



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

## **Perguntas e Respostas RDC 09/2015**

---

v. 1

Brasília, 2015



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Copyright © 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

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

Depósito Legal na Biblioteca Nacional, conforme Decreto n.º 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

**Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos**

Meiruze Sousa Freitas

**Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos**

Titular: Patricia Ferrari Andreotti

Substituto: Flávia Regina Souza Sobral

**Participação:**

Equipe Técnica Copec

# Sumário

Sumário .....	2
1. Introdução.....	2
2. Submissão .....	3
3. Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos .....	9
4. Aspectos da Qualidade.....	12
5. Importação.....	14
6. Prazos.....	16
7. Relatórios.....	17
8. Eventos Adversos .....	19
9. Diversos.....	21

# 1. Introdução

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este documento tem como objetivo apresentar os questionamentos recebidos até o momento sobre a RDC 09/2015 por todos os canais de atendimento.

Sua construção foi feita em seções que agrupam as dúvidas em torno de um tema. De todo modo, alguns dos questionamentos caberiam em múltiplas seções; para fins de redução de repetitividade e maior facilidade de acesso, nenhuma pergunta foi duplicada em mais de uma seção.

Sugerimos o uso da ferramenta "Busca"/"Find" para uma velocidade maior na pesquisa.

Os questionamentos recebidos serão avaliados para subsidiar a revisão do documento e consequente publicação de nova versão, a cada atualização.

As abreviações utilizadas neste documento têm o mesmo significado das descritas na RDC 09/2015 e nos manuais relacionados à norma.

## 2. Submissão

### 1. Os documentos a serem peticionados na Anvisa podem ser encaminhados em inglês?

Conforme orientado pelo Manual para Submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico, recomendamos que toda a documentação seja submetida em língua portuguesa, especialmente o protocolo clínico e a brochura do investigador, pois, o avaliador da área técnica poderá exarar exigência solicitando a tradução livre da documentação apresentada.

### 2. Assim que um DDCM for protocolizado, existe algum prazo para peticionar um dossiê específico de ensaio clínico?

Não existe um prazo, porém, se no momento da análise de um DDCM não houver nenhum dossiê específico vinculado, uma exigência será exarada, nesses meses iniciais de implementação da norma. Futuramente, a ausência de dossiê específico será motivo de indeferimento. De acordo com a RDC 09/2015:

*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.*

### 3. Na submissão de DDCM por ORPC representando patrocinador que não tem filiada no Brasil é preciso apresentar no dossiê uma carta de delegação de responsabilidades do patrocinador para a ORPC?

Conforme Art. 20, §2º, da RDC 09/2015, 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. Contudo, esse documento não necessita constar na submissão do DDCM, pois este tipo de documentação será verificado em inspeções de BPC.

- 4. O Art. 38, inciso VII, alínea i da RDC 09/2015 informa que no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente dados que subsidiem alterações pós-registro propostas devem ser enviados. Se o medicamento experimental já tiver sido submetido à Anvisa para solicitação de registro, mas ainda aguarda análise, todos os dados do medicamento experimental devem ser enviados no DDCM?**

Sim. Como o medicamento ainda não teve o registro aprovado, todos os dados devem ser enviados. No entanto, solicitamos que no dossiê seja descrita a informação de que o medicamento aguarda aprovação de registro e o respectivo número de processo do registro na Anvisa.

- 5. O que deve ser peticionado ou protocolizado de forma manual?**

Todos os peticionamentos devem ser feitos de forma eletrônica. Em relação à protocolização, somente o DDCM é de forma manual. Todos os demais documentos (dossiês específicos de ensaios clínicos e petições secundárias) devem ser protocolizados de forma eletrônica. Portanto, para o DDCM o peticionamento é eletrônico e a protocolização é manual. Para os demais documentos, tanto o peticionamento quanto a protocolização são eletrônicos.

- 6. Caso o patrocinador decida estudar novas indicações, doses, formas farmacêuticas, diferentes daquelas previstas no plano, um novo DDCM deverá ser encaminhado à Anvisa?**

Não. Qualquer alteração relacionada ao mesmo IFA/substância ativa continua fazendo parte do mesmo DDCM.

