



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

## **Consulta Pública nº 1.257, de 13 de maio de 2024**

**D.O.U de 14/05/2024**

**A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, III, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 30 de abril de 2024, e eu, Diretor-Presidente substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da Minuta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos para fins de registro de medicamentos no Brasil, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário eletrônico específico, disponível no endereço:<https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/878495?lang=pt-BR>

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/COPEC/DIRE2, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

RÔMISON RODRIGUES MOTA

**Diretor-Presidente Substituto**

**ANEXO  
PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA**

Processo nº: 25351.928561/2021-59

Assunto: Proposta de Consulta Pública para revisar a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil

Agenda Regulatória 2024-2025: Tema 8.32 - Revisão do Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil (Revisão da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 9/2015)

Área responsável: COPEC/DIRE 2

Diretor Relator: Meiruze Sousa Freitas

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

**MINUTA DE RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC**

**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em ... de ... de 20.., e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

**CAPÍTULO I**

**DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

**Seção I**

**Do Objetivo**

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

**Seção II**

**Da Abrangência**

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

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

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

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).

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.

Art. 5º A Anvisa poderá editar normas e orientações específicas para casos não previstos 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.

### Seção III

#### Das Definições

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a. Medicamento utilizado tal como registrado no Brasil ou por AREE, sem modificações substanciais, nos termos do Art. 33;

b. Nova indicação terapêutica e/ou população-alvo e/ou regime posológico, apoiados por evidências robustas publicadas em revistas 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);

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:

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 (sem interação farmacocinética e/ou farmacodinâmica clinicamente significativa);

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:

a. Medicamentos novos;

b. Associações em Dose Fixa (ADF) com um ou mais IFAs não registrados;

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

XII- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - colegiado vinculado à instituição que realiza a pesquisa, de natureza pública ou privada, de composição interdisciplinar, constituído de membros das áreas médica, científica e não científica, de caráter consultivo e deliberativo, que atua de forma independente e autônoma, para assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes da pesquisa, antes e 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;

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 ensaio clínico, os dados de segurança e os desfechos críticos de eficácia, e recomendar ao patrocinador se deve continuar, modificar ou interromper um ensaio;

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;

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 zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente;

XVI- Data de Início do Ensaio Clínico - corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no mundo;

XVII- Data de Início do Ensaio Clínico no Brasil - corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no Brasil;

XVIII- 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;

XIX- 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;

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;

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;

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;

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 fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;

XXIV- 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;

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;

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;

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:

a. Ensaios que estudam múltiplas terapias ou múltiplas indicações em um único ensaio clínico, chamados de protocolos mestres ou *master protocols* (em inglês, *Basket trials*, *Umbrella trials*, *Platform trials*);

b. 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;

c. Ensaios clínicos Fase 1, cujo medicamento experimental está sendo usado pela primeira vez em humanos (em inglês, *First In Human* – FIH);

d. Ensaios clínicos Fase 1, 2 e 3 integrados em um único protocolo.

e. Outros: a serem abordados em instrumento regulatório complementar, se necessário.

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;

XXIX- Evento Adverso (EA) - qualquer ocorrência médica adversa em um participante de ensaio clínico a quem um produto sob investigação foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento;

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;

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);

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;

XXXIII- Formulário de Relato de Caso (do inglês, *Case Report Form*, CRF) - 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;

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

XXXV- 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;

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 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;

XXXVII- Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo;

XXXVIII- 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;

XXXIX- 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;

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;

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;

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

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;

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

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

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

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

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;

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

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

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 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;

b. Formas farmacêuticas complexas, incluindo lipossomos, microesferas, nanocristais, partículas poliméricas, nano-suspensões e nano-emulsões, implantes injetáveis;

c. Combinação de medicamentos com dispositivos médicos, como canetas injetoras, seringas preenchidas e outros dispositivos;

d. Produtos biossimilares;

e. Vacinas profiláticas e terapêuticas.

f. Outros: a serem abordados em instrumento regulatório complementar, se necessário.

