.</p>	<p>VII- Relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;</p> <p>VIII- Os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e</p> <p>IX- Racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.</p> <p>§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.</p> <p>§2º O relatório final deve ser protocolizado em até 12 (doze) meses da data de término do ensaio clínico.</p> <p>§3º no ano em que for protocolizado o relatório final, pode ser dispensado o relatório anual;</p>	
<p>Seção III</p>		<p>Seção III</p> <p>Do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do Medicamento Experimental</p>	
	<p>Art. 70. O patrocinador deve enviar anualmente à Anvisa relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.</p> <p>Parágrafo único. Os relatórios anuais devem ser protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de</p>	<p>Art. 78. 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 clínico no Brasil, devendo ser protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos, tendo como referência de anualidade a data de aprovação do ensaio clínico em</p>	<p>Texto reeditado (com alteração significativa, harmonizando com Guia ICH E2F)</p>

	<p>anualidade a data de aprovação do DDCM pela Anvisa ou a data determinada no desenvolvimento internacional.</p>	<p>qualquer país, como descrito na versão vigente do guia ICH E2F.</p> <p>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.</p>	
	<p style="text-align: center;">CAPÍTULO VIII</p> <p style="text-align: center;">DAS INSPEÇÕES</p> <p style="text-align: center;">Seção I</p> <p style="text-align: center;">Das Inspeções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas Clínicas</p>	<p style="text-align: center;">—————*—————*—————</p>	
	<p>Art. 71. 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 em 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.</p> <p>§1º As inspeções em BPC seguirão as diretrizes harmonizadas no Documento das Américas, Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6) e em normas específicas de inspeção em BPC publicadas pela Anvisa.</p>	<p>Art. 71. 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 em 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.</p>	<p>Realocado para o Art. 79</p>

	<p>§2º Dependendo do resultado da inspeção em BPC a Anvisa poderá determinar:</p> <p>I- a interrupção temporária do ensaio clínico;</p> <p>II- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;</p> <p>III- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou IV- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC</p>	<p>§1º As inspeções em BPC seguirão as diretrizes harmonizadas no Documento das Américas, Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6) e em normas específicas de inspeção em BPC publicadas pela Anvisa.</p> <p>§2º Dependendo do resultado da inspeção em BPC a Anvisa poderá determinar:</p> <p>I- a interrupção temporária do ensaio clínico;</p> <p>II- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;</p> <p>III- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou IV- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC</p>	
	<p>Seção II</p> <p>Das Inspeções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas De</p> <p>Fabricação</p> <p>de Produtos sob Investigação</p>	<p>_____..._____..._____</p>	
	<p>Art. 72. A Anvisa poderá realizar inspeções em BPF do medicamento experimental ou produto sob investigação produzido ou modificado pelo patrocinador a fim de verificar as informações químicas, de produção e de controle de qualidade informados no DDCM e se o medicamento é suficientemente seguro para permitir a administração aos participantes do ensaio clínico.</p>	<p>Art. 72. A Anvisa poderá realizar inspeções em BPF do medicamento experimental ou produto sob investigação produzido ou modificado pelo patrocinador a fim de verificar as informações químicas, de produção e de controle de qualidade informados no DDCM e se o medicamento é suficientemente seguro para permitir a administração aos participantes do ensaio clínico.</p>	<p>Realocado para o Art. 83</p>

CAPÍTULO VIII	_____..._____	CAPÍTULO VIII DAS INSPEÇÕES DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)	
	<p>Art. 71. 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 em 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.</p> <p>§1º As inspeções em BPC seguirão as diretrizes harmonizadas no Documento das Américas, Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6) e em normas específicas de inspeção em BPC publicadas pela Anvisa.</p>	<p>Art. 79. _____..._____</p> <p>§1º Sem prejuízo aos demais requisitos do Guia ICH E6 (R2) e suas atualizações, 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 à população do ensaio clínico, a exemplo de idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros;</p> <p>§2º As condições descritas no §1º também são válidas no caso de serviços/estabelecimentos externos contratados pelo investigador;</p> <p>§3º 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.</p>	<p>Sem alteração</p> <p>Remeter ao Guia ICH E6</p> <p>Texto reeditado (§2º inclusão de condição ou previsão de ensaios clínicos descentralizados)</p>

	<p style="text-align: center;">_____..._____..._____</p>	<p>Art. 80. 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);</p> <p>§ 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;</p> <p>§2º Os estabelecimentos inspecionados de forma remota podem ser inspecionados de forma presencial a qualquer tempo pela Anvisa.</p>	<p>Inclusão (Previsão de realização de inspeção remota - Já era contemplado pela RDC 449/2020)</p>
	<p>§2º Dependendo do resultado da inspeção em BPC a Anvisa poderá determinar:</p> <p>I- a interrupção temporária do ensaio clínico;</p> <p>II- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;</p> <p>III- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou</p> <p>IV- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC</p>	<p>Art. 81 _____..._____..._____</p> <p>I- _____..._____..._____ ;</p> <p>II- _____..._____..._____</p> <p>III- _____..._____..._____</p> <p>IV- _____..._____..._____</p> <p>§ 1º Para fins do descrito no <i>caput</i>, o patrocinador será notificado e a Anvisa poderá abrir processo administrativo ou de investigação, de acordo com a legislação vigente.</p>	<p>Sem alteração</p> <p>Incluído (prevê abertura de processo administrativo – PL 7006/2023)</p>

	_____..._____	<p>Art. 82. Em complementação ao descrito no Art. 28, o patrocinador deverá anexar ao DDCM uma declaração de que os ensaios clínicos finalizados ou em andamento foram realizados em conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC), 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.</p> <p>Parágrafo único: para fins de cumprimento do descrito no <i>caput</i>, existindo Certificado de BPC para os ensaios clínicos finalizados ou em andamento, este deverá ser anexado ao DDCM.</p>	Incluído (harmonização com Guias Internacionais, incluindo Regulamento UE 536/2014, Swissmedic e TGA)
CAPÍTULO IX	_____..._____	<p>CAPÍTULO IX</p> <p>DAS INSPEÇÕES DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO EXPERIMENTAL (BPF)</p>	
	Art. 72. A Anvisa poderá realizar inspeções em BPF do medicamento experimental ou produto sob investigação produzido ou modificado pelo patrocinador a fim de verificar as informações químicas, de produção e de controle de qualidade informados no DDCM e se o medicamento é suficientemente seguro para permitir a administração aos participantes do ensaio clínico.	<p>Art. 83. _____..._____</p> <p>Parágrafo único: Inclui-se no escopo do <i>caput</i> as BPF de medicamento experimental envolvendo etapa de produção por radiação ionizante (radiofármacos).</p>	<p>Sem alteração</p> <p>Texto reeditado (com alteração - RDC específica para BPF de radiofármacos)</p>