- 7. Como deve ser feita a submissão no caso de uma associação de dois medicamentos?**

Se for uma associação em dose fixa (ADF), o patrocinador deve enviar um único DDCM.

Se forem medicamentos distintos, mas de uso combinado/conjunto em todas as indicações, um único DDCM deve ser enviado.

Se forem medicamentos distintos, mas de uso separado, dois DDCMs devem ser encaminhados, sendo que em um dos DDCMs (por ex, DDCM “A”) deve-se vincular o dossiê específico de ensaio clínico, e no outro DDCM (por ex, DDCM “B”), enviar uma nota informando que aquele dossiê específico foi protocolizado no DDCM anterior (DDCM “A”). Ressaltamos que, nesta situação excepcional, a avaliação dos DDCMs só ocorrerá quando ambos estiverem peticionados e os respectivos CEs somente serão liberados após a avaliação de ambos, devido à necessidade da avaliação de qualidade dos dois medicamentos experimentais. Além disso, a empresa responsável, no DDCM A, pelo dossiê específico, será aquela que deverá encaminhar os eventos adversos, relatórios e demais obrigações descritas da RDC 09/2015.

Sempre seguir o mesmo raciocínio que se faria no caso de submissão para registro.

**8. Estudos de Fase IV/Observacionais, que envolvam procedimentos de importação ou exportação, precisam estar vinculados a um DDCM?**

Para os casos em que o medicamento possua um DDCM já peticionado, o estudo deverá ser enviado como Notificação em Pesquisa Clínica – Fase IV/Observacional vinculável ao DDCM (código de assunto 550).

Caso o medicamento em questão não possua um DDCM, o estudo deverá ser enviado como Notificação em Pesquisa Clínica – Fase IV/Observacional não vinculável ao DDCM (código de assunto 10040).

**9. Quando um estudo que foi aprovado pela RDC 39/2008 é vinculado a um DDCM, a Anvisa informará a empresa que protocolizou este ensaio clínico sobre esta vinculação?**

Não. É responsabilidade do patrocinador informar as empresas delegadas sobre esta vinculação.

**10. É possível registrar um estudo em outra base de dados além das bases citadas no Art 3º e Art 38 da RDC 09/2015? Caso o comprovante de registro na base de dados internacional ainda não esteja disponível, é aceitável enviar**

**uma carta junto com o dossiê explicando tal situação e futuramente aditar o processo com o comprovante de registro na base de dados internacional?**

Não podemos abrir exceção ao que está estabelecido na norma. De acordo com os Art 3º e Art. 38, VIII, d, deve-se apresentar 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)*.

**11. Como devem proceder os centros que não possuem um CNES próprio, mas estão vinculados a uma instituição que possui?**

Neste caso, é aceitável o envio do CNES da instituição com ao qual o centro esteja vinculado.

**12. Nas aprovações por decurso de prazo (conforme Art 36), não haverá emissão de CE após a liberação do Documento para Importação de Produtos sob Investigação do DDCM?**

Nas aprovações por decurso de prazo será emitido o Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM). Nesse caso não há emissão de CE. O CE somente será emitido se este estudo for efetivamente avaliado pela Anvisa em algum momento futuro.

**13. O CE será atualizado a cada protocolo clínico submetido? A empresa que protocolizou o ensaio clínico receberá o CE atualizado?**

O CE ou o Documento para Importação de Produtos sob Investigação do DDCM será atualizado a cada protocolo submetido.

Para qualquer atualização de CE ou Documento para Importação, somente a empresa que protocolizou o DDCM receberá esta documentação. É responsabilidade dessa empresa o envio do documento atualizado às empresas que protocolizaram os dossiês específicos de ensaio clínico.



**14. O item “d” do art. 38, inciso VII (*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*) não está listado no *checklist* do código de assunto 10755 - ENSAIOS CLÍNICOS - Anuência em processo do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) de ORCPs - Produtos Biológicos.**

O *checklist* do assunto de petição será corrigido em breve. Os documentos devem ser enviados conforme RDC.

