

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

Principais questionamentos
sobre a RDC 09/2015
(Condução de Ensaios
Clínicos)

Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

Flávia Regina Souza Sobral

Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

Gustavo Mendes Lima Santos

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Varley Dias Souza

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. ESCOPO	2
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	2
3.1. SUBMISSÃO	2
3.2. EMENDAS, MODIFICAÇÕES, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS	22
3.3. ASPECTOS DA QUALIDADE	31
3.4. IMPORTAÇÃO	38
3.5. PRAZOS	41
3.6. RELATÓRIOS	43
3.7. EVENTOS ADVERSOS	46
3.8. INVESTIGADOR-PATROCINADOR	49
3.9. TRANSFERÊNCIA DE RESPONSABILIDADE	50
3.10. DIVERSOS	51
4. RECOMENDAÇÕES	55
5. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS	56
6. HISTÓRICO DE EDIÇÕES	59
7. ANEXOS	62

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 conseqüente 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.

Um histórico das alterações foi acrescentado ao documento para um melhor controle das modificações realizadas desde a última versão.

2. ESCOPO

Este documento abrange dúvidas recebidas pela COPEC sobre a RDC 09/2015 e se aplica a todos os interessados em obter informações sobre a condução de ensaios clínicos no Brasil.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. SUBMISSÃO

3.1.1. Os documentos a serem peticionados na Anvisa podem ser encaminhados em língua estrangeira (por ex: inglês, espanhol, alemão, francês...)?

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.

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

Não existe um prazo, porém, a ausência de dossiê específico é 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.

3.1.3. 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.

3.1.4. 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, as indicações terapêuticas para as quais é solicitado o registro no Brasil e o respectivo número de processo do registro na Anvisa.

3.1.5. 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.

3.1.6. Caso o patrocinador decida estudar novas indicações, doses ou 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.

3.1.7. 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 utilizados de forma independente, 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 nos dois DDCM’s (A e B) 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. Cabe salientar que nestes casos, é importante que seja indicado no Formulário de Peticionamento do DDCM e no momento do peticionamento do DDCM, se há ensaios clínicos aprovados na época da vigência da RDC 39/2008, avaliando o medicamento experimental, para inclusão no Comunicado Especial.

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

3.1.8. 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).

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

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

3.1.10. 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)*.

3.1.11. 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 à qual o centro esteja vinculado.

3.1.12. 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, por alguma razão, este estudo for reavaliado pela Anvisa, em algum momento futuro.

3.1.13. 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.

3.1.14. 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* foi corrigido citando a documentação conforme RDC.

3.1.15. Caso se deseje 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.

3.1.16. 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.

3.1.17. 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 Clínicos (países onde o medicamento comparador está aprovado) como "Não Aplicável"?

Sim.

3.1.18. A informação relativa às ORPCs solicitada no item 48 do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínicos é referente às ORPCs contratadas para o Brasil ou para todos os países participantes?

Somente para o Brasil.

3.1.19. Os campos 36 a 50 da versão 3 do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (FAEC) devem ser preenchidos somente para comparador modificado ou placebo?

Não. Estes campos devem ser preenchidos para qualquer tipo de comparador ativo a ser utilizado no ensaio clínico (modificado ou não) e placebo.

3.1.20. Como preencher o campo 64 do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (FAEC) versão 3 quando o estudo é fase II/III?

Neste caso a empresa deverá selecionar as opções "II" e "III" concomitantemente.

3.1.21. Como o Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (FAEC) deve ser preenchido quando há mais de uma concentração do medicamento experimental?

Nos campos 29 a 35 da versão 3 do FAEC deve ser acrescentada a informação de cada fórmula, conforme exemplo a seguir:

29	N ^o da fórm	30	Forma farmacêutica	31	Componentes da fórmula	32	Código DCB/DCI/CAS RN	33	Tipo	34	Concentração Quantidade/Volume	35	Unidade de Demonstração da Fórmula
1		XXX	Nome do IFA	XXX	XXX	100 mg	XXX						
			Excipiente A	XXX	XXX	XXX							
			Excipiente B	XXX	XXX	XXX							
2		XXX	Nome do IFA	XXX	XXX	200 mg	XXX						
			Excipiente A	XXX	XXX	XXX							
			Excipiente B	XXX	XXX	XXX							

3.1.22. Qual a diferença no preenchimento do FAEC enviado pela primeira vez à Anvisa dos envios subsequentes?

Quando há alteração de alguma informação no formulário, o item 18 tem que ser respondido como SIM selecionando, em seguida, qual a alteração realizada.

3.1.23. Como preencher o campo 10 do Formulário de Petição para anuência em processo do DDCM quando o medicamento já é registrado, mas por fabricantes diferentes?

Nesse caso, fazer um comentário no campo 10 de que o medicamento registrado é de outro fabricante e informar o número do registro desse outro fabricante.

3.1.24. No formulário de petição do DDCM (campo 15) e no FAEC (campo 54) é solicitada a lista de países participantes. Seria possível colocar no formulário do DDCM apenas as regiões participantes e no FAEC a lista completa de países?

Sim.

3.1.25. Caso algumas informações solicitadas pela RDC 09/2015 ainda não estejam disponíveis devido ao estágio do desenvolvimento do medicamento experimental, é aceitável justificar a ausência de tais informações e enviá-las à Anvisa quando disponíveis?

A Anvisa entende que a quantidade e o detalhamento da documentação estão diretamente relacionados à fase do desenvolvimento. Desta forma, sua ausência deve ser justificada. Entretanto, se esta informação for essencial para a aprovação do DDCM, uma exigência será exarada e a análise será finalizada apenas após submissão desta informação.

3.1.26. No plano de desenvolvimento, nem sempre haverá todas as informações sobre cada ensaio clínico (ex: desfechos, hipóteses, comparador, planejamento estatístico). É aceitável colocar um comentário de que as informações ainda não estão disponíveis?

Sim. Sabemos que nem sempre haverá todas as informações solicitadas no momento da submissão do DDCM. No entanto, ressalta-se que no momento de submissão de um dossiê específico para os ensaios clínicos que continham informações faltantes no plano de desenvolvimento, a Anvisa considerará que este é um ensaio clínico

não previsto no Plano de Desenvolvimento, uma vez que não foi possível realizar avaliação prévia das informações descritas na alínea h, inciso III, Artigo 38 da RDC 09/2015. Sendo assim, neste caso a empresa deverá considerar esta petição como “10818 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento”,

3.1.27. É possível enviar junto com o cumprimento de exigências informações que tenham sido atualizadas ou alteradas no período entre o recebimento da notificação de exigência e o seu cumprimento? (Exemplo: Alteração do prazo de validade)

Não. As alterações devem ser submetidas conforme assunto específico.

3.1.28. Como proceder nos casos em que é submetido um estudo de Fase II e ainda há um estudo Fase I em andamento?

Se o estudo de Fase II depender dos resultados do estudo de Fase I para ser iniciado, é necessário aguardar sua finalização para realizar a submissão do Fase II. Caso contrário, a submissão do ensaio clínico Fase II pode ser feita concomitantemente.

3.1.29. No *checklist* de todas as petições eletrônicas, o CD-ROM e o comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização (ou isenção) estão listados como documentos a serem enviados. Considerando se tratar de um peticionamento eletrônico, eles precisam ser encaminhados?

Não. O erro do sistema já foi corrigido.

3.1.30. Em relação à alínea "j", inciso VII do Art 38, como deve ser enviada a literatura indexada? É necessário imprimir ou apenas listar os artigos?