	<p style="text-align: center;">... ..</p>	<p>Art. 84. Em complementação ao descrito no Art. 28, o patrocinador deverá apresentar uma declaração de que os produtos sob investigação utilizados nos ensaios clínicos concluídos ou em andamento, foram fabricados em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), e que os produtos sob investigação a serem utilizados nos ensaios clínicos no Brasil, também serão fabricados em conformidade com as BPF.</p> <p>Parágrafo único: para fins de cumprimento do descrito no caput, existindo Certificado de BPF para os produtos sob investigação, este deverá ser anexado ao DDCM ou à petição de modificação substancial ao medicamento experimental, se for o caso.</p>	<p>Incluído (Incluído (harmonização com Guias Internacionais, incluindo Regulamento UE 536/2014, Swissmedic e TGA)</p>
	<p style="text-align: center;">CAPÍTULO IX</p> <p style="text-align: center;">DA IMPORTAÇÃO</p>	<p style="text-align: center;">... ..</p>	
	<p>Art. 73. A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico deve submeter-se somente à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local do desembarço.</p> <p>Parágrafo único. Excetua-se dessa situação os produtos sob investigação sujeitos ao controle especial que além da fiscalização no local de desembarço devem ter autorização prévia de embarque pela área técnica responsável na Anvisa.</p>	<p>Art. 73. A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico deve submeter-se somente à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local do desembarço.</p> <p>Parágrafo único. Excetua-se dessa situação os produtos sob investigação sujeitos ao controle especial que além da fiscalização no local de desembarço devem ter autorização prévia de embarque pela área técnica responsável na Anvisa.</p>	<p>Realocado para o Art. 85</p>
	<p>Art. 74. Os seguintes documentos devem ser apresentados após a chegada do produto sob investigação no território nacional:</p>	<p>Art. 74. Os seguintes documentos devem ser apresentados após a chegada do produto sob investigação no território nacional:</p>	<p>Realocado para o Art. 85 (com alteração significativa)</p>

	<p>I - cópia do Comunicado Especial (CE), Comunicado Especial Específico (CEE) ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) emitido pela área técnica competente da Anvisa em sua sede;</p> <p>II – nos casos de importações realizadas por outros que não o detentor do DDCM, deve ser apresentada cópia do documento de delegação de responsabilidades de importação;</p> <p>III - termo de responsabilidade para importação destinada à pesquisa clínica disposto em regulamento sanitário de bens e produtos importados;</p> <p>IV - cópia do conhecimento de carga embarcada; e</p> <p>V - cópia da fatura comercial.</p>	<p>I – cópia do Comunicado Especial (CE), Comunicado Especial Específico (CEE) ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) emitido pela área técnica competente da Anvisa em sua sede;</p> <p>II – nos casos de importações realizadas por outros que não o detentor do DDCM, deve ser apresentada cópia do documento de delegação de responsabilidades de importação;</p> <p>III – termo de responsabilidade para importação destinada à pesquisa clínica disposto em regulamento sanitário de bens e produtos importados;</p> <p>IV – cópia do conhecimento de carga embarcada; e</p> <p>V – cópia da fatura comercial.</p>	
	<p>Art. 75. A autoridade sanitária competente em exercício no local de desembaraço do produto sob investigação verificará o cumprimento do atendimento às indicações de embalagem, transporte e armazenamento, de acordo com informações específicas no CE, CEE, ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) subsidiariamente àquelas fornecidas pelo fabricante ou patrocinador. Parágrafo único. Nas embalagens externas ou de transporte, utilizadas para a movimentação dos produtos de que trata este Capítulo deve constar:</p> <p>a) número do CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de</p>	<p>Art. 75. A autoridade sanitária competente em exercício no local de desembaraço do produto sob investigação verificará o cumprimento do atendimento às indicações de embalagem, transporte e armazenamento, de acordo com informações específicas no CE, CEE, ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) subsidiariamente àquelas fornecidas pelo fabricante ou patrocinador. Parágrafo único. Nas embalagens externas ou de transporte, utilizadas para a movimentação dos produtos de que trata este Capítulo deve constar:</p> <p>a) número do CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de</p>	<p>Realocado para o Art. 85 (com alteração significativa)</p>

	<p>Medicamento (DDCM) ao qual o produto sob investigação está submetido;</p> <p>b) quantidade de material importado;</p> <p>c) informações sobre cuidados especiais para armazenamento, como temperatura, umidade e luminosidade;</p> <p>d) informações sobre forma física ou forma farmacêutica referente à apresentação do medicamento;</p> <p>e) informações sobre prazo de validade do medicamento e, quando aplicável, do dispositivo médico; e</p> <p>f) número de lote ou número de série.</p>	<p>Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) ao qual o produto sob investigação está submetido;</p> <p>b) quantidade de material importado;</p> <p>c) informações sobre cuidados especiais para armazenamento, como temperatura, umidade e luminosidade;</p> <p>d) informações sobre forma física ou forma farmacêutica referente à apresentação do medicamento;</p> <p>e) informações sobre prazo de validade do medicamento e, quando aplicável, do dispositivo médico; e</p> <p>f) número de lote ou número de série.</p>	
	<p>Art. 76. A informação qualitativa e as especificações dos produtos sob investigação a serem utilizados no ensaio clínico serão informadas no Comunicado Especial (CE), no Comunicado Especial Específico (CEE) e no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM).</p> <p>Parágrafo único. Em caso de alteração dos produtos sob investigação e suas especificações informadas no CE, CEE ou no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), essa informação deve ser notificada à área técnica competente da Anvisa em sua sede. O CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) atualizado deve ser apresentado no local de desembarço.</p>	<p>Art. 76. A informação qualitativa e as especificações dos produtos sob investigação a serem utilizados no ensaio clínico serão informadas no Comunicado Especial (CE), no Comunicado Especial Específico (CEE) e no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM).</p> <p>Parágrafo único. Em caso de alteração dos produtos sob investigação e suas especificações informadas no CE, CEE ou no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), essa informação deve ser notificada à área técnica competente da Anvisa em sua sede. O CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento</p>	<p>Realocado para o Art. 87 (com alteração significativa)</p>