**15. É possível realizar o pagamento da taxa como pessoa física (pesquisador responsável)?**

Não. O investigador-patrocinador deve sempre ser representado junto à Anvisa pela Instituição com a qual está vinculado, conforme Seção III, Capítulo II da RDC 09/2015.

**16. Caso se deseja realizar um ensaio clínico com um medicamento experimental já registrado, como se faz para verificar se o medicamento já possui um DDCM submetido ou aprovado pela ANVISA?**

Se o ensaio clínico pretendido se encaixa no escopo da norma, ou seja, ensaio clínico com medicamento para fins de registro (neste caso, pós-registro), o ensaio deve ser apresentado via DDCM seguindo as instruções estabelecidas na RDC 09/15 (conforme Art. 2). Caso seja um ensaio exclusivamente para fins acadêmicos (os dados obtidos no ensaio não poderão suportar qualquer intenção de registro), então a RDC 09/2015 não se aplica, mas ainda assim o ensaio deve ter as aprovações éticas necessárias.

Para verificar se o produto já possui um DDCM submetido ou aprovado pela Anvisa, é necessário verificar essa informação com o detentor do registro do medicamento e verificar se ele autoriza que o solicitante utilize as informações previamente submetidas por ele. Caso o detentor do registro não autorize o uso de suas informações, então o patrocinador-investigador deverá submeter à Anvisa informação de literatura que dê suporte ao racional do desenvolvimento proposto, conforme esclarece o Art. 38, inciso VII, alínea “j” da resolução.

**17.No campo 8 do Formulário de Petição para Anuência do DDCM (nome do fabricante do medicamento experimental) deve-se listar todas as empresas envolvidas em todas as etapas da fabricação ou somente o fabricante principal?**

Como a informação de todos os fabricantes será descrita no dossiê do medicamento experimental (conforme Manual de submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaio Clínicos, seção 3.2 - "Descrição geral do processo de fabricação e da embalagem), no campo 8, pode-se listar somente o fabricante principal.

**18.Nos casos em que o medicamento comparador de um estudo clínico pertencer à outra empresa, pode-se preencher o campo 23 do Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (países onde o medicamento comparador está aprovado) como "Não Aplicável"?**

Sim.

**19.A informação sobre as ORPCs solicitada no item 48 do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico é referente às ORPCs contratadas para o Brasil ou para todos os países participantes?**

Somente para o Brasil.

➤ **RECOMENDAÇÕES:**

**Com o intuito de facilitar a análise do DDCM, recomendamos:**

- ✓ Incluir um índice geral para facilitar a busca de documentos
- ✓ Incluir notas de esclarecimento, se aplicável, para justificar ausência de documento na seção correspondente ou para informar que determinado documento ou determinada informação se encontra em outra seção.

### **3. Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos**

#### **20. Qual a diferença de código de assunto para as emendas enviadas pela RDC 39/2008 e a RDC 09/2015?**

Na **RDC 39/2008**, todas as emendas devem ser enviadas como notificação, com o código de assunto 1395 ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de emenda ao Protocolo Clínico de Pesquisa. Como é uma notificação, não há pagamento de taxa.

Na **RDC 09/2015**, somente as emendas substanciais devem ser enviadas com código de assunto específico. O código de assunto a ser utilizado é o 10824 ENSAIOS CLÍNICOS – Emenda Substancial a Protocolo Clínico. Neste caso, como a emenda é passível de aprovação pela Anvisa, há pagamento de taxa. As emendas não substanciais devem ser enviadas junto com o relatório anual de acompanhamento do ensaio clínico.

É importante não confundir os códigos de assunto, uma vez que isso poderá gerar nova submissão do documento e atraso na sua análise e aprovação.

#### **21. Qual o código de assunto para notificação de alteração de investigador principal e inclusão ou exclusão de centros pela RDC 09/2015?**

Este tipo de alteração deve ser notificado utilizando o código de assunto 10823 – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico.