Recomenda-se que a literatura indexada seja citada no documento físico e enviada eletronicamente no mesmo CD-ROM em que é enviada a documentação do DDCM.

3.1.31. O DDCM deve seguir estritamente todos os subitens elencados no manual de submissão dos requisitos de qualidade referente aos produtos sob investigação?

Recomendamos que os itens do manual sejam seguidos, para que a análise seja mais célere. Em caso de não seguimento, deverá ser enviado embasamento técnico que justifique a ausência da documentação.

3.1.32. Que tipo de documentação deve ser enviada quando se utiliza um comparador ativo não registrado no Brasil, mas registrado em outros países?

A empresa deve informar em quais países o medicamento é registrado e a razão para não se utilizar como comparador um medicamento registrado no Brasil.

3.1.33. No caso de duas associações em dose fixa, registradas separadamente, contendo os mesmos IFAs, mas em concentrações diferentes, devem-se peticionar dois DDCMs ou um único DDCM?

Se forem os mesmos IFAs, e o medicamento em concentração diferente for de um mesmo fabricante, deve-se peticionar um único DDCM.

3.1.34. Uma vez que a Anvisa solicita um CD-ROM contendo arquivos separados do DDCM com a função de copiar/colar ativa, é ainda necessário numerar e rubricar as páginas dos arquivos do CD?

Em relação aos arquivos do CD-ROM, que em alguns casos podem conter documentação maior que a física (como artigos que embasem algum entendimento relativo ao processo) não é necessário numerar e

rubricar, mas em relação à documentação física essa exigência ainda se faz necessária.

3.1.35. 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 possuir registro no Brasil, e estiver sendo estudado para nova indicação, todos os dados do medicamento experimental devem ser enviados no DDCM?

Devem ser encaminhados os dados que subsidiem o estudo desta nova indicação (tais como dados clínicos e não clínicos de segurança e eficácia). Caso a dose, posologia, via de administração e forma farmacêutica seja (m) diferente (s) da registrada, dados de qualidade do produto também devem ser encaminhados no DDCM.

3.1.36. Para a condução de um ensaio clínico para renovação de registro, a empresa deve peticionar toda a documentação de registro no DDCM?

A empresa deve seguir o mesmo raciocínio para alteração pós-registro. De acordo com o item "i" do inciso VII do Art. 38 da RDC 09/2015, no caso de medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCM. Desta forma, somente as informações necessárias para embasar a condução do ensaio clínico para renovação do registro devem ser encaminhadas junto ao DDCM.

3.1.37. Como deve ser a submissão do DDCM ou DICD no caso de um produto que é um medicamento experimental e um dispositivo médico experimental? E se o dispositivo médico já for registrado?

A submissão de DDCM/DICD deve seguir o mesmo raciocínio que se faria no caso de submissão para registro, isto é, se o registro será em conjunto (medicamento experimental + dispositivo experimental), a

empresa deverá peticionar um dossiê (DDCM ou DICD) tendo como base onde o produto será registrado (na Gerência Geral de Produtos para Saúde/GGTPS ou na Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos/GGMED). Caso o registro do medicamento e do dispositivo experimentais seja realizado de forma separada, a empresa deverá peticionar um DDCM com as informações de qualidade do medicamento experimental e um DICD com as informações de qualidade do dispositivo médico. Neste caso, é importante que se mencione no DDCM que um DICD foi encaminhado em paralelo para o dispositivo médico e inclusive, se possível, informar o número do processo correspondente.

Caso o medicamento seja experimental, mas o dispositivo médico seja registrado, a empresa deverá encaminhar somente o DDCM.

3.1.38. Para o DDCM, a afiliada local do patrocinador deve ser responsável pela submissão inicial e pelas atualizações. Porém, as notificações de segurança (por exemplo: relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental - DSUR) podem ser transferidas para uma ORPC?

Devido às condições do sistema, somente o solicitante que protocolou a petição primária na Anvisa é capaz de fazer as submissões subsequentes, incluindo as notificações de segurança, como o DSUR.

De acordo com o parágrafo 1º do Art. 37 da RDC 09/2015, "o responsável pelo DDCM perante a Anvisa deve ser o mesmo para todas as submissões subsequentes relacionadas a este", e parágrafo 2º "as submissões por ORPC somente poderão ser feitas quando o patrocinador não possuir matriz ou filial no Brasil".

Portanto, não é possível que as atividades de submissão de documentação à Anvisa, relacionadas ao DDCM, sejam delegadas a uma ORPC quando a submissão inicial do dossiê foi realizada pelo patrocinador.

3.1.39. Caso uma ORPC seja a detentora do DDCM de uma molécula, todas as notificações de eventos adversos graves, relatórios anuais, etc., referentes aos estudos com aquela molécula, deverão ser realizadas por essa ORPC?

Todas as atualizações relacionadas ao DDCM (por exemplo, atualização da brochura do Investigador) deverão ser realizadas pela empresa que peticionou o DDCM, neste caso, a ORPC.

Atualizações que se referem a um ensaio clínico específico (por exemplo, notificação de um evento adverso grave) deverão ser encaminhadas pela empresa que peticionou o ensaio clínico em questão.

3.1.40. Após o final da participação em um determinado estudo fase 3, os participantes serão recrutados para participar de outro protocolo (também fase 3), em que serão apenas acompanhados. Neste segundo protocolo, não haverá administração de medicamento experimental. Por ser um estudo fase 3, o protocolo de acompanhamento em longo prazo deve ser submetido como “dossiê específico para cada ensaio clínico” (Anuência em Processo de Pesquisa Clínica) ou devemos seguir outro procedimento para a submissão, já que não haverá administração de medicamento experimental?

Como o protocolo de acompanhamento não terá administração de medicamento experimental, o estudo deve ser submetido à Anvisa como estudo observacional, com o código de assunto 550 - ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação em Pesquisa Clínica - Fase IV/Observacional vinculável ao DDCM.

3.1.41. Pode-se submeter um DDCM contendo somente um estudo clínico já aprovado na época da vigência da RDC 39/2008?

Não. Em cumprimento ao Parágrafo Único do Art. 34 da RDC 09/2015, “para fins de análise do DDCM, deve ser protocolizado pelo menos um dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil.” Portanto,

se houver somente ensaios clínicos aprovados pela RDC 39/2008 que seriam vinculados ao DDCM, a empresa deverá aguardar a elaboração de um novo ensaio clínico a ser realizado no Brasil para peticionar o DDCM. Enquanto isso, cada ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 deverá continuar seguindo os dizeres da norma vigente à época de sua aprovação.

3.1.42. Em relação à segurança e eficácia, que tipo de informação é esperada na brochura do investigador (inciso IV do Art. 38), no resumo dos aspectos de segurança (inciso V do Art. 38) e na análise crítica dos ensaios não clínicos e clínicos (alíneas “g” e “h” do inciso VII do Art. 38)?

Em relação à segurança e eficácia, espera-se que a brochura do investigador traga um resumo dos resultados obtidos até o momento com o medicamento experimental, incluindo resultados de ensaios não clínicos e clínicos, programas assistenciais (acesso expandido, uso compassivo, fornecimento pós-estudo) e, se aplicável, informações de pós-comercialização. Já no resumo dos aspectos de segurança, espera-se um resumo de todos os dados de segurança do medicamento, com enfoque para os alertas de segurança e riscos associados ao medicamento experimental. Por fim, para análise crítica dos ensaios não clínicos e clínicos, espera-se uma discussão dos resultados obtidos até o momento e como estes resultados subsidiam as próximas etapas do desenvolvimento clínico. Para este último documento, a empresa não deve enviar um resumo dos dados clínicos e não clínicos, pois estas informações já estão disponíveis na Brochura do Investigador.