		(DDCM) atualizado deve ser apresentado no local de desembarço.	
	<p>Art. 77. É vedada a entrada no território nacional de produtos sob investigação não previstos no CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para fins de ensaios clínicos regulamentados por essa resolução.</p> <p>Parágrafo único. É vedada a alteração de finalidade de importação dos bens e produtos de que trata esta resolução.</p>	<p>Art. 77. É vedada a entrada no território nacional de produtos sob investigação não previstos no CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para fins de ensaios clínicos regulamentados por essa resolução.</p> <p>Parágrafo único. É vedada a alteração de finalidade de importação dos bens e produtos de que trata esta resolução</p>	<p>Realocado, com alteração para o Art. 87</p>
CAPÍTULO X		CAPÍTULO X	
		DA IMPORTAÇÃO DE MEDICAMENTO EXPERIMENTAL	
	<p>Art. 73. A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico deve submeter-se somente à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local do desembarço.</p> <p>Parágrafo único. Excetuam-se dessa situação os produtos sob investigação sujeitos ao controle especial que além da fiscalização no local de desembarço devem ter autorização prévia de embarque pela área técnica responsável na Anvisa.</p>	<p>Art. 85. A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico estará sujeita ao registro de Licenças, Permissões, Certificados e Outros (LPCO) no Portal Único de Comércio Exterior, submetendo-se à fiscalização pela autoridade sanitária, devendo atender ao Capítulo XXVI da RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, suas atualizações ou outra que vier a substituí-la.</p> <p>Parágrafo único. Excetuam-se dessa situação, 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, que além de atender ao Capítulo XXVI da RDC 81/2008 e suas atualizações ou outra que vier substituí-la, devem</p>	<p>Texto reeditado (com alteração significativa - LPCO)</p> <p>Incluído (novo procedimento LPCO – PAFME)</p>

		atender ao Procedimento 1 ou 1A da referida normativa, bem como RDC nº 659, de 30 de março de 2022 e suas atualizações ou outra que vier substituí-la, incluindo a necessidade de autorização prévia de embarque pela área técnica responsável na Anvisa.	
	_____**_____**_____	Art. 86. Somente poderão importar os produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico, as empresas que atenderem aos requisitos relacionados a autorização de funcionamento dispostos em regulamento específico.	Incluindo (harmonização LPCO)
	Art. 76. A informação qualitativa e as especificações dos produtos sob investigação a serem utilizados no ensaio clínico serão informadas no Comunicado Especial (CE), no Comunicado Especial Específico (CEE) e no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM).	Art. 87. As informações sobre os produtos sob investigação a serem importados para utilização no ensaio clínico, constarão do Comunicado Especial (CE) ou do Documento para Importação (DI). § 1º É vedada a alteração de finalidade de importação dos bens e produtos de que trata esta resolução § 2º Qualquer alteração nas informações sobre os produtos sob investigação informadas inicialmente no CE ou no DI, só poderá ser realizada mediante solicitação à área técnica de pesquisa clínica.	Texto reeditado
CAPÍTULO XI		CAPÍTULO XI DO INÍCIO E TÉRMINO, SUSPENSÃO OU CANCELAMENTO DE ENSAIO CLÍNICO OU DDCM	
	Art. 40. Formulários de data de início e término do ensaio clínico no Brasil deverão ser protocolizados na forma de petição secundária ao	Art. 88 Formulários de data de início e término do ensaio clínico no Brasil devem ser protocolizados na forma de	Texto reeditado

	<p>processo do dossiê de ensaio clínico correspondente, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término.</p>	<p>petição secundária ao processo do DEEC correspondente, em até 30 (trinta) dias úteis após cada data de início e término.</p>	
	<p>Art. 50. O patrocinador pode cancelar ou suspender um DDCM ou ensaio clínico a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) já iniciado(s).</p> <p>§ 1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico, relacionado a ele, poderá ser continuado no País.</p> <p>§ 2º Caso um DDCM ou ensaio clínico seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador deve justificar técnica e cientificamente as razões para o cancelamento e apresentar as medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s).</p> <p>§ 3º As suspensões e cancelamentos de ensaio clínico ou de DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo.</p> <p>Art. 51. O patrocinador deve notificar à Anvisa sobre a decisão de suspender ou cancelar um ensaio clínico ou DDCM. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos.</p> <p>Art. 52. Nos casos de suspensão temporária do ensaio clínico ou DDCM como medida imediata de segurança, o patrocinador deve</p>	<p>Art. 89. O patrocinador poderá suspender ou cancelar um DDCM ou ensaio clínico a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes, caso o ensaio clínico tenha sido iniciado.</p> <p>§1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico relacionado a ele poderá ser continuado no país;</p> <p>§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;</p> <p>§3º As suspensões e cancelamentos devem ser notificadas à Anvisa, na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo, em até 15 (quinze) dias após a decisão de suspender ou cancelar um ensaio clínico ou DDCM.</p> <p>§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.</p> <p>§5º As razões, a abrangência, a interrupção do tratamento e a suspensão do recrutamento de</p>	<p>Texto reeditado</p> <p>Incluído (deixar claro o escopo)</p>

	<p>notificar à Anvisa no prazo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de suspensão, justificando os motivos.</p> <p>Parágrafo único. 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.</p>	<p>participantes devem estar explicadas com clareza na notificação de suspensão.</p> <p>§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.</p> <p>§ 7º O patrocinador poderá solicitar, a qualquer momento, o cancelamento de petições secundárias de modificações substanciais ao medicamento experimental e emendas ao protocolo clínico, publicadas no DOU, apresentando as devidas justificativas e esclarecimentos sobre eventuais impactos dessa decisão nas petições primárias relacionadas.</p>	
	<p>Art. 54. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.</p>	<p>Art. 90. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, ou petições secundárias relacionadas, quando:</p> <p>§1º julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos;</p> <p>§2º os participantes estiverem sendo expostos a riscos significativos e não razoáveis;</p>	<p>Texto reeditado</p> <p>Incluído (deixar clara a possibilidade de abertura de processo adm)</p>