Este tipo de alteração não gera emissão de novo CE. No entanto, é importante a atualização imediata para que as informações do ensaio clínico no sítio eletrônico da Anvisa estejam sempre corretas. Além disso, este tipo de informação é necessário para inspeções em BPC.

#### **22. Como submeter um estudo de extensão? E uma extensão de estudo já em andamento?**

A extensão de estudo já em andamento é feita através de emenda não substancial, desde que sejam mantidos os mesmos participantes recrutados, mesmo desenho, métodos e objetivos do projeto original. Caso haja qualquer dessas alterações, ou

haja de antemão um novo protocolo como estudo de extensão, deverá ser peticionado um dossiê específico de ensaio clínico vinculado a um DDCM. Portanto, uma extensão de estudo é uma emenda não substancial e um estudo de extensão é um novo dossiê específico de ensaio clínico.

**23. Emendas substanciais devem continuar sendo enviadas mesmo após o término do estudo no Brasil?**

Neste caso, não há necessidade de enviá-las. Contudo, caso haja novo protocolo a ser vinculado ao DDCM, estas emendas deverão ser encaminhadas.

**24. Como proceder nos casos em que uma emenda substancial a ser peticionada ainda não possua a carta de aprovação do CEP?**

Em caso de impossibilidade de submissão do Parecer de Aprovação, no momento da submissão da petição de emenda substancial, a ausência do documento, deve ser devidamente justificada. A ausência da carta de aprovação do CEP será motivo para exarar exigência do documento faltante. De acordo com a RDC 23, de 5 de junho de 2015, o prazo para cumprimento da exigência exarada será de 120 (cento e vinte) dias, improrrogáveis, contados a partir da data da confirmação de recebimento da exigência. A Anvisa somente aprovará a emenda após o envio da carta de aprovação do CEP.

**25. Caso haja uma modificação substancial ao DDCM que poderá também se enquadrar como uma emenda substancial ao ensaio clínico, haverá pagamento de taxa para as duas petições? É possível reduzir uma das taxas?**

Sim, haverá pagamento para as duas petições. Assuntos relacionados a taxas devem ser discutidos com a Gerência de Gestão da Arrecadação (GEGAR) da Anvisa.

**26. Caso haja uma alteração das informações referentes aos produtos sob investigação (por exemplo, alteração nas condições de armazenamento) e tenha vários estudos sendo conduzidos, a alteração deverá ser peticionada para cada ensaio clínico, além do DDCM?**

Sim, este tipo de alteração deverá ser peticionado para cada ensaio clínico que foi afetado pela alteração. O código de assunto a ser utilizado é o 10823 ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico.

Para o DDCM, caso a alteração se configure como modificação substancial, também deverá ser peticionada como tal.

**27. Na página 4 do Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos, é citado como exemplo de modificação não substancial a atualização de bula do medicamento comparador, mas este não é um item requerido na RDC 09/2015.**

Em algumas situações, a bula do medicamento comparador também é encaminhada. No entanto, para melhor clareza, este exemplo será retirado do manual.

**28. Quais mudanças no formulário podem ser submetidas no relatório anual e relatório de segurança conforme relatado na página 5 do Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos?**

Nenhuma das alterações de formulários deve ser encaminhada no relatório anual ou relatório de segurança, mas sim, assim que houver a mudança nos dados. O código de assunto a ser utilizado é o 10823 ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (para alteração específica de um ensaio clínico) ou 10822 ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração do Formulário de Petição de DDCM (para alteração de dados do DDCM).

**29. Na página 8 do Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos são citados como exemplos de emendas substanciais a "Mudança no produto sob investigação, mudança na dosagem do produto sob investigação e mudança no modo de administração do produto sob investigação". Esses exemplos não são de mudanças para o DDCM?**

Sim, estas são modificações substanciais ao DDCM, mas que também podem se enquadrar como emendas substanciais.