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 (Reliance);

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

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;

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;

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;

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;

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

LIX - Suspeita de reação adversa: qualquer evento adverso para o qual existe uma possibilidade razoável de que o medicamento o tenha causado;

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:

a. *Grave*: ver Evento Adverso Grave;

b. *Inesperada*: uma suspeita de reação adversa a medicamento (SRAM) cuja natureza ou severidade não é consistente com as informações disponíveis para o produto sob investigação, na brochura do investigador (BI). 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;

c. *Suspeita*: possibilidade razoável de que o produto sob investigação tenha causado a reação adversa.

## **CAPÍTULO II**

### **DAS RESPONSABILIDADES**

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.

#### **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.

#### **Seção II**

##### **Do Patrocinador**

Art. 9º 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. 10. O patrocinador deve assegurar que os dados obtidos sobre segurança e eficácia do medicamento experimental são suficientes para apoiar a exposição humana pela via de administração proposta, pela dosagem escolhida, pela duração do tratamento proposto e na população a ser estudada.

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

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

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

Art. 13. O patrocinador é responsável por importar o quantitativo suficiente do medicamento experimental e demais suprimentos a serem utilizados no ensaio clínico e distribuí-los apenas às instituições informadas no FAEC e autorizadas pela instância ética.

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

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

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

§ 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.

### Seção III

#### Do Investigador

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

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

Art. 17. O investigador deve assegurar, sem qualquer ônus para o participante, a assistência médica adequada aos participantes do ensaio clínico quanto a quaisquer eventos adversos relativos ao ensaio clínico, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos.

### Seção IV

#### Do Investigador-Patrocinador

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

§ 1º O patrocinador primário pode delegar responsabilidades ao investigador, que será responsável pela condução do ensaio clínico na instituição e, nesse caso, o 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: gerenciamento de eventos adversos; gerenciamento do projeto; gerenciamento dos dados; treinamento; tecnologia da informação; garantia da qualidade e monitoria;

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

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

Art. 19. 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. 20. No caso de doação de medicamentos não registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador.

### CAPÍTULO III

#### DO PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO

##### Seção I

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

Art. 21. 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. 22. O DDCM pode ser apresentado à Anvisa em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento para uma ou mais fases de ensaios clínicos.

Art. 23. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional.

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

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

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

§ 4º A submissão do DDCM de um investigador-patrocinador deve ser feita por meio do patrocinador primário.

§ 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;

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;

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.

**Parágrafo único:** A ausência do DEEC, após o prazo descrito no *caput*, ensejará o indeferimento do DDCM, sem análise técnica.

Art. 26. A qualquer momento o patrocinador, ORPC ou patrocinador-investigador poderá vincular novos DEECs ao DDCM aprovado.

**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.

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.

§ 1º Apenas os ensaios clínicos listados no CE ou no DI poderão ser iniciados no país, respeitando as demais aprovações éticas pertinentes;

§ 2º Nos casos de emergência em saúde pública e em outras situações excepcionais reconhecidas pela Anvisa, poderá ser emitido o CE para a importação dos produtos sob investigação necessários para a realização do desenvolvimento clínico, antes da aprovação do DDCM;

§ 3º Na hipótese do § 2º os produtos sob investigação deverão 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.

## Seção II

### Dos requisitos específicos para submissão do DDCM

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

**I - Formulário de Petição do DDCM** devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa.

**II - 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;
6. Parecer de aconselhamento científico de qualquer país/região, se houver, sobre o desenvolvimento clínico.
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.

**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. Uma seção identificada como Informações de referência sobre segurança (do inglês, Reference Safety Information);
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 track-change), ou uma BI específica, por meio de petição secundária ao DDCM;
5. A Anvisa editará orientações complementares para o cumprimento do disposto no item 2.