		<p>§3º o patrocinador infringir as regras descritas nesta resolução ou se descumprir com os princípios de Boas Práticas Clínicas (BPCs);</p> <p>§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.</p>	
	<p>_____**_____**_____</p>	<p>Art. 91. O patrocinador poderá, a qualquer momento, solicitar a desistência do prosseguimento da análise pela Anvisa, de DDCM, DEEC e de petições secundárias.</p> <p>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).</p>	<p>Incluído (deixar mais clara essa possibilidade)</p>
		<p>Art. 92. A partir da data de recebimento da solicitação de suspensão temporária, cancelamento, reativação e desistência de DDCM e/ou DEEC e petições secundárias, a Anvisa manifestará em até 30 (trinta) dias úteis, por meio de publicação de sua decisão no DOU, sem prejuízo às situações de segurança em que a análise deverá ser realizada em até 10 dias corridos.</p>	<p>Incluído (deixar mais clara essa possibilidade)</p>
<p>CAPÍTULO XII</p>	<p>CAPÍTULO X DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS</p>	<p>CAPÍTULO XII DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS</p>	

	<p>Art. 78. Os processos de anuência em ensaio clínico protocolizados na Anvisa em data anterior à publicação desta Resolução e que ainda aguardam análise técnica serão avaliados conforme as Resoluções vigentes à época da submissão do protocolo.</p> <p>§1º As petições que aguardam análise e estão no escopo do prazo de 90 (noventa) dias conforme estabelecido pelo Art. 36 desta Resolução, poderão iniciar os ensaios clínicos após a expiração do prazo contida no referido artigo e após as aprovações éticas pertinentes.</p> <p>§2º Para os casos mencionados no §1º, será emitido um CEE para fins de importação ou exportação a ser realizada conforme resolução vigente à época da submissão do protocolo na Anvisa.</p> <p>§3º O prazo estabelecido no §3º do Art. 36 não se aplica aos processos de anuência que aguardam análise técnica e que se encontram no caput desse artigo.</p>	<p>Art. 93. As petições de DDCM, DEEC e petições secundárias e secundárias protocolizadas na Anvisa em data anterior à publicação desta Resolução e que ainda aguardam análise técnica serão avaliados de acordo com as regras e requisitos vigentes à época de sua submissão.</p> <p>§1º As petições que aguardam análise e estão no escopo do prazo de 90 (noventa) dias conforme estabelecido pelo Art. 36 desta Resolução, poderão iniciar os ensaios clínicos após a expiração do prazo contida no referido artigo e após as aprovações éticas pertinentes.</p> <p>§2º Para os casos mencionados no §1º, será emitido um CEE para fins de importação ou exportação a ser realizada conforme resolução vigente à época da submissão do protocolo na Anvisa.</p> <p>§3º O prazo estabelecido no §3º do Art. 36 não se aplica aos processos de anuência que aguardam análise técnica e que se encontram no caput desse artigo.</p>	<p>Texto reeditado</p> <p>Excluído (não se aplica à nova norma)</p>
	<p>Art. 79. Ao protocolizar um DDCM, o detentor deve vincular todos os processos de anuência em ensaios clínicos relacionados ao medicamento experimental que porventura já tenham sido submetidos à avaliação da Anvisa em algum momento.</p>	<p>Art. 79. Ao protocolizar um DDCM, o detentor deve vincular todos os processos de anuência em ensaios clínicos relacionados ao medicamento experimental que porventura já tenham sido submetidos à avaliação da Anvisa em algum momento.</p>	<p>Excluído (não deve existir mais processo nessa situação)</p>
	<p>Art. 80. Os processos de anuência em ensaios clínicos já aprovados pela Anvisa devem seguir a Resolução vigente à época de sua aprovação até que o processo seja inserido em um DDCM, se aplicável.</p>	<p>Art. 80. Os processos de anuência em ensaios clínicos já aprovados pela Anvisa devem seguir a Resolução vigente à época de sua aprovação até que o processo seja inserido em um DDCM, se aplicável.</p>	<p>Excluído (refere-se aos estudos aprovados pela RDC nº 39/2008)</p>

CAPÍTULO XIII	<p style="text-align: center;">Capítulo XI</p> <p style="text-align: center;">DAS DISPOSIÇÕES FINAIS</p>	<p style="text-align: center;">CAPÍTULO XIII</p> <p style="text-align: center;">DAS DISPOSIÇÕES FINAIS</p>	
	<p>Art. 81. A Anvisa publicará guias e manuais específicos para orientar procedimentos relacionados a esta Resolução.</p>	<p>Art. 94. A Anvisa editará normas, guias ou manuais com orientações complementares para cumprimento desta Resolução, incluindo ações e procedimentos que permitam dar maior celeridade às análises de petições primárias e secundárias de desenvolvimento clínico, sem prejuízo às regras de priorização de análise estabelecidas em regulamentos e sem comprometer a segurança dos participantes de ensaios clínicos.</p>	<p>Texto reeditado (para dar possibilidade de que outras estratégias sejam implementadas)</p>
	<p>Art. 41. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.</p>	<p>Art. 95. _____..._____..._____</p>	<p>Sem alteração</p>
		<p>Art. 96. O ensaio clínico e/ou medicamento experimental aprovado(s) pelo procedimento de análise otimizada com base em práticas de confiança regulatória (<i>Reliance</i>) ou com base na experiência de uso do medicamento experimental ou liberados por decurso de prazo, poderão ser inspecionados <i>in loco</i>, podendo resultar em alteração da decisão, solicitação de provas adicionais e em qualquer outra medida sanitária necessária, sem prejuízo das demais medidas legais cabíveis.</p>	<p>Incluído (Para prevê inspeções, com destaque para os casos de ensaios clínicos cuja análise tenha sido otimizada ou por <i>reliance</i>.)</p>