O relatório *Development Safety Updated Report* (DSUR) do guia E2F do ICH engloba o resumo dos aspectos de segurança e a análise crítica de ensaios clínico e, portanto, pode ser encaminhado em substituição a estes itens. Porém, ressalta-se que para o item de análise crítica dos ensaios não clínicos e clínicos, há outras informações além das de segurança e eficácia e essas devem ser

enviadas, conforme descrito no Manual para Submissão de DDCM e Dossiê Específico de Ensaio Clínico.

3.1.43. Como proceder nos casos em que dois produtos possuem as mesmas moléculas, mas com diferentes números de registro, processo e nome comercial devido à dose e/ou indicações distintas? O detentor do registro deve submeter um DDCM por produto ou um DDCM único para a molécula ou associação?

Se o medicamento é do mesmo fabricante, a empresa deve encaminhar um DDCM único. Caso seja de fabricantes diferentes serão DDCMs separados.

3.1.44. Os ensaios clínicos Fase IV que não tenham processo de importação e exportação também devem ser notificados na ANVISA?

Sim, desde que tragam informações para subsidiar o registro (como ensaios clínicos que avaliam a segurança do medicamento após o seu registro). De acordo com o Art. 3º, os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) não são objeto primário desta norma estando sujeitos apenas à Notificação de Ensaio Clínico.

3.1.45. Além do tratamento com a medicação em estudo, o protocolo indica o uso de terapia adjuvante. É necessário fornecer informações sobre o medicamento utilizado como terapia adjuvante ou se apenas listá-lo no formulário de apresentação de ensaio clínico (item de produtos a serem importados) é suficiente?

Considerando que esta terapia adjuvante não seja o comparador do estudo, mas apenas a terapia de base, a medicação deve ser informada apenas no formulário de apresentação do ensaio clínico, caso se pretenda importar. Porém, espera-se que mais detalhes sobre esta terapia estejam descritos no protocolo em questão (como por

exemplo, o racional para a escolha desta terapia e o racional para a escolha das doses).

3.1.46. Em que situações deve-se enviar o protocolo de ensaio clínico para a CETER?

Não há a necessidade de envio de protocolo de ensaio clínico à Ceter, mas sim dos resultados dos estudos de farmacocinética ou literatura, dependendo do caso, conforme definido em duas Notas Técnicas específicas.

Nota Técnica 09/2015: Relacionada aos estudos de Biodisponibilidade Relativa para demonstração de interação farmacocinética nos casos de ADF por meio do assunto 10839 - Estudos de Interação Farmacocinética para Anuência em Ensaios Clínicos. Nesse caso, trata-se de petição primária da qual a Copec necessita ter os dados desse estudo para que se possa iniciar a avaliação de ensaios clínicos de ADF, pois a avaliação da biodisponibilidade relativa irá direcionar o plano de desenvolvimento em relação à realização de ensaios clínicos Fase 2 ou 3.

Nota Técnica 118/2016: Estudos farmacocinéticos comparativos para DDCMs de bioequivalentes. Nesse caso, a avaliação entre Copec/Ceter se dá de forma conjunta. A Copec avalia os dados de farmacodinâmica e a Ceter de farmacocinética, conforme explicado na nota técnica. Dessa forma, o documento a ser enviado à Ceter é uma petição secundária ao DDCM (10900- Estudos Farmacocinéticos comparativos para medicamentos experimentais – Bioequivalentes – submetidos como DDCM).

Maiores informações poderão ser obtidas por meio das Notas Técnicas disponíveis no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/informes-medicamentos>).

3.1.47. Como saber que um estudo de PK/bioequivalência tem que ser uma petição primária enviada para análise da Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER)? Como saber em que momento

deve ser submetida esta petição (antes da submissão do DDCM ou concomitantemente)?

A submissão de petições à Ceter deve ocorrer conforme Notas Técnicas 09/2015 e 118/2016, disponíveis no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/informes-medicamentos>).

3.1.48. Em relação aos estudos de interação farmacocinética, qual o prazo para análise da CETER? A CETER emitirá um CE? A análise não pode ultrapassar o prazo previsto na RDC 09/2015?

Não há um prazo legal para manifestação da CETER, no entanto, nesses casos a análise pela CETER será priorizada. A CETER não emitirá um CE. Nos casos de petições primárias (avaliação de ADF), o prazo estabelecido pelo DDCM não se aplica, uma vez que é uma petição específica da CETER. No caso das petições secundárias, relacionadas aos estudos de farmacocinética comparativa de biossimilares, o prazo para primeira manifestação do DDCM em relação à avaliação da Copec será o prazo estabelecido em norma.

3.1.49. Quando devo utilizar o código de assunto 10821 – Atualização de Brochura do Investigador?

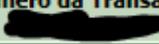
Assim que houver uma nova versão disponível da brochura, a empresa deverá peticioná-la no processo do DDCM. Se esta atualização também levar a uma modificação ou emenda substancial, a empresa deverá peticioná-la concomitantemente às petições de modificação ou emenda substancial.

3.1.50. Como se deve fazer no sistema o vínculo de um estudo que foi aprovado pela RDC 39/2008 em um DDCM?

Conforme descrito no “MANUAL PARA SUBMISSÃO DE DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM) E DOSSIÊ ESPECÍFICO DE’ ENSAIO CLÍNICO” disponível no sítio eletrônico da Anvisa, “No momento do peticionamento eletrônico de um dos assuntos do DDCM, o solicitante deve responder a seguinte

pergunta: “Existem processos de anuência protocolizados na Anvisa a serem vinculados ao DDCM?”. Em caso positivo, o responsável pelo peticionamento deve informar os números de processos dos assuntos de anuência relacionados ao medicamento experimental do DDCM, já peticionados na Anvisa (podendo esses já terem sido analisados, deferidos, indeferidos, cancelados, estarem em exigência ou aguardando análise técnica), que fazem parte do Plano de Desenvolvimento clínico do produto. Portanto, os processos de anuência já submetidos à Anvisa deverão ser vinculados a um único DDCM por medicamento experimental.”

Cabe salientar que a vinculação deve ser realizada no momento da submissão do DDCM. Após a submissão do DDCM, a empresa não conseguirá mais realizar a vinculação de um ensaio clínico previamente aprovado. Neste caso, a empresa deverá entrar em contato com a COPEC por meio da Central de Atendimento para que a Agência faça esta vinculação, o que pode comprometer a celeridade do envio do Comunicado Especial. Ressalta-se que o preenchimento do campo nº 16 do Formulário de petição para anuência em processo de DDCM não é suficiente para a vinculação da anuência em processo de ensaio clínico ao processo do DDCM. Segue modelo da tela de vinculação de processos:

Número da Transação 	
Vinculação de Processos	
Existem processos de anuência protocolizados na ANVISA a serem vinculados ao DDCM?	
01	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
<input data-bbox="1005 1780 1157 1814" type="button" value=" << Anterior "/> <input data-bbox="1165 1780 1324 1814" type="button" value=" Próximo >> "/> <input data-bbox="1364 1780 1484 1814" type="button" value=" Cancelar "/>	

3.1.51. Quando devo utilizar o código de assunto “10917- COPEC - Desistência de petição/processo a pedido” e os assuntos “10826 - ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DDCM a pedido”, “10767 - ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico a pedido”?

O assunto de desistência a pedido (10917) deve ser utilizado quando ainda não houve uma conclusão sobre a petição (deferimento/indeferimento). Já o cancelamento (10826 ou 10767) deve ser utilizado nos casos em que a decisão já foi proferida pela Anvisa.