**30. Na página 9 do Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos, é citado como exemplo de emenda substancial a "Mudança no desenho do protocolo clínico". Esta alteração poderia ser também uma modificação substancial?**

Não, uma vez que não há inclusão de protocolo não previsto ou diferente do estabelecido ou qualquer outra situação definida como modificação substancial. Ressaltamos que, caso haja atualização do plano de desenvolvimento, isso se configuraria como modificação não substancial e, portanto, deverá ser enviada no momento da submissão do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

**31. Na página 9 do Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos é citado como exemplo de emenda não substancial a "Mudança na documentação usada pela equipe do estudo para captação e registro dos dados". No entanto, este tipo de informação não está no protocolo.**

Essa mudança na documentação seria, por exemplo, trocar o Formulário de Relato de Caso em papel por versão eletrônica. No entanto, para melhor clareza, este exemplo será retirado na próxima versão do manual.

**32. A aprovação das emendas substanciais, que não acarretam alteração no CE, serão informadas pela ANVISA via ofício ao patrocinador?**

Será enviado um CE atualizado informando a nova versão do protocolo referente à emenda avaliada.

## 4. Aspectos da Qualidade

**1. Quais informações são necessárias nos modelos de rótulo? Existe alguma legislação sobre isso?**

Não há legislação sobre isso para ensaios clínicos. A RDC 09/2015 apenas exige que o modelo de rotulagem seja enviado. Contudo, os Manuais de Submissão dos

Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaio Clínicos trazem algumas recomendações para a rotulagem (item 6 do manual de medicamentos sintéticos e semissintético e item 5 do manual de produtos biológicos).

**2. Em relação ao modelo de rótulo, ele deve ser petitionado nos dossiês específicos de cada ensaio clínico ou no DDCM?**

A regra é que o modelo de rótulo seja petitionado no DDCM. No entanto, se o modelo diferir de um estudo para o outro, o modelo de rótulo pode ser petitionado no dossiê específico de cada ensaio clínico e uma nota de esclarecimento deve ser anexada ao DDCM para informar que os modelos de rótulos se encontram nos dossiês específicos.

**3. No caso de um medicamento comparador a ser utilizado em um estudo clínico, se o medicamento for comprado no Brasil pode ser mantida sua rotulagem original ou é necessário incluir um rótulo com dizeres de rotulagem de acordo com o Manual de requisitos de qualidade disponibilizado na página da ANVISA?**

Caso se trate de estudo aberto, não há necessidade de nova rotulagem do medicamento comparador já registrado.

**4. É necessário que a linha de produção esteja certificada para BPF quando da produção do medicamento experimental?**

Não. A RDC 09/2015 exige que a produção ocorra em condições de BPF, mas não é exigida a certificação para tanto.

**5. Para dados de validação e estabilidade, neste momento da pesquisa clínica, o patrocinador ainda não se adequou às normas brasileiras. A ANVISA aceitaria os dados internacionais, considerando o ambiente controlado da pesquisa clínica? A negativa poderia inviabilizar estudos clínicos no Brasil.**

Para fases iniciais do ensaio clínico (1 e 2), os dados internacionais poderão ser aceitos. Entretanto, para o ensaio clínico de fase 3, os estudos de estabilidade de acordo com a regulamentação brasileira devem pelo menos terem iniciados.

Em relação à validação dos métodos analíticos, serão aceitos dados internacionais para todas as fases do ensaio clínico. O manual de submissão dos requisitos de qualidade referente aos produtos sob investigação será alterado.

- 6. No Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaio Clínicos - Produtos Biológicos é definido que produto biológico comparador é o produto biológico já registrado na Anvisa com base na submissão de um dossiê completo, e que já tenha sido comercializado no país. Nos estudos internacionais é comum o uso de comparadores biológicos registrados em outros países, mas ainda não registrado no Brasil. Não se poderia utilizar este medicamento como comparador biológico?**

Para estudos investigando produtos biológicos novos, caso seja utilizado comparador ativo, poderá ser utilizado um comparador registrado em outros países, com devida justificativa de escolha desse comparador. Em caso de estudos investigando produtos biológicos não novos, o comparador deverá estar registrado no Brasil, com submissão de um dossiê completo e que já tenha sido comercializado no país.