	_____..._____	Art. 97. No caso de desenvolvimento clínico que envolva organismos geneticamente modificados – OGM ou derivados, o interessado deve consultar a instância responsável, Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, nos termos da legislação vigente.	Para casos em que é necessária a avaliação da CTNBio
	_____..._____	Art. 98. 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 publicadas no sítio eletrônico da Anvisa, com os respectivos status, como: Ensaio Clínico Autorizado, Não Autorizado, Iniciado, Finalizado, Suspenso e Cancelado.	Incluído (para tornar mais claro o texto – motivo de muitos SATs e cobranças, alí me do GBT)
	Art. 82. O não cumprimento do disposto nesta Resolução implica em infração sanitária, ficando o infrator sujeito às penalidades previstas na Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977.	Art. 99. O não cumprimento do disposto nesta Resolução e das normas de Boas Práticas Clínicas (BPC), 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.	Incluído (em linha com o PL 7006/2023)
	Art. 83 Casos omissos serão resolvidos à luz das demais normas nacionais e de diretrizes internacionais.	Art. 100 _____..._____	Sem alteração
	Art. 84. Ficam revogadas a Resolução - RDC Nº 39, de 5 de junho de 2008, a Resolução - RDC Nº 36, de 27 de junho de 2012 e os itens 1. e	Art. 101. Ficam revogadas a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, a RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020, a	Texto reeditado

	1.1. da Seção I do Capítulo XXVI da Resolução - RDC Nº 81, de 5 de novembro de 2008.	RDC nº 790, de 15 de maio de 2023, a RDC nº 791, de 15 de maio de 2023.	
	Art. 85. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.	Art. 102 _____..._____..._____ O.	Sem alteração

XI. Identificação e Definição dos Efeitos e Riscos

Os efeitos foram tratados na seção IX, uma vez que os mesmos foram entendidos como impactos. Assim, a presente seção limitar-se-á a tratar dos riscos das alternativas normativas de ação. Além de fazer um levantamento dos possíveis riscos de cada alternativa, foi feita a classificação dos mesmos de acordo com as seguintes tipologias de risco: Operacional, Imagem, Legal, Financeiro e Integridade, conforme definido na Instrução Normativa Conjunta nº 1, de 10 de maio de 2016 (BRASIL, 2016):

a) riscos operacionais: eventos que podem comprometer as atividades do órgão ou entidade, normalmente associados a falhas, deficiência ou inadequação de processos internos, pessoas, infraestrutura e sistemas;

b) riscos de imagem/reputação do órgão: eventos que podem comprometer a confiança da sociedade (ou de parceiros, de cliente ou de fornecedores) em relação à capacidade do órgão ou da entidade em cumprir sua missão institucional;

c) riscos legais: eventos derivados de alterações legislativas ou normativas que podem comprometer as atividades do órgão ou entidade; e

d) riscos financeiros/orçamentários: eventos que podem comprometer a capacidade do órgão ou entidade de contar com os recursos orçamentários e financeiros necessários à realização de suas atividades, ou eventos que possam comprometer a própria execução orçamentária, como atrasos no cronograma de licitações.

A identificação e a avaliação dos riscos foram conduzidas considerando as diretrizes gerais do Guia Prático de Gestão de Riscos Corporativos da Anvisa (ANVISA, 2018). A matriz de risco utilizada como ferramenta durante a avaliação apresentada na presente seção foi construída a partir de adaptações das categorias de classificação de risco previstas no referido Guia.

Inicialmente, as alternativas selecionadas nas etapas anteriores da AIR (vide seção “Comparação de Alternativas”, subseção “Alternativas selecionadas” deste Relatório) foram triadas quanto ao potencial de gerar riscos, tanto sob a perspectiva da Anvisa quanto do ponto de vista da saúde pública. Em seguida, os principais riscos identificados para cada alternativa ou tema foram listados e classificados quanto à probabilidade de ocorrência e à gravidade, selecionando-se uma entre quatro categorias. A partir dessas informações, os riscos foram categorizados quanto ao seu nível, conforme matriz de avaliação de risco apresentada na Figura 20.

PROBABILIDADE	DEFINITIVA	MÉDIO	ALTO	EXTREMO	EXTREMO
---------------	------------	-------	------	---------	---------

PROVÁVEL	BAIXO	MÉDIO	ALTO	EXTREMO
POSSÍVEL	BAIXO	BAIXO	MÉDIO	ALTO
IMPROVÁVEL	BAIXO	BAIXO	BAIXO	MÉDIO
	ACEITÁVEL	TOLERÁVEL	INDESEJÁVEL	INTOLERÁVEL
	IMPACTO			

Figura 20: Matriz de avaliação de risco (4 x 4) utilizada para classificação dos principais riscos associados às alternativas selecionadas ao longo do processo de AIR.

Concluída a etapa de classificação inicial, os riscos foram avaliados quanto à necessidade de ações para mitigação/redução, transferência ou eliminação. Para os casos em que foi identificada necessidade de atuação, foram propostas medidas passíveis de implementação, considerando o escopo das discussões conduzidas ao longo do processo de AIR. Por fim, o nível de cada risco foi reavaliado, considerando os efeitos previstos das ações de redução ou mitigação propostas. As classificações finais dos riscos avaliados embasaram, então, a conclusão quanto à viabilidade de implementação das respectivas alternativas. Para tanto, considerou-se que poderiam ser aceitáveis os riscos categorizados como nível baixo ou médio, com base nas medidas de mitigação propostas.

Os resultados das avaliações de risco conduzidas nessa etapa da AIR são resumidos na matriz de gerenciamento de risco apresentada a seguir.

TEMA	ALTERNATIVA	PRÉ-MITIGAÇÃO					OBJETIVO	DESCRIÇÃO DAS MEDIDAS PROPOSTAS	PÓS-MITIGAÇÃO			
		RISCO	TIPO DE RISCO	GRAVIDADE DO RISCO	PROBABILIDADE DE RISCO	CLASSIFICAÇÃO DO RISCO			GRAVIDADE DO RISCO	PROBABILIDADE DE RISCO	NÍVEL DE RISCO	ACEITÁVEL PARA PROSSEGUIR?
Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental Art. 38, Inciso IX	Submissão de documentação completa e análise conforme estratégia de risco	Risco de não analisar algum documento relevante que não tenha sido considerado na avaliação de risco	Operacional	ACEITÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	Aceitar	NA	ACEITÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	SIM
Análise dos Ensaios Clínicos	DDCM e DEEC Análise completa ou reduzida, dependendo do risco	Risco de não analisar algum Dossiê relevante que não tenha sido considerado na avaliação de risco	Operacional	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	MÉDIO	Reduzir ou mitigar	Para mitigar ou reduzir os riscos identificados, é proposta a utilização de uma matriz de risco elaborada por consultor Ad Hoc e validada internamente a fim de direcionar o foco da análise para dossiês de maior risco aos participantes.	ACEITÁVEL	IMPROVÁVEL	BAIXO	SIM
Relatório não clínico para primeiros estudos em humanos	Relatório detalhado de não clínico (Fase I - FIH), além da versão resumida na BI	Aumentar o tempo de análise e a fila de petições	Operacional	TOLERÁVEL	POSSÍVEL	MÉDIO	Reduzir ou mitigar	Deverá ser previsto na resolução que o relatório em separado poderá ser solicitado, e as orientações mais detalhadas serão abordadas em Manual específico.	ACEITÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	SIM
Ensaios Clínicos pós-comercialização - fase 4 Art. 3	Retirada dos ensaios clínicos fase IV do escopo da resolução	Anvisa não ter ciência dos estudos de fase IV realizados no país	De imagem	ACEITÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	Aceitar	Os estudos fase IV utilizam medicamentos registrados cuja eficácia e segurança já foram avaliadas e apesar da Anvisa não ter ciência ou controle desses estudos, a aprovação ética é obrigatória.	ACEITÁVEL	POSSÍVEL	BAIXO	SIM