3.1.52. No caso de um DDCM previamente aprovado, quando devo incluir um novo protocolo com o assunto de dossiê específico e quando esse deverá ser submetido por meio do código de assunto “10818 – ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de Protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento”?

O assunto de dossiê específico deverá ser utilizado quando foi submetido um Plano de Desenvolvimento no DDCM previamente aprovado contendo todos os itens constantes da alínea h, inciso III, Artigo 38 da RDC 09/2015 para aquele protocolo a ser peticionado. Caso tenha havido qualquer alteração nos dados previamente informados no Plano de Desenvolvimento, estes tenham sido fornecidos de forma incompleta ou o estudo não estava previamente contemplado no plano enviado, a empresa deverá fazer o peticionamento utilizando o código de assunto 10818 – ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de Protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento.

3.2. EMENDAS, MODIFICAÇÕES, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS

3.2.1. Qual a diferença de código de assunto para as emendas relacionadas à RDC 39/2008 e à RDC 09/2015?

No caso da **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 se trata de uma notificação, não haverá pagamento de taxa.

Já para a **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, haverá pagamento de taxa. As emendas não substanciais devem ser enviadas junto com o relatório anual de acompanhamento do ensaio clínico. Cabe salientar que a definição de Emenda Substancial e Emenda não Substancial está disponível no “Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos”, disponível no sítio eletrônico da Anvisa. 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.

3.2.2. 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 notificada 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, esta informação atualizada é necessária para avaliação em inspeções em BPC.

3.2.3. 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, mesmos desenho, métodos e objetivos do projeto original. Caso haja quaisquer 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.

3.2.4. 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.

3.2.5. Como proceder nos casos em que uma emenda substancial a ser peticionada ainda não possua o parecer consubstanciado de aprovação pelo CEP?

Conforme Art. 22 e Art. 23 da RDC 205/2017 (que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras), a partir de 27/02/2018, o parecer do CEP não necessita mais ser apresentado à Anvisa para anuência de protocolos clínicos e emendas subsequentes.

3.2.6. 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 diretamente com a Gerência de Gestão da Arrecadação (GEGAR) da Anvisa.

3.2.7. Caso haja uma alteração das informações referentes aos produtos sob investigação (por exemplo, alteração nas condições de armazenamento) e haja 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.

3.2.8. 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 na próxima versão do manual.

3.2.9. Quais mudanças no formulário podem ser submetidas no relatório anual e no relatório de segurança conforme mencionado 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. Elas devem ser

encaminhadas 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).

3.2.10. 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.

3.2.11. 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.

3.2.12. 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.

3.2.13. A aprovação das emendas substanciais, que não acarretem 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.

3.2.14. Para uma modificação substancial devido à inclusão de um protocolo clínico não previsto no plano de desenvolvimento, como deve ser peticionado o Dossiê Específico do Ensaio Clínico?

Neste caso, o código de assunto "10818 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento" é uma petição primária e será o próprio Dossiê Específico do Ensaio Clínico. Portanto, somente para este caso, não há necessidade de peticionar um dossiê específico de ensaio clínico, pois o próprio assunto de modificação substancial inclui o dossiê específico. Houve a necessidade de se fazer desta forma para que a empresa não pague a taxa duas vezes (uma para modificação substancial e outra para o dossiê específico).

Esta informação será contemplada na próxima versão do Manual para submissão de emendas, modificações, cancelamentos e suspensões.

3.2.15. Considerando que a inclusão de um protocolo clínico não previsto no plano de desenvolvimento é o próprio dossiê específico de ensaio clínico, é possível que esta petição seja feita por uma empresa diferente da que peticionou o DDCM (por exemplo, uma ORPC). Neste caso, como a atualização do plano de desenvolvimento deve ser enviada?

Considerando que o patrocinador peticionou o DDCM e uma ORPC peticionou a inclusão de um protocolo clínico não previsto no plano de desenvolvimento, há duas opções para enviar a atualização do plano:

A) O patrocinador encaminha o plano de desenvolvimento atualizado para a ORPC e esta submete o plano junto com os demais documentos requeridos.

B) O patrocinador submete o plano de desenvolvimento atualizado direto no DDCM e a ORPC faz uma nota de que o plano atualizado será submetido pelo patrocinador. Neste caso, a análise da petição só será concluída quando todos os documentos estiverem disponíveis.

3.2.16. Como proceder nos casos em que o DDCM foi aprovado pela Anvisa, mas por alguma razão, o ensaio clínico vinculado não será mais conduzido no Brasil?

A empresa deverá cancelar o ensaio clínico, por meio do código de assunto "10767 - ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico a pedido".

3.2.17. Como proceder nos casos em que o DDCM foi submetido, mas ainda não foi aprovado pela Anvisa, e por alguma razão, o ensaio clínico vinculado não será mais conduzido no Brasil?

A empresa deverá cancelar o DDCM por meio do código de assunto "10826 - ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DDCM a pedido".

3.2.18. Considerando um medicamento cujo DDCM está em processo de análise na Agência e durante este período, o registro do medicamento é deferido, a empresa deve cancelar o DDCM e submeter o dossiê específico do ensaio clínico como notificação de fase IV?

Caso o ensaio clínico possa configurar como um estudo de fase IV, ou seja, o medicamento será estudado para a mesma indicação e condições pleiteadas no registro, a empresa terá as seguintes opções:

1) Se o DDCM já estiver em análise, a empresa deverá aguardar manifestação da Anvisa;

2) Se o DDCM ainda aguarda análise, a empresa poderá cancelar o DDCM e peticionar uma Notificação de Ensaio Clínico Fase IV ou aguardar análise técnica.

3.2.19. Considerando a avaliação paralela de um DDCM e pedido de registro de um medicamento, como proceder nas situações abaixo?

- A) O registro é deferido e o DDCM ainda está em análise
- B) O registro é indeferido e o DDCM é aprovado
- C) O DDCM é indeferido e o registro aprovado

Situação A: verificar a resposta da pergunta 3.2.18.

Situação B: É preciso entender o motivo do indeferimento para avaliar se o DDCM deve ser interrompido ou não. Se o indeferimento for, por exemplo, por falta de dados clínicos que serão estudados no DDCM aprovado, o DDCM não será interrompido.

Situação C: Da mesma forma que a Situação B, é preciso entender o motivo do indeferimento do DDCM para tomar alguma ação em relação ao registro.

3.2.20. O Capítulo V da RDC aborda as alterações de protocolo. Pode-se usar o mesmo racional para alterações do ensaio clínico, mas que não necessariamente alteram o protocolo? (Ex: inclusão de centros)

Sim. No caso específico de inclusão de centro, por exemplo, a empresa deverá realizar a petição de alteração de FAEC.

3.2.21. A exclusão de um ensaio clínico previsto no plano de desenvolvimento se enquadra como modificação substancial. No entanto, essa exclusão de protocolo se refere a um protocolo cujo dossiê específico já foi peticionado na Anvisa ou se refere a um protocolo citado no plano de desenvolvimento? Este ensaio

clínico se refere a protocolo a ser conduzido no Brasil ou outro país?

A exclusão de protocolo se refere a qualquer protocolo que estava previsto no plano de desenvolvimento, independente de ele ter sido peticionado como dossiê específico de ensaio clínico e independente de que este estudo seria conduzido no Brasil ou somente em outros países.

3.2.22. O “Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos” publicado como complementação à RDC 09/15 contém um Anexo II (FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA EMENDA SUBSTANCIAL A PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO). É possível que esse formulário seja disponibilizado em formato Word, para que possibilite o preenchimento eletrônico?