**IV – Dossiê do Medicamento Experimental (DME) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)**, incluindo informações referentes ao:

#### **A. Insumo Farmacêutico Ativo – IFA**

1. Descrição do IFA: nomenclatura, estrutura, propriedades gerais (características físico-químicas, organolépticas e biológicas);
1. Processo de fabricação e controles em processos;
3. Caracterização, incluindo impurezas;
4. Controle de qualidade do IFA ou substância ativa, incluindo a validação da metodologia analítica;
5. Padrões ou materiais de referência;
6. Material de embalagem;
7. Resultados de estudos de estabilidade.

#### **B. Medicamento Experimental**

1. Descrição da forma farmacêutica e composição do medicamento experimental;
2. Desenvolvimento farmacotécnico;
3. Processo de fabricação e controles em processo;

4. Controle de qualidade dos excipientes;
5. Controle de qualidade do medicamento experimental;
6. Padrões/materiais ou substâncias químicas de referência
7. Material de embalagem;
8. Resultados de estudos de estabilidade.
9. Documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento;

#### **C. Placebo e Medicamento Comparador modificado**

1. Descrição da forma farmacêutica e composição do placebo ou do medicamento comparador, quando este for modificado;
2. Processo de fabricação e controles analíticos;
6. Material de embalagem
7. Resultados de estudos de estabilidade.

#### **V - Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC), contendo:**

1. Formulário de apresentação de ensaio clínico (FAEC) devidamente preenchido, conforme modelo disponível no sítio eletrônico da Anvisa;
2. Protocolo de ensaio clínico contendo as informações mínimas descritas no Guia ICH E6 (R2) e sua atualizações;
3. Justificativa científica para condução do estudo;
4. Plano de Análise Estatística (PAE), no mínimo na versão *draft*, nos casos de ensaios clínicos fase 3 e ensaios clínicos adaptativos;
5. Parecer de aconselhamento científico de qualquer país/região, se houver, sobre o ensaio clínico;
6. Plano de Investigação Pediátrica de qualquer país/região, se houver;
7. Modelo de rótulo do medicamento experimental;
8. Comprovante de registro do ensaio clínico, na mesma versão do protocolo clínico submetido à Anvisa, em base de dados de registro da *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)* e pela Organização Mundial de Saúde (OMS);
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;

Art. 29. Em complementação ao descrito no Art. 28, o patrocinador deverá apresentar uma declaração de que os ensaios não clínicos apresentados para subsidiar a condução dos ensaios clínicos no Brasil, 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.

Art. 30. A Anvisa editará norma e 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.

Art. 31. As informações do DME ou IMPD devem ser apresentadas obedecendo uma estrutura lógica que facilite a análise técnica, sendo recomendável a do formato do Módulo 3 do Documento Técnico Comum ou *Common Technical Document – CTD*, disposto no guia M4 do ICH.

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 bioequivalentes, os estudos de Biodisponibilidade Relativa (BDR) ou Bioequivalência (BE) devem ser apresentados à área responsável, conforme orientações e regulamentos específicos.

## **CAPÍTULO IV**

### **DO PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE MODIFICAÇÕES E EMENDAS SUBSTANCIAIS**

#### **Seção I**

## Das Modificações substanciais ao Medicamento Experimental

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.

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 *track-change*) 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.

**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.

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.

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.

### Seção II

#### Das Emendas substanciais ao Protocolo 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.

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 *track-change*) e uma tabela resumida comparando a situação atual com as alterações propostas, as justificativas para cada alteração e a avaliação dos impactos no desenvolvimento clínico.

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

Art. 39. A Anvisa editará orientações complementares para o cumprimento do disposto no *caput* sobre emendas ao protocolo clínico consideradas substanciais e não substanciais.

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.

## CAPÍTULO V

### DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE OTIMIZADA DE DDCM, 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, conforme item XXVII do Art. 6º, 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);

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.

**Parágrafo único:** Os critérios específicos sobre as informações e/ou documentos a serem analisados, a que se refere a *caput*, 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.

### Subseção II

#### Dos requisitos para a admissibilidade da análise otimizada

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.