XII. Estratégia de Implementação, Monitoramento e Avaliação

A implementação das alternativas normativas selecionadas ocorrerá, inicialmente, a partir da elaboração, aprovação e publicação de:

- uma nova Resolução de Diretoria Colegiada – RDC sobre Pesquisa Clínica, a qual revogará expressamente a RDC nº 09 de 2015; e
- uma Instrução Normativa (IN), ato que expressa decisão de caráter normativo da Diretoria Colegiada, para publicação do Dossiê de Qualidade do Medicamento Experimental.

O novo ato normativo deverá contemplar todas as alterações no texto atualmente vigente discutidas no presente Relatório (*vide* seções “Comparação de Alternativas” e “Outras Revisões do Texto Normativo”). A publicação da nova RDC será efetivada após cumpridas as demais etapas do processo de AIR relativas à consulta pública do texto proposto, à realização de audiência(s) pública(s), à análise e consolidação das sugestões recebidas e à aprovação da minuta normativa pela Diretoria Colegiada da Anvisa.

As resoluções RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015; a RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020; a RDC nº 790, de 15 de maio de 2023; a RDC nº 791, de 15 de maio de 2023 também serão revogadas visto que os requisitos e prazos serão unificados em uma única resolução – RDC sobre Pesquisa Clínica.

A revisão da RDC nº 09 de 2015, no que se refere aos temas abordados neste Relatório, envolve essencialmente a melhoria de prazos, métodos de trabalho com gerenciamento de risco e melhorias do texto normativo atualmente em vigor, com vistas a aprimorar e esclarecer requisitos técnicos já abordados.

Assim, entende-se não ser necessário estabelecer período de transição (*vacatio legis*) para a vigência da nova Resolução ou adaptação dos agentes por esta afetados, além daquele já comumente definido em normas publicadas pela Anvisa, de 90 dias, para que o mercado realize seu planejamento regulatório e para que a Agência defina os novos fluxos internos e prepare os documentos de orientação necessários para a efetiva implementação da nova norma.

As petições de solicitação de Anuência em Pesquisa Clínica protocoladas a partir da vigência da nova RDC devem atender os requisitos nela estabelecidos. Quanto às petições protocoladas anteriormente, que estiverem na fila de análise técnica, será necessário adotar estratégias de transição. Os agentes regulados terão o prazo de 30 dias para solicitar o sobrestamento da análise para providenciar a adequação do Processo às novas regras. A solicitação deverá ser formalizada por meio de petição de Aditamento e o prazo máximo para adequação do Processo será de 180 dias. Caso a requerente não se manifeste no prazo de 30 dias após a publicação da norma, a Anvisa prosseguirá com a análise normalmente, respeitando a ordem da fila e aplicando os requisitos da norma em vigor.

Mesmo após esforços da área técnica para melhorar a qualidade das informações disponíveis ao setor produtivo, incluindo iniciativas como a publicação de documentos orientativos disponibilizados no portal da Anvisa e a realização de *webinars* sobre a RDC nº 09 de

2015, verificou-se que a quantidade de petições com ausência de documentação ou precariedade das informações obrigatórias foi significativa desde o início da vigência da norma até os dias atuais. A emissão de Notificações de Exigência nesses casos resulta no aumento global do tempo de análise técnica.

Nesse sentido, o contínuo desenvolvimento de ações de comunicação pela Anvisa, após a publicação da nova norma, será importante para a divulgação de conhecimentos e orientações em linguagem acessível e para a comunicação mais clara à população a respeito da atuação da Agência, a fim de alinhar expectativas e reduzir percepções distorcidas a respeito das estratégias regulatórias adotadas, bem como para auxiliar no cumprimento dos requisitos normativos e conferir maior celeridade e transparência ao processo de avaliação regulatória de pesquisa clínica. Assim, durante o processo de AIR foram identificadas algumas alternativas não normativas a serem adotadas em caráter complementar às medidas normativas, incluindo a elaboração de Guias e atualização de documentos de “Perguntas e Respostas”, além de campanhas de comunicação envolvendo, por exemplo, divulgação de materiais informativos no portal e nas mídias sociais da Anvisa, e realização de webinars com espaço para esclarecimento de dúvidas. Ainda, cabe lembrar que os canais de atendimento da Agência e as audiências em parlatório com a equipe técnica são também meios de contato da população em geral para orientações e esclarecimento de dúvidas. Com isso, espera-se promover maior celeridade e eficiência na análise desses processos.

Para o monitoramento dos resultados a serem alcançados com a implementação de cada uma das alternativas normativas sugeridas, se faz pertinente a definição de indicadores e metas. Um dos aspectos relacionados aos efeitos esperados da estratégia passível de acompanhamento é a evolução do passivo de petições, uma vez que há expectativa de queda no número de petições em processamento em decorrência do conjunto de medidas que serão implementadas. Além disso, espera-se com o gerenciamento de risco e a otimização dos recursos humanos seja possível aumentar as atividades de acompanhamento pós-anuência das pesquisas clínicas, como as inspeções em BPC e monitoramento dos eventos adversos, aumentando assim a segurança para os participantes de pesquisa.

Com a implementação do conjunto de alternativas sugeridas, e com o decorrer dos anos após a publicação da nova RDC, espera-se que o Brasil se torne mais atrativo para condução de pesquisas clínicas com medicamentos e produtos biológicos e aumente a oportunidade e/ou chance de acesso da população brasileira aos novos tratamentos.