Sim. Os formulários em formato Word estão disponíveis no portal da Anvisa (Medicamentos > Pesquisa Clínica > Guias e Manuais para a nova resolução da Anvisa que dispõe sobre o Regulamento para a Realização de Ensaio Clínicos com Medicamentos no Brasil > Anexos I e II Manual de Modificações e Emendas).

3.2.23. Nos campos 1 e 2 do Formulário de Petição para Emenda Substancial a Protocolo de Ensaio Clínico deve-se informar o nº do processo do DDCM ou do dossiê específico de ensaio clínico?

Deve-se preencher com o número do processo do dossiê específico do ensaio clínico. Na 3ª edição do Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos, o formulário (Anexo II) foi atualizado com esta informação.

3.2.24. O “Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos v1” cita que emendas não substanciais de protocolos clínicos devem ser peticionadas sob o assunto 1391 - Relatório Anual. No entanto, há um outro assunto

disponível, 1395 - Notificação de Emenda ao Protocolo. Neste caso deve-se usar qual assunto?

O código de assunto 1395 deve ser utilizado para os processos aprovados à época de vigência da RDC 39/2008. Para os processos aprovados de acordo com a RDC 09/2015, as emendas não substanciais serão encaminhadas como parte do relatório anual (código de assunto 1391).

3.2.25. Para o código de assunto "10820 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob Investigação", qual formulário deve ser enviado? O formulário de petição para anuência em processo do DDCM previamente encaminhado no dossiê inicial ou o formulário de petição para modificação substancial do DDCM descrito no Manual para submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos?

O documento obrigatório é o formulário submetido inicialmente com o DDCM. O “FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA MODIFICAÇÃO SUBSTANCIAL DO DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)”, conforme texto do próprio manual, é de submissão opcional e visa apenas maior clareza quanto às modificações que estão sendo submetidas.

3.2.26. Em que momento deve-se peticionar uma atualização do plano de desenvolvimento?

A atualização do plano de desenvolvimento deve ser encaminhada somente quando houver o peticionamento de uma modificação substancial de inclusão de ensaio clínico não previsto inicialmente no plano.

Somente nos casos em que a atualização do plano não impacte nos ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil, pode-se considerar essa atualização como modificação não-substancial, sendo enviada

junto ao relatório anual de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

O manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos será alterado para contemplar este esclarecimento.

3.2.27. É possível reduzir as taxas de emendas e modificações substanciais, seguindo o mesmo raciocínio das taxas de registro e pós-registro?

Assuntos relacionados a taxas devem ser discutidos diretamente com a Gerência de Gestão da Arrecadação (GEGAR) da Anvisa.

3.2.28. Quando um ensaio clínico é prematuramente cancelado, deve-se enviar a Notificação de Término de Ensaio Clínico ou o Cancelamento do Estudo a pedido é suficiente?

Neste caso, o cancelamento do estudo a pedido é suficiente.

3.3. ASPECTOS DA QUALIDADE

3.3.1. 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 9 do manual de medicamentos sintéticos e semissintético, 2ª edição e item 8 do manual de produtos biológicos, 2ª edição).

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

A regra é que o modelo de rótulo seja peticionado no DDCM. No entanto, se o modelo diferir de um estudo para o outro, o modelo de rótulo pode ser peticionado 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.

3.3.3. 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.

3.3.4. 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.

3.3.5. 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.

Dados internacionais poderão ser aceitos e quando não realizados de acordo com os estudos de estabilidade descritos na RE 1/2005, o patrocinador deve justificar suas respectivas particularidades.

Além disso, para os ensaios clínicos Fase III onde houver dispensação de medicamento para o participante de pesquisa para uso domiciliar, adicionalmente aos dados de estabilidade já disponíveis deverão ser apresentados: 1) Resultados de estudo de estabilidade de longa

duração em zona IVb ou 2) Resultados de estudo de estabilidade acelerado ou 3) Instrução aos participantes do ensaio clínico reforçando os cuidados de conservação do medicamento experimental. Pode ser seguido o modelo que está em anexo à 2ª edição do manual de submissão dos dados de qualidade referente aos produtos sob investigação.

Em relação à validação dos métodos analíticos, serão aceitos dados internacionais para todas as fases do ensaio clínico. Para os estudos de fase I, a adequabilidade dos métodos analíticos utilizados deve ser confirmada.

Para os estudos de fase II e III, os métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com a legislação em vigor, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico, ou deve ser apresentada justificativa técnica para a utilização de abordagem alternativa, baseada em referências científicas reconhecidas.

O manual de submissão dos dados de qualidade referente aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos foi atualizado com esta informação (2ª edição).

3.3.6. 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. Este produto biológico poderia ser utilizado como comparador?

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 por meio da via de desenvolvimento individual, na qual foi submetido um dossiê completo e que já tenha sido comercializado no país.

3.3.7. De acordo com a Orientação de Serviço 02/2013 da GGMed/ANVISA, para medicamentos cujo Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) seja fabricado fora do Brasil e internalizado para produção do medicamento, a empresa deverá apresentar documentação referente aos estudos de estabilidade do IFA de acordo com a RDC nº 45/2012, ou seja, no mínimo o estudo de estabilidade acelerado e o estudo de longa duração em andamento, de acordo com a ZONA CLIMÁTICA IVb. Para os casos em que a empresa ainda não tenha o estudo de estabilidade de longa duração em andamento, poderá ser apresentado o protocolo. Já o “Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação utilizados em Ensaio Clínicos – medicamentos Sintéticos e Semissintéticos” solicita que sejam apresentados dados que garantam que o produto permanece estável por tempo suficiente para a condução do ensaio clínico para Fase I e II e dados de estabilidade acelerada e de longa duração do IFA completos para Fase III. No momento da protocolização do DDCM com ensaios clínicos de Fase 3 de um produto sintético de IFA importado, é possível enviar os estudos de estabilidade de Longa Duração do IFA completas, na zona climática do país de origem e então, no momento do protocolo do registro do produto, complementar com as estabilidades de Longa Duração do IFA em andamento ou protocolo do estudo na zona IVb, de acordo com a OS nº 02/2013?

Sim. A empresa pode enviar o relatório completo do estudo de estabilidade de longa duração do IFA conduzido na zona climática do país de origem e então, no momento do protocolo do registro do produto, complementar com as informações contidas no relatório do

estudo em andamento de estabilidade de longa duração do IFA ou protocolo do estudo conduzido na zona climática IVb.

A Orientação de Serviço nº 02/2013 continua válida e, em termos gerais, tem-se que, para IFA fabricado no Brasil ou importado para a produção do medicamento em território nacional, é exigido estudo de estabilidade de longa duração na zona IVb. Adicionalmente, para IFA presente na composição de medicamento importado, não há a obrigatoriedade de apresentação desses estudos na referida zona, devendo ser apresentado estudo de estabilidade de longa duração na zona climática de produção do insumo ou de produção do medicamento, o que for o pior caso entre essas duas opções.

3.3.8. O “Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaio Clínicos - Medicamentos Sintéticos e Semissintéticos” informa que no caso de IFAs já registrados no Brasil, apenas a documentação referente a "Características físico-química e organolépticas" e "Informações Gerais" do Método Geral de Obtenção poderá ser apresentada. A Anvisa se refere apenas ao IFA que se encontra registrado no Brasil, independentemente da empresa que o tiver realizado ou se só é possível se enquadrar no caso acima se a empresa responsável pelo DDCM é a mesma que detém o registro do IFA junto à Anvisa?

Não é necessário que o registro do IFA seja do solicitante do DDCM. O registro do IFA pode ser em nome de outra empresa.