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

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;

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.

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.

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.

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.

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 possam contribuir com a manutenção das condições aprovadas.

### Subseção III

#### Das Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE)

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:

I - Agência Europeia de Medicamentos – *European Medicines Agency* (EMA);

II - Agência Canadense de Saúde – Health Canada (HC);

III- Agência Suíça de Produtos Terapêuticos – Swissmedic;

IV – Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde – *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) – Reino Unido;

V - Agência Reguladora dos Estados Unidos – *US Food and Drug Administration* (FDA);

VI – Agência Reguladora da Austrália - *Therapeutic Goods Administration* (TGA);

VII – Agência Reguladora do Japão - *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA).

**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.

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.

## 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:

I - Brochura do Investigador (BI), quando se tratar das categorias de risco definidas nos itens **VIII.a** e **VIII.c** do Art. 6º;

II - O Dossiê do Medicamento Experimental (DME) ou *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD), quando se tratar das categorias de risco definidas nos itens **VIII.a**; **VIII.b**; **VIII.c** e **IX.a** do Art. 6º;

§ 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;

§ 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.

**Parágrafo único:** Os critérios específicos sobre as informações e/ou documentos a serem analisados, a que se refere a **caput**, 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.

## CAPÍTULO VI

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

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.

§ 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;

§ 2º Na hipótese do §1º, a Anvisa enviará ao patrocinador um Documento para Importação (DI) dos produtos sob investigação, ou atualizará o DI ou CE existente, para ser apresentado no local do desembaraço.

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;

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.

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;

**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 úteis, a partir da data da confirmação de recebimento da exigência pelo patrocinador.

## CAPÍTULO VII

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

#### Seção I

## Do Monitoramento de Segurança

Art. 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.

**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.

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.

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 ao seu conhecimento após o término do ensaio clínico. Também deve fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.

Art. 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.

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 clínico, em caso de ocorrência de reação ou evento adverso grave.

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.

Art. 63. É desejável que seja constituído um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança – CMDS (em inglês, DSMB).

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

Art. 64 A Anvisa editará orientações complementares sobre o monitoramento de segurança de ensaios clínicos.

### Subseção I

#### Da Notificação

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.

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 de relação causal com o produto sob investigação, ocorridas em território brasileiro.

Art. 67. A notificação dos SUSARs deve ser feita de maneira independente da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.

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.

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.

Art. 70. Um SUSAR deve ser notificado quando o investigador ou o patrocinador considerem que haja possibilidade razoável de relação causal entre o evento e o produto sob investigação.

**Parágrafo único:** caso a avaliação de causalidade do investigador seja diferente daquela realizada pelo patrocinador, ambas devem ser descritas com as respectivas justificativas.

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.

**Parágrafo único.** quando houver possibilidade razoável de relação causal entre o evento e o produto sob investigação, este deve ser notificado.

## **Subseção II**

### **Dos Prazos para Notificação**

Art. 72. 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. 73. As notificações dos SUSARs devem ser encaminhadas através de sistema eletrônico específico e os prazos são contados em dias corridos.

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.

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

Art. 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.

## **Seção II**

### **Dos Relatórios de Acompanhamento**

#### **Subseção I**

##### **Dos Relatórios Anuais de acompanhamento de Ensaios Clínicos**

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:

I- Título do ensaio clínico e código do protocolo;

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);

III- Número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e

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.

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

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

#### **Subseção II**

##### **Dos Relatórios Finais de Ensaios Clínicos**

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:

I- Título e código do protocolo do ensaio clínico;

II- Discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;

III- Descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;

VI- Descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;

V- Análise estatística;

VI- Número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;

VII- Relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;

VIII- Os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e

IX- Racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

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

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

§ 3º no ano em que for protocolizado o relatório final, pode ser dispensado o relatório anual;

### Seção III

#### Do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do Medicamento Experimental

Art. 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 qualquer país, como descrito na versão vigente do guia ICH E2F.