## 5. Importação

- 1. Para que um estudo aprovado pela RDC 39/2008 passe a vigorar pela RDC 09/2015, ele deverá estar listado no CE do DDCM. Os produtos a serem importados serão listados neste CE e estas informações podem ser obtidas no Formulário de Estimativa do Quantitativo de Importação da RDC 39/2008. No entanto, para a maioria dos produtos a serem importados, não há informação sobre as condições de armazenamento e prazo de validade, que também são descritas no CE da RDC 09/2015. Neste caso, como essas informações serão descritas?**



Para os estudos aprovados pela RDC 39/2008 que farão parte de um DDCM e que necessitarão de importação de produtos sob investigação, solicitamos que seja enviado um Formulário de Apresentação do Estudo (FAEC) com o código de assunto 10823 ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico no processo de anuência do ensaio clínico.

**2. De acordo com a RDC 09/2015, não haverá mais autorização pré-embarque? As PAFs estão preparadas para a nova modalidade de importação?**

No contexto da antiga RDC 39/2008, o CE era emitido sem a descrição dos produtos a serem importados, pois esta era relacionada nos pedidos de Licenciamento de Importação, avaliados separadamente e individualmente. Na nova RDC 09/2015, a autorização pré-embarque não mais se aplica. Agora, todos os produtos a serem importados para todos os ensaios clínicos estarão descritos no CE, CEE ou Documento para Importação. Dessa forma, cada Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (FAEC) encaminhado junto aos dossiês específicos deve conter todos os produtos a serem importados para aquele ensaio. O CE, CEE ou Documento para Importação, emitido para o DDCM, conterà o compilado de todos os produtos. A importação será mediada somente pela autorizada sanitária no local de desembarço.

A construção da RDC 09/2015, principalmente no tocante à importação, foi feita conjuntamente com a Superintendência de Portos, Aeroportos e Fronteiras alfandegárias (SUPAF). Além disso, a COPEC conduziu treinamentos nas PAFs de maior impacto para assegurar que os procedimentos sejam harmonizados e conduzidos sem quaisquer problemas.

**3. Estudos observacionais sem medicamento, mas com envolvimento de procedimentos de importação e exportação deverão ser submetidos à ANVISA de que maneira?**

Estudos observacionais sem medicamentos, mas que envolvam procedimentos de importação/exportação, deverão ser notificados como Notificação em Pesquisa Clínica - Fase IV/Observacional não vinculável ao DDCM.

**4. O artigo 73, parágrafo único, informa sobre os produtos de controle especial. Estes produtos referem-se aos itens da Portaria 344/98? Nestes casos teriam autorização prévia de Brasília?**

Os produtos mencionados no parágrafo único do Art. 73 são aqueles sob controle especial previstos na Portaria SVS/MS 344/98. Para estes produtos, além da fiscalização pela autoridade sanitária no local de desembarço, é necessária autorização prévia de embarque no exterior pela sede da Agência (Coordenação de Produtos Controlados - CPCON) dado o controle especial ao qual estão sujeitos.

É importante ressaltar que, de acordo com a RDC 11/2013, Artigo 1º, §2º, as substâncias constantes da lista C4 do ANEXO I da Portaria SVS/MS 344/98 e de suas atualizações, bem como os medicamentos que as contenham, estão **desobrigados** de autorização prévia de embarque no exterior.

## 6. Prazos

**1. No processo de análise do DDCM, todos os aditamentos submetidos antes da emissão do CE, sejam substanciais ou não, serão considerados na análise inicial?**

Isso depende do momento em que essas petições ocorrerem. Se for possível que estas sejam consideradas antes da manifestação inicial, já serão avaliadas antes da emissão do CE. Caso contrário, serão analisadas seguindo os prazos do Art. 36.

**2. Qual o prazo de análise de um dossiê específico de ensaio clínico?**

Se a protocolização do dossiê for antes do início da análise de um DDCM, o prazo é o mesmo que o do DDCM (isto é, segue o Art. 36 da RDC). Caso um dossiê específico tenha sido protocolizado durante a análise do DDCM, a avaliação deste dossiê dependerá se a análise do DDCM já está praticamente finalizada ou se está ainda no início. Caso a análise do DDCM esteja perto de ser finalizada, o dossiê específico seguirá o mesmo raciocínio descrito no parágrafo a seguir.