3.3.9. Caso se utilize um medicamento sintético que já é registrado e comercializado no Brasil e se pretenda estudar uma nova indicação, neste caso há necessidade de enviar a documentação referente ao controle de transmissibilidade de EET, uma vez que será utilizado no estudo o mesmo medicamento que já é comercializado?

Caso o medicamento seja comprado no Brasil, não há necessidade de envio da documentação referente à EET. Caso o produto seja importado, as notas de compra devem ser enviadas no momento da importação.

No processo do DDCM, para fins de esclarecimento, apresentar justificativa da ausência deste documento (item "e" do inciso VII do Art. 38 da RDC 09/2015).

3.3.10. Há necessidade de incluir no rótulo: “USO EXCLUSIVO EM ENSAIOS CLÍNICOS”, “TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS” para medicamento de uso hospitalar?

Esclarecemos que os manuais fornecidos pela área são uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos. No entanto, recomendamos que a frase “USO EXCLUSIVO EM ENSAIOS CLÍNICOS” seja colocada nos rótulos de qualquer medicamento, independente se ele é de uso hospitalar ou não. Esta frase é importante para que, caso acidentalmente alguém fora da equipe de ensaio clínico tenha acesso ao medicamento, este seja capaz de identificar que o produto é um medicamento experimental.

A frase “TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS” pode ser adotada para medicamentos que são dispensados aos pacientes para uso em domicílio.

3.3.11. Caso haja redução do prazo de validade com a manutenção dos cuidados de conservação, é possível apenas notificar a Anvisa, por questões de segurança aos participantes de pesquisa?

Sim. Neste caso a empresa deverá submeter uma atualização do FAEC.

3.3.12. A notificação de lotes piloto ainda se faz necessária pela RDC 09/2015?

Não.

3.3.13. De acordo com a RDC 09/15, os dados referentes ao lote do medicamento experimental utilizado no estudo clínico serão encaminhados através do DDCM. Mas caso a empresa necessite produzir um novo lote para o estudo clínico, será necessário informar a produção deste novo lote?

Não há a necessidade de informar sobre a produção de um novo lote, desde que não haja alteração em escala ou em qualquer processo que impacte a qualidade ou segurança do medicamento experimental.

Caso haja alterações, a empresa deverá enviar uma petição de Modificação Substancial (10820 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação) no caso de processos avaliados de acordo com a RDC 09/2015 ou uma petição de Notificação de Lote (10056 - ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de fabricação de lotes especiais destinados exclusivamente para pesquisa clínica) no caso de processos avaliados de acordo com a RDC 39/2008.

3.3.14. As condições de Boas Práticas de Fabricação (BPF) mencionadas na resposta da Pergunta 4 do Item 1 (v.1) se referem às condições de BPF aceitas internacionalmente ou se referem às da RDC 17/2010?

As condições de BPF se referem às boas práticas aceitas internacionalmente, como por exemplo, o que é preconizado pelo Guia do ICH Q7.

3.4. IMPORTAÇÃO

3.4.1. 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. Este formulário deve ser aditado à petição do ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 e não à petição do DDCM.

3.4.2. 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. No caso da 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, conterá o

compilado de todos os produtos. A importação será mediada somente pela autoridade sanitária no local de desembarço.

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

3.4.3. 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.

3.4.4. O artigo 73, parágrafo único, trata dos produtos de controle especial. Estes produtos referem-se aos itens da Portaria 344/98? Nestes casos teriam autorização prévia da Anvisa?

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.

3.4.5. Como realizar a importação de um medicamento experimental, cujo ensaio clínico não seja para fins de registro sanitário?

Se o estudo pretendido for Fase IV ou observacional, então ele poderá se enquadrar no Art. 3º da RDC 09/2015. Caso não seja aplicável, solicitamos que as questões de importação sejam verificadas com a área responsável da Anvisa, no caso a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF).

3.4.6. Qual o melhor momento para realizar a alteração do FORMULÁRIO DE APRESENTAÇÃO DE ENSAIO CLÍNICO (FAEC) no caso de uma alteração nos materiais a serem importados para um ensaio clínico que ainda aguarda análise pela Anvisa? Já devemos enviar esta atualização neste momento, ou devemos aguardar o parecer inicial deste processo?

As alterações dos materiais a serem importados podem já ser informadas à Anvisa por meio do código de assunto 10823 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico para que no momento da emissão do CE ou Documento para Importação dos Produtos Sob Investigação do DDCM, o documento já contemple a lista correta dos materiais.

3.4.7. Se não houver importação de material, o campo 66 (Medicamentos e Produtos a serem importados para a condução do ensaio clínico) do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (versão 3) fica em branco?

Sim. A empresa pode colocar “não aplicável” neste campo.

3.4.8. Qual informação qualitativa e quais especificações dos produtos sob investigação serão informadas no Comunicado Especial, conforme descrito no Art. 76?

São as informações descritas no item 66 do Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico (FAEC), versão 3.

3.5. PRAZOS

3.5.1. 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.

3.5.2. 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 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.

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

Foi criado o código de assunto 10849 - ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Alteração de prazo de validade para que esta petição específica seja analisada de maneira mais célere.

3.5.4. 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 vencerem os 90 dias, a Anvisa fará sua primeira manifestação em até 45 dias da data da publicação do deferimento da petição de priorização de análise. Caso a priorização seja deferida após 90 dias, o DDCM poderá ser iniciado por decurso de prazo, no 91º dia da protocolização.

3.5.5. 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.

3.5.6. Pelas apresentações do Workshop de Pesquisa Clínica realizado em Novembro/2015, notou-se que os DDCMs de produtos já registrados estão com o mesmo tempo de análise dos não registrados. Não seria esperado que houvesse maior agilidade na análise destes DDCMs?

Sim, a avaliação normalmente ocorre de maneira mais célere nestes casos. No entanto, pode haver outras exigências que independem de produto já estar registrado ou não, como por exemplo, análise estatística dos desenhos clínicos, nova indicação, nova formulação, etc.

3.5.7. Há um prazo interno para avaliação de cumprimento de exigências pela Agência?

Não existe um prazo legal. No entanto, a petição de cumprimento de exigências é sempre considerada prioritária pela área.

No caso de processo com pedido de priorização deferido, o prazo legal é de 45 dias.

3.5.8. Em que momento o DDCM sai da fila de análise?

O DDCM sai da fila quando o especialista inicia a análise. Neste momento o *status* muda para "em análise" e o processo sai da fila. Os que estão na fila são os que ainda aguardam análise.

3.5.9. Qual é a data de referência utilizada para contar o prazo descrito no Art. 36?

A data de referência para a contagem do prazo é a data de entrada do documento na Anvisa (GEDOC) e não na área técnica (COPEC).

3.6. RELATÓRIOS

3.6.1. 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 aos dados dos centros nacionais e o relatório final se refere aos 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. Por se tratar de um relatório relacionado ao desenvolvimento do medicamento, este relatório se refere ao DDCM.

3.6.2. 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.

3.6.3. 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.

3.6.4. 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 ou seja peticionada alguma modificação substancial ou que este seja suspenso ou cancelado.

3.6.5. 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 junto ao relatório anual de acompanhamento de cada ensaio clínico.

3.6.6. Quando um estudo aprovado à época e vigência da 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 clínico? 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.

3.6.7. Há algum modelo de relatório anual de ensaio clínico que seja de acordo com a RDC 09/2015? O modelo de relatório disponível no portal da Anvisa pode ser utilizado?