**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.

### CAPÍTULO VIII

#### DAS INSPEÇÕES DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS (BPC)

Art. 79. Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes do ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados a serem obtidos ou submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções de BPC nos centros de ensaios clínicos, patrocinador, ORPC, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental para verificar o grau de adesão à legislação brasileira vigente e o cumprimento das BPC, além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e ao Estado.

§ 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;

§ 2º As condições descritas no §1º também são válidas no caso de serviços/estabelecimentos externos contratados pelo investigador;

§ 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.

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);

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

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

Art. 81. Dependendo do resultado da inspeção de BPC a Anvisa poderá determinar:

I- A interrupção temporária do ensaio clínico;

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

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

IV- A invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC.

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

Art. 82. Em complementação ao descrito no Art. 22, 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.

**Parágrafo único:** para fins de cumprimento do descrito no *caput*, existindo Certificado de BPC ou documento equivalente para os ensaios clínicos finalizados ou em andamento, este deverá ser anexado ao DDCM.

## CAPÍTULO IX

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

Art. 83. A Anvisa poderá realizar inspeções de BPF do medicamento experimental produzido pelo patrocinador a fim de verificar as informações e dados apresentados no DDCM e se o medicamento experimental é suficientemente seguro para ser administrado aos participantes do ensaio clínico.

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

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.

**Parágrafo único:** para fins de cumprimento do descrito no *caput*, existindo Certificado de BPF ou documento equivalente para os produtos sob investigação, este deverá ser anexado ao DDCM ou à petição de modificação substancial ao medicamento experimental, se for o caso.

## CAPÍTULO X

### DA IMPORTAÇÃO DE MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

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.

**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 atender ao Procedimento 1 ou 1A da referida normativa, bem como RDC nº 659, de 30 de março de 2022 e sua atualizações ou outra que vier substituí-la, 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.

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 sem a devida autorização da Anvisa;

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

## CAPÍTULO XI

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

Art. 88. Formulários de data de início e término do ensaio clínico no Brasil devem ser protocolizados na forma de petição secundária ao processo do DEEC correspondente, em até 30 (trinta) dias úteis após cada data de início e término.

Art. 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.

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

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

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

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

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

§ 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.

§ 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.

Art. 90. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado ou petições secundárias relacionadas, quando:

§ 1º Julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos;

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

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

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

Art. 91. O patrocinador poderá, a qualquer momento, solicitar a desistência do prosseguimento da análise pela Anvisa, de DDCM, DEEC e de petições secundárias.

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

Art. 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, exceto nas situações descritas no § 4º do Art. 89, cuja análise será realizada em até 10 dias corridos.

## CAPÍTULO XII

### DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

Art. 93. As petições de DDCM, DEEC e petições 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 da submissão.

## CAPÍTULO XIII

### DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

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.

Art. 95. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.

Art. 96. O ensaio clínico e/ou medicamento experimental aprovado(s) pelo procedimento de análise otimizada com base em práticas de confiança regulatória (*Reliance*) ou com base na experiência de uso do medicamento experimental ou liberados por decurso de prazo, poderão ser inspecionados *in loco*, podendo resultar em

alteração da decisão, solicitação de provas adicionais e em qualquer outra medida sanitária necessária, sem prejuízo das demais medidas legais cabíveis.

Art. 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.

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 publicizadas no sítio eletrônico da Anvisa, com os respectivos status, como: Ensaio Clínico Autorizado, Não Autorizado, Iniciado, Finalizado, Suspenso e Cancelado.

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.

Art. 100. Casos omissos serão resolvidos à luz das demais normas nacionais e de diretrizes internacionais.

Art. 101. Ficam revogadas a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, a RDC nº 573, de 29 de outubro de 2021, a RDC nº 449, de 15 de dezembro de 2020, a RDC nº 601 de 16 de fevereiro de 2022, a RDC nº 790, de 15 de maio de 2023, a RDC nº 791, de 15 de maio de 2023.

Art. 102. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRETOR PRESIDENTE