Dessa forma, os resultados monitorados estarão alinhados aos objetivos de aprimorar a atuação regulatória da Anvisa na anuência e no monitoramento de ensaios clínicos baseada em risco sanitário, além de tornar o marco regulatório apropriado para que a Anvisa balize sua atuação onde houver maior risco, equilibrar as atividades de anuência e monitoramento com base no risco sanitário e reduzir os prazos de análise de ensaios clínicos.

É esperado, ainda, que a redação mais clara e revisada do novo texto normativo, associada à adoção das medidas não normativas supracitadas, resulte em menor quantitativo de demandas por esclarecimentos de dúvidas por parte do setor regulado, por meio dos Canais de Atendimento da Anvisa, solicitação de audiências no parlatório e outras ferramentas de consulta.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ANVISA. **Guia nº 17/2021: Guia de Análise de Impacto Regulatório**. [s. l.: s. n.], 2021. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6328934/Guia+17_2021_vers%C3%A3o+4_de_13+12+22.pdf/96c97aba-de44-47f6-8a22-65f003a9d6e8 Acesso em: 15 jan. 2024.

ANVISA. **Guia Prático de Gestão de Riscos Corporativos da Anvisa**. 2018. Disponível em:

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/acoeseprogramas/gestao-de-riscos/arquivos/guia-pratico-de-grc-v2-0_final.pdf Acesso em: mar. 2024

ANVISA. **Instrução Normativa (IN) nº 04 de 11 de maio de 2009**. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. Disponível em:

<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/instrucao-normativa/16779-04.html> Acesso em: 23 jun. 2023.

ANVISA. **Instrução Normativa (IN) nº 20, de 2 de outubro de 2017.** Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19332004. Acesso em: 23 jun. 2023.

ANVISA. **Plano Estratégico 2020/2023, Versão de novembro/2022 – 13ª atualização.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoinformacao/acoeseprogramas/planejamento-estrategico/anteriores/2020-2023/arquivos/plano-estrategico-2023/view> . Acesso em: 26 jun. 2023

ANVISA. **Relatório de Análise de Impacto Regulatório – Doação de Alimentos com Segurança Sanitária.** Brasília, 18 de abril de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/air/analises-de-impacto-regulatorio/2022/25351-924624-2021-06-relatorio-de-air-sobre-a-regularizacao-da-doacao-de-alimentos-com-seguranca-sanitaria>. Acesso em 10 out. 2023.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 39 de 1 de agosto de 2008.** Aprova o regulamento para a obtenção do Comunicado Especial único para a realização de pesquisa clínica em território nacional e seus anexos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/39_08rdc.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 09 de 20 de fevereiro de 2015.** Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6 Acesso em: 23 jun. 2023.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 219 de 20 de setembro de 2004.** Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de Comunicado Especial (EC) para a realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde e seus anexos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/search.php> Acesso em: 23 jun. 2023.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 27 de junho de 2012.** Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2953977/%281%29RDC_36_2012_COMP.pdf/75798711-80c1-475f-b691-9bf00a6c6951 Acesso em: 15 mar. 2024

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 573, de 29 de outubro de 2021.** Altera de forma emergencial e temporária a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro 2015, que aprova o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6348360/%281%29RDC_573_2021_COMP.pdf/ccb2e552-5f02-460a-9910-dfe8a23eeb68. Acesso em: 24 jun. 2023

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 601, de 9 de fevereiro de 2022.** Dispõe sobre a análise simplificada, em caráter excepcional e temporário, de petições de Anuência em Processo de Pesquisa Clínica, Modificações de DDCM, Emenda Substancial ao Protocolo Clínico e Anuência em Processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) referente ao Dossiê do Medicamento Experimental em razão da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6394535/%281%29RDC_601_2022_COMP.pdf/5262d66d-c9d5-4990-9c02-c36ba77151dd Acesso em: 24 jun. 2023

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 741, de 10 de agosto de 2022.** Dispõe sobre os critérios gerais para a admissibilidade de análise realizada por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente em processo de vigilância sanitária junto à Anvisa, por meio de procedimento otimizado de análise. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6253937/RDC_741_2022_.pdf/8f28c953-a9ee-4979-a94c-18fea1bb2b83 Acesso em: 24 jun. 2023

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 750, de 6 de setembro de 2022.** Estabelece procedimento otimizado temporário de análise, em que se utiliza das análises conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente para análise verificada das petições de registro e pós-registro de medicamentos, de produtos biológicos e seus insumos, e de carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), protocoladas na Anvisa após a vigência da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6485985/RDC_750_2022_COMP.pdf/ea38dc b6-407c-4c7b-a44c-21a8bacc0ea0 Acesso em: mar. 2024

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 790, de 15 de maio de 2023.** Altera a Resolução de Diretoria Colegiada nº 573, de 29 de outubro de 2021. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6348360/RDC_790_2023_.pdf/2836a4d1-8e2a-4750-ae13-41194102c432 Acesso em: 24 jun. 2023

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 791, de 15 de maio de 2023.** Altera a Resolução de Diretoria Colegiada nº 601, de 9 de fevereiro de 2022. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6394535/RDC_791_2023_.pdf/200fc266-6e83-4b76-b021-2e0869e728dc Acesso em: 24 jun. 2023

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 9, de 20 de fevereiro de 2015.** Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília, Brasil: Diário Oficial da União, 2015. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/%282%29RDC_09_2015_COMP.pdf/ee294d51-055f-4244-8e1a-b62f0c8e4f88 Acesso em 03 ago. 2022

BRASIL. **CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL DE 1988,** Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

BRASIL. Instrução Normativa Conjunta nº 1, de 10 de maio de 2016. Dispõe sobre controles internos, gestão de riscos e governança no âmbito do Poder Executivo federal. Disponível em: <https://dintegcgcin.saude.gov.br/attachments/download/18/2016%20-%20Instru%C3%A7%C3%A3o%20Normativa%20MPOG-CGU%201-2016.pdf> Acesso em: mar. 2024

BRASIL. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.** Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 set. 1976. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L6360.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de Setembro de 1990.** Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/topicos/11673574/artigo-17-da-lei-n-8080-de-19-de-setembro-de-1990> Acesso em: 23 jun. 2023.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 911, de 12 de novembro de 1998.** Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/911_98.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Projeto de Lei (PL) nº 7082/2017.** Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2125189> Acesso em: 15 mar. 2024

CNS. **Resolução CNS nº 196 de 10 de outubro de 1996.** Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

CNS. **Resolução CNS nº 251, de 07 de agosto de 1997.** Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_97.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

CNS. **Resolução nº 01, de 13 de junho de 1988.** Aprova as Normas de Pesquisa em Saúde. Estabelece aspectos éticos em pesquisa em seres humanos. Revoga a portaria 16 de 27.11.81, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos que instituiu o termo de consentimento de risco (TCR). Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_88.htm Acesso em: 23 jun. 2023.