A COPEC ainda não considera que seja necessário um modelo de relatório anual, uma vez que a informação deverá ser baseada em relatório padronizado mundialmente (ICH E3) ou conter minimamente o solicitado na norma. Ao longo do tempo, caso seja necessário, poderemos divulgar um modelo. O modelo de relatório disponível no portal da Anvisa é referente à RDC 39/2008.

3.6.8. O Art. 68 da RDC 09/15 informa que o relatório anual deve possuir: “VI- descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso adotado no protocolo de ensaio clínico.” Que tipo de evento adverso deve ser encaminhado no relatório anual?

Quaisquer eventos adversos, inclusive os não-graves, ocorrido em centros brasileiros.

3.6.9. O que deve ser enviado para descrição de desvios e violações no relatório anual de acompanhamento do ensaio clínico?

A empresa deve enviar minimamente o número e a descrição dos não cumprimentos, classificando-os como desvio ou violação e separando-os por centro. Como sugestão, a empresa pode seguir o modelo de tabela fornecido no Modelo de Relatórios Anuais da RDC 39/2008 disponível no sítio eletrônico da Anvisa (Medicamentos>Pesquisa Clínica > Formulários).

3.7. EVENTOS ADVERSOS

3.7.1. 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.

3.7.2. 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 (Notivisa-

EC). 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. A 1ª edição do manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos está disponível no portal da Anvisa.

3.7.3. 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 (Notivisa-EC), 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.

3.7.4. 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.

3.7.5. Em relação ao Art. 57 da RDC, por quanto tempo a Anvisa recomenda que a mãe e o filho sejam acompanhados após o parto? Existe um tempo mínimo e um máximo?

Não existe um prazo pré-estabelecido de acompanhamento, pois este dependerá do tipo do medicamento e de suas características, como por exemplo, o tempo de meia vida plasmática. A empresa deve estabelecer este prazo e enviar um racional que justifique o prazo escolhido.

3.7.6. A quais eventos adversos o Art. 59 se refere?

O Art. 39 da RDC 09/2015 informa que mesmo que eventos adversos graves inesperados tenham sido notificados à Anvisa, o patrocinador deve submeter a Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico. Isto é, o fato de ter notificado o evento adverso grave não exime a responsabilidade de encaminhar os documentos acima citados.

O tipo de evento adverso grave inesperado que deve ser notificado à Anvisa é o descrito no Art. 63 (O patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação), ou seja, somente os eventos adversos ocorridos no Brasil.

3.7.7. Em relação ao Parágrafo único do Art. 66, “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”. Esta notificação se refere à notificação inicial do caso do patrocinador à Anvisa ou à notificação das informações do investigador ao patrocinador?

A notificação se refere à notificação inicial do patrocinador à Anvisa.

3.8. INVESTIGADOR-PATROCINADOR

3.8.1. Quem é o responsável pela submissão do DDCM, o patrocinador primário ou o patrocinador secundário?

Considerando que o sistema da Anvisa apenas aceita a submissão de pessoa jurídica, o patrocinador primário é o responsável por essa submissão.

3.8.2. Se os ensaios clínicos a serem protocolados são de iniciativa de um investigador-patrocinador e a empresa que fará a doação do medicamento não será considerada a patrocinadora, a empresa poderia submeter este DDCM para o investigador-patrocinador?

A empresa deverá submeter o DDCM somente para o caso descrito no Art. 28 da RDC 09/2015:

Art. 28. No caso de doação de medicamentos já registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador será o patrocinador se houver acordo de transferência ou propriedade dos dados obtidos na pesquisa para o doador.

No caso de pesquisa de interesse do investigador-patrocinador, sem interesse da empresa, mas com doação de medicamentos não registrados, o patrocinador primário (instituição) é o responsável pela submissão do DDCM. Porém, ressalta-se que, de acordo com o Art. 29 da RDC 09/2015, o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador.

3.8.3. É possível que um patrocinador submeta um DDCM cujo ensaio clínico a ser apresentado é de um investigador-patrocinador, o qual será responsável pela condução do estudo no Brasil?

O patrocinador pode submeter o DDCM de um medicamento experimental. No entanto, se o ensaio clínico será de investigador-patrocinador, é o patrocinador primário que deve peticionar este

protocolo específico. No caso de investigador-patrocinador, o patrocinador primário é a instituição.

3.8.4. Considerando que um investigador-patrocinador quer estudar uma nova indicação de um medicamento já registrado, a empresa detentora do registro que doa o medicamento para este novo estudo, mas sem interesse em registrar essa nova indicação, tem alguma responsabilidade com relação à submissão do DDCM?

Se o ensaio clínico não for para fins de registro, ele não está no escopo da RDC 09/2015. Conforme o Art. 2º, esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

3.8.5. 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.

3.9. TRANSFERÊNCIA DE RESPONSABILIDADE

3.9.1. Quando há uma importação em nome de uma ORPC no CE, CEE, Documento para Importação da empresa sucessora, como será emitido o novo documento?

Caso seja enviada na petição de transferência de responsabilidade o contrato entre a empresa sucessora e a ORPC para fins de importação, essa informação será corrigida no CE, Documento para Importação, CEE a ser emitido no nome da sucessora. O novo documento conterá a informação de que a empresa sucessora delega à ORPC as atividades de importação. Caso esse contrato de delegação não seja enviado juntamente à petição de transferência de responsabilidade, a informação sobre a delegação de importação à ORPC será retirada do CE, CEE ou

Documento para Importação, competindo a importação somente à empresa sucessora.

3.10. DIVERSOS

3.10.1. 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.

3.10.2. 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.

3.10.3. 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 em 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.

3.10.4. Como faço para informar à Anvisa sobre a presença de centro co-participante?

Os centros co-participantes devem ser informados na listagem de centros de cada FAEC, considerando “zero” participantes e fornecendo uma breve descrição das atividades a serem desenvolvidas nesses centros no rodapé da tabela. Ressalta-se que mesmo tendo mais de um centro, o investigador principal continua responsável por todas as atividades realizadas, independente se ocorrem no centro principal ou em um centro co-participante.

3.10.5. Haverá uma revisão conjunta entre setor regulado e Anvisa dos manuais liberados pela COPEC referente à RDC 09/2015?

Os manuais estão em constante revisão pela Anvisa. Solicitamos que qualquer contribuição aos manuais seja feita por meio da central de atendimento, reuniões e encontros específicos.

3.10.6. Como é feita a triagem inicial dos DDCMs pela Anvisa?

Os especialistas da COPEC fazem uma análise documental do DDCM e uma avaliação benefício/risco baseada em critérios como status do medicamento (registrado ou não), plano de desenvolvimento avaliado por outras agências, presença de alertas de segurança do medicamento, status específicos em outras agências (*fast-track*, *breakthrough therapy*, etc), tipo de comparador utilizado, caráter inovador do medicamento (seja pela forma farmacêutica, como pelo mecanismo de ação ou outras características). Após esta avaliação inicial, o especialista poderá liberar o dossiê por expiração de prazo, solicitar reunião ou realizar uma avaliação mais detalhada/completa do dossiê.

3.10.7. Estudos abertos de fase 3 precisam ter um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança?

Conforme Art.60, a regra é que um ensaio clínico fase III seja acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança. No entanto, caso não haja comitês, sua ausência deve ser justificada.

3.10.8. Há um limite pela Anvisa para reiteraões de exigências?

Não.

3.10.9. A Anvisa considera fazer em algum momento a análise regulatória completamente independente da revisão ética?

Conforme Art. 22 e Art. 23 da RDC 205/2017 (que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras), a partir de 27/02/2018, o parecer do CEP não necessita mais ser apresentado à Anvisa para anuência de protocolos clínicos e emendas subsequentes.