Se a protocolização for após a aprovação ou início do DDCM, o prazo vai depender

da seguinte situação:

- Se for um protocolo já previsto no plano, não existe um prazo legal para a análise. No entanto, este protocolo será avaliado em um tempo menor que o prazo de análise de um DDCM;
- Se for um protocolo não previsto no plano, isso caracteriza como uma modificação substancial. Neste caso, o prazo segue o do Art. 42 da RDC.

**3. Qual será o tempo estimado para aprovação de um peticionamento para alteração no prazo de validade?**

Será criado um código de assunto para alteração de prazo de validade, para que esta petição específica seja analisada de maneira mais célere.

**4. Como será o prazo para os casos de priorização de análise que também se enquadram na análise de 90 dias (Art. 36)?**

O prazo que vencer primeiro será o prazo a ser respeitado. Isto é, se a priorização de análise for deferida antes de vencer os 90 dias, a Anvisa fará sua primeira manifestação em até 45 dias da data da publicação do deferimento. Caso a priorização seja deferida após 90 dias, o DDCM poderá ser iniciado por decurso de prazo, no 91º dia da protocolização.

**5. De acordo com o Art. 53 da RDC 09/2015, quando houver solicitação de reativação de protocolos de ensaios clínicos ou DDCM suspensos, esses poderão ser reiniciados somente após aprovação da Anvisa. Qual a previsão para esta aprovação?**

Não há previsão legal. O tempo de análise será caso-a-caso. No entanto, caso futuramente seja possível identificar uma média do tempo de análise, poderemos informar este tipo de previsão.

## 7. Relatórios

**1. Qual a diferença dos relatórios anual e final de acompanhamento do protocolo de ensaio clínico e o relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental?**

O relatório anual se refere a dados dos centros nacionais e o relatório final se refere a dados de todos os centros participantes. Estes relatórios são relacionados a um ensaio clínico.

O relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental é o mesmo relatório do formato *DSUR (Development Safety Update Report)* do guia do ICH E2F. Este relatório se refere ao DDCM.

**2. No caso de um relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental que esteja no modelo *DSUR*, é aceitável encaminhar somente o resumo do relatório?**

Poderá ser enviado um resumo do *DSUR*, porém a Anvisa poderá solicitar o relatório completo a qualquer momento.

**3. Até quando o relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental deve ser encaminhado? O relatório *PSUR (Periodic Safety Update Reports)* também deve ser encaminhado?**

O relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental deve ser encaminhado até que o Plano de Desenvolvimento do Medicamento seja concluído. Após finalização do plano, caso o patrocinador decida realizar novos estudos (devido, por exemplo, à pesquisa de novas indicações, novas doses, novas formas farmacêuticas), o relatório de atualização de segurança volta a ser encaminhado.

O relatório *PSUR* não deve ser encaminhado para a COPEC em nenhum momento.

**4. O que acontece com o DDCM após finalização do plano de desenvolvimento e registro do medicamento?**

O DDCM permanece como está até que novos protocolos sejam vinculados, seja peticionada alguma modificação substancial ou seja suspenso ou cancelado.

- 5. O Art. 56 da RDC 09/2015, cita que “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”. O Comitê Independente de Monitoramento de Segurança emite uma carta por estudo clínico. Esta carta deve ser submetida juntamente com o DSUR para todos os estudos clínicos aprovados no DDCM ou deve ser submetida no relatório anual do ensaio clínico?**

O que é esperado no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental (DSUR) é o resultado dos dados coletados e avaliados pelo patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança naquele período (conforme item 3.3 do guia do ICH E2F que solicita a descrição das ações tomadas por razões de segurança).

Em relação às cartas de recomendações emitidas pelo Comitê Independente de Monitoramento de Segurança para os ensaios clínicos, essas serão enviadas no relatório anual de acompanhamento de cada ensaio clínico.