Da, Silva, R.E., Amato, A.A., Guilhem, D,B, Novaes, M,R,C,G,. **Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications.** Int J Clin Trials 2016;3(1):1-8.

EMA. **Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products.** 20 July 2017 Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf Acesso em: 30 out. 2023

EMA. **Regulation (EU) nº 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC.** Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=PT> Acesso em: 26 out. 2023

EMA. **Risk proportionate approaches in clinical trials. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use.** 25 April 2017 Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-08/2017_04_25_risk_proportionate_approaches_in_ct_0.pdf

FDA. **Title 21 – Food and Drugs, Chapter I, Food and Drugs Administration, Department of Health and Human Services, Subchapter D, Drugs for Human Use, Part 312, Investigational New Drugs Application,** The information on this page is current as of Dec 22, 2023. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=312&howFR=1> Acesso em: jan. 2024

HEALTH CANADA. **Clinical Trials Modernization: Consultation Paper.** The consultation on this paper ran from May 20, 2021 to July 4, 2021. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-clinical-trials-regulatory-modernization-initiative/document.html#a11> Acesso em: jan. 2024

HEALTH CANADA. **Guidance Document For Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications.** 25 jun 2003. Disponível em: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp/mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demanded/guide-ld/clini/ctdcta_ctddec-eng.pdf Acesso em: jan. 2024

ICH. **Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).** 9 November 2016 Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

ICH. **Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9.** 29 October 2009. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/S9_Guideline.pdf Acesso em: 15 jan. 2024.

Lucchese, G. **Globalização e Regulação Sanitária - Os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil.** Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Tese de Doutorado. Fundação Oswaldo Cruz.

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Rio de Janeiro, Brasil. 2001. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/4551/2/ve_Geraldo_Lucchese_ENSP_2001.pdf
Acesso em: 23 jun. 2023.

MHAR. **Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1)** 30 March 2010 Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:082:0001:0019:en:PDF>

MHAR. **Guidance Clinical trials for medicines: apply for authorisation in the UK. 18 December 2014** Disponível em: <https://www.gov.uk/guidance/clinical-trials-for-medicines-apply-for-authorisation-in-the-uk>

MHRA. **Guidance Risk-Adapted Approach to clinical trials and Risk Assessments**, 28 January 2022. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/risk-adapted-approach-to-clinical-trials-and-risk-assessments> Acesso em: 10 nov. 2023

MRC/DH/MHRA Joint Project. **Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products 10 October 2011**. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/343677/Risk-adapted_approaches_to_the_management_of_clinical_trials_of_investigational_medicinal_products.pdf Acesso em: 12 nov. 2023

MS. **Portaria nº 913, de 22 de abril de 2022**. Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV) e revoga a Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Portaria/PRT/Portaria-913-22-MS.htm
Acesso em: 24 jun. 2023

Nishioka AS e Guimarães de Sá PF. **A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil**. Prática Clínica.Rev. Assoc. Med. Bras. 52 (1) Fev 2006. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000100025> Acesso em: 23 jun. 2023.

Novoa, P.C.R. **O que muda na Ética em Pesquisa no Brasil: resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde**. Versão impressa ISSN 1679-4508 versão On-line ISSN 2317-6385 Einstein (São Paulo) vol.12 no.1 São Paulo jan./mar. 2014 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/BSgGLY89g7m4qngT67VcNwc/?lang=en&format=pdf> Acesso em: 23 jun. 2023.

SAATY, Thomas L. **Decision making with the analytic hierarchy process**. International journal of services sciences, v. 1, n. 1, p. 83-98, 2008.

SERRAT, O. **The five ways technique**. Washington, DC: Asian Development Bank, 2009. Disponível em: <http://www.adb.org/publications/five-whys-technique> Acesso em: 18 abr. 2022.

SOBRAL, F. R. S.; VIANA, F. N. M. Pesquisa Clínica. In: **A Regulação de Medicamentos no Brasil**. Artmed. Pesquisa Clínica. 2013

SOUZA, C. M. A.; VIANA, F. N. M.; SOBRAL, F. R. S.; SILVA, R. E. **Regulação em Pesquisa Clínica no Brasil**, ANVISA. In: Pesquisa Clínica: Conceitos Fundamentais e Inovação. Coopmed, 2022.

SWISSMEDIC. **810.305 Ordinance of 20 September 2013 on Clinical Trials in Human Research** (Clinical Trials Ordinance, ClinO). Disponível em: <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/en> Acesso em: 30 out. 2023

SWISSMEDIC. **BW101_10_004e_AA Guideline Clinical Trial Application Dossier (PDF, 877 kB, 12.05.2023)** Disponível em: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/clinical-trials/clinical-trials-on-medicinal-products/clinical-trial-application.html> Acesso em: 30 out. 2023

SWISSMEDIC. **Ordinance on Clinical Trials with the exception of Clinical Trials of Medical Devices**, Clinical Trials Ordinance, ClinO, 810.305, of 20 September 2013. Disponível em: https://lex.weblaw.ch/lex.php?norm_id=810.305&source=sr&lex_id=82623#art_5 Acesso em: jan. 2024

SWISSMEDIC. Working instructions Guideline Amendments Clinical Trials 12.05.2023 Disponível em: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/clinical-trials/clinical-trials-on-medicinal-products/submission-of-changes-during-the-trial.html>

TGA. **ARGB Appendix 11 - Risk management**. 14 July 2011 Disponível em: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/argb-appendix-11-risk-management> Acesso em: nov. 2023

TGA. **Australian clinical trial handbook. Guidance on conducting clinical trials in Australia using 'unapproved' therapeutic goods**. 4 August 2021. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/australian-clinical-trial-handbook.pdf>

WHO. **TRS 1033 - Annex 10: Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-10-trs-1033> Acesso em: 15 mar. 2024