3.10.10. Qual o conceito de produto sob investigação, uma vez que a definição contida na RDC 09/2015 difere em alguns pontos em relação à contida no Documento das Américas/Boas Práticas Clínicas?

A definição adotada pela RDC 09/2015 foi pensada principalmente em relação às importações necessárias para a realização de cada ensaio clínico e por tal fato, a definição de "produto sob investigação" engloba todos os produtos a serem utilizados em um ensaio clínico, incluindo medicamentos comparadores, equipamentos e kits de laboratório. Para o cumprimento dos requisitos da RDC 09/2015, deve-se utilizar o conceito de "produto sob investigação" descrito na norma.

3.10.11. Com relação a Comunicado Especial (CE), Comunicado Especial Específico (CEE) ou Documento para Importação de Produto (s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) emitidos para estudos clínicos que seguem a RDC nº 9/2015, a lista de Investigadores e Instituições participantes do estudo não constará mais no CE/CEE/Documento de Importação emitido pela ANVISA?

Os investigadores e as instituições não são mais listados no CE, CEE ou Documento para Importação de Produtos sob Investigação do DDCM. No entanto, sempre que houver alteração de investigador ou instituição, esta informação deve ser notificada à Anvisa sob código de assunto 10823 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico, pois estes dados refletem a publicidade dos ensaios clínicos no sítio eletrônico da Anvisa e serão utilizados para orientar inspeções em Boas Práticas Clínicas.

3.10.12. A Nota Técnica sobre Aditamento disponível no portal da Anvisa ainda é aplicável? ("Os aditamentos a Processos de Anuência em Pesquisa Clínica que não demandam emissão ou correção de Comunicado Especial ou Licenciamento de Importação somente deverão ser peticionados juntamente com os relatórios anuais ou finais.").

A Nota Técnica continua válida para os ensaios clínicos aprovados à época de vigência da RDC 39/2008. Para os aprovados ou os que passaram a seguir a RDC 09/2015, esta nota não é aplicável.

4. RECOMENDAÇÕES

Essa seção lista algumas recomendações em relação aos documentos enviados no DDCM. As recomendações não precisam ser obrigatoriamente seguidas, porém são sugestões que a área técnica propõe para maior celeridade na conclusão da análise do processo, com base nas análises realizadas desde a implementação da norma.

4.1. Organização do dossiê

- ✓ 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.
- ✓ Enviar no CD-ROM a documentação eletrônica dividida em pastas, contendo documentos em Word ou PDF editável com as funções “copiar e colar” ativas. Veja um exemplo no Anexo 1 de como salvar os documentos no CD.

4.2. Dossiê do Medicamento Experimental

- ✓ Enviar um resumo/comentário dos itens da RDC e manuais. Notamos que os dossiês que continham arquivo apresentando descrição completa dos itens solicitados pela RDC 9/2015 e seguindo a orientação dos “Manuais de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaios Clínicos” (ou referenciando alguma outra seção do dossiê que continha a informação mais completa) foram os que analisamos com mais celeridade em relação a outros dossiês que apenas referenciavam a documentação.

- ✓ Seguir a ordem descrita na RDC e nos manuais específicos da Anvisa. Caso algum item não seja aplicável, recomendamos colocar como “não aplicável” ao invés de não descrever o item.

4.3. Cumprimento de exigências

- ✓ Enviar as respostas em português
- ✓ Enviar a documentação referente ao cumprimento de exigências também em formato eletrônico, contendo documentos em Word ou PDF editável com as funções “copiar e colar” ativas.

5. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015](#). Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União, 01 de março de 2015.

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 39, de 05 de junho de 2008](#). Aprova o REGULAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA e dá outras providências. Diário Oficial da União, 06 de junho de 2008.

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 205, de 28 de dezembro de 2017](#). Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Diário Oficial da União, 29 de dezembro de 2017.

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 11 de 06 de março de 2013](#). Dispõe sobre a importação de substâncias sujeitas a controle especial e dos medicamentos que as contenham. Diário Oficial da União, 08 de março de 2013.

[Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005](#). Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, Diário Oficial da União, 01 agosto de 2005.

[Manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento \(DDCM\) e dossiê específico de ensaio clínico](#). 3ª Edição, 2017. COPEC/GGMED

[Manual para submissão de modificações, emendas, suspensões e cancelamentos](#). 2ª Edição, 2017. COPEC/GGMED

[Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos Sob Investigação utilizados em Ensaio Clínicos - Produtos Biológicos](#). 2ª Edição, 2017. COPEC/GGMED

[Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos Sob Investigação utilizados em Ensaio Clínicos – Medicamentos Sintéticos e Semissintéticos](#). 2ª Edição, 2017. COPEC/GGMED

[Manual para submissão de relatórios de acompanhamento e formulários de início e término de ensaio clínico](#). 1ª Edição, 2016. COPEC/GGMED

[Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos](#). 1ª Edição, 2016. COPEC/GGMED

[Nota técnica 09/2015, de 03 de setembro de 2015](#). Esclarecimentos sobre estudos de biodisponibilidade relativa para demonstração de interação farmacocinética para fins de registro de Associações em Dose Fixa ou anuência em Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento – DDCM. CETER/COPEC/GGMED/SUMED/ANVISA.

Disponível no portal da Anvisa:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/506392/0/NOTA+009+2015.pdf/7ef000d6-a39a-4b06-bbab-4c5ed21f4db4>

[Nota técnica 118/2016, de 15 de abril de 2016](#). Esclarecimentos sobre estudos farmacocinéticos comparativos de Produtos Biológicos. CETER/COPEC/GGMED/ANVISA. Disponível no portal da Anvisa:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/506392/0/Nota%2BT%C3%A9cnica%2B118.2016.pdf/47fda684-fc28-45eb-b872-a2f18d40c8cb>

[Orientação de Serviço nº 02/2013, de 01 de fevereiro de 2013](#). Estudos de estabilidade de IFA – Condições climáticas dos estudos de estabilidade do IFA a ser apresentado para fins de registro, pós-registro e renovação do medicamento e para o registro do IFA. GGMED/ANVISA. Disponível no portal da Anvisa:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352852/Orienta%C3%A7%C3%A3o+de+Servi%C3%A7o+n%C2%BA+02+de+2013+-+GGMED%2C+de+01+de+fevereiro+de+2013/92b4e625-d090-400e-bbc2-f90ec3a93b57>

[Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas](#). IV Conferência PanAmericana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica [on line]. República Dominicana, 2005. OPAS. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf

[ICH E2F: Development Safety Update Report](#). 17 de Agosto de 2010, ICH (International Consil on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

[ICH E3: Clinical Study Reports](#). 30 de novembro de 1995, ICH (International Consil on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

[ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients](#). 10 de Novembro de 2000, ICH (International Consil on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

6. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração	Justificativa
1ª	2015	Emissão inicial	Não aplicável
2ª	31/01/2018	Novo layout, com alteração do número das seções: Submissão (2 para 3.1), Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamento (3 para 3.2), Aspectos da Qualidade (4 para 3.3), Importação (5 para 3.4), Prazos (6 para 3.5), Relatórios (7 para 3.6), Eventos Adversos (8 para 3.7) e Diversos (9 para 3.10)	Alteração para refletir o novo layout de Perguntas e Respostas da GG MED
2ª	31/01/2018	Inclusão das seções: Escopo (2), Investigador-Patrocinator (3.8), Transferência de Responsabilidade (3.9), Recomendações (4), Normas relacionadas e Referências (5), Histórico de