- 6. Quando um estudo aprovado pela RDC 39/08 passar a vigorar pela RDC 09/2015, qual data de referência de anualidade deve ser considerada para o envio dos relatórios anuais de acompanhamento do ensaio clínicos? A data da RDC 39/2008 ou a da RDC 09/2015?**

Deve-se considerar a mesma data utilizada na RDC 39/08, isto é, a data de aprovação do CE emitido de acordo com a RDC 39/08.

## **8. Eventos Adversos**

- 1. Como deve ser estabelecida a relação causal do evento adverso (EA) com os produtos sob investigação, conforme Art. 61?**

Deve ser descrita a relação causal para o medicamento experimental, comparador ou placebo no formulário utilizado para o EA. Para outros produtos sob

investigação, a relação causal, se aplicável, deverá estar descrita na narrativa do caso.

**2. O Notivisa será alterado para cumprir com o requerimento do Art. 58? Quando sairá o manual de submissão de eventos adversos?**

A notificação de evento adverso continua pelo sistema eletrônico de pesquisa clínica no portal da Anvisa, como ocorre atualmente. O formulário atual não precisou ser alterado, sendo que quaisquer ações adotadas não disponíveis nas opções do sistema deverão ser descritas na narrativa do relato. Este manual está em fase de revisão final e será disponibilizado em breve.

**3. O Art. 66 informa que “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. 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”. Após o primeiro relatório de acompanhamento (*Follow up 1*) ser informado no NOTIVISA em até 8 dias corridos a partir da notificação do caso inicial, qual o prazo para notificar os demais relatórios de acompanhamento (*Follow up 2, 3, 4, e assim por diante*)?**

A notificação de eventos adversos graves é pelo sistema eletrônico de pesquisa clínica no portal da Anvisa e não NOTIVISA. Para essas atualizações subsequentes da notificação, não há prazo determinado, mas o acompanhamento deve ser realizado (e atualizado no sistema) até a resolução ou estabilização do evento adverso, conforme Art. 62 da RDC 09/2015.

**4. O Art. 63 cita que “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”. A informação prestada deve já conter a abertura do caráter cego?**

Não. A abertura do caráter cego deve ser definida pelo próprio patrocinador no protocolo do ensaio clínico.

## 9. Diversos

- 1. Devido à quantidade crescente de exigências relacionadas à estatística do ensaio clínico, quais são os requisitos mínimos necessários para a análise estatística?**

O protocolo deve seguir o item 8.8 do Documento das Américas. Deve ser fornecida a fundamentação para a escolha dos principais aspectos do estudo, tais como cálculo do tamanho da amostra (incluindo a fórmula utilizada, parâmetros, referência dos parâmetros e margens), desfechos do estudo, margens (esclarecimento sobre a definição da margem incluindo referência de estudos anteriores e relevância clínica) e definição das hipóteses estatísticas na análise dos dados.

- 2. Alguns protocolos apresentam definições próprias ou diferentes para desvio de protocolo. Neste caso, pode-se seguir a definição do protocolo?**

Sim. A definição de desvio pode ser a especificada em protocolo. No entanto, a Anvisa poderá avaliar esta definição.

- 3. A partir de que momento um ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 é considerado inserido no DDCM e deve passar a seguir a RDC 09/2015 (conforme Art. 80)? Qual o impacto do ensaio clínico se ele não for inserido a um DDCM?**

O ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 deve passar a seguir a RDC 09/2015 quando houver emissão do CE do DDCM ou emissão do Documento para Importação de Produto sob Investigação do DDCM.

Os estudos aprovados à luz da RDC 39/2008 seguem todos os seus dizeres desta resolução até serem inseridos em um DDCM. Caso o estudo não seja inserido a

um DDCM até sua finalização, não há qualquer impacto para ele, pois continuará seguindo a RDC 39/2008 até seu encerramento. Os códigos de assuntos de petição secundária específicos da RDC 39/2008 continuam habilitados para estes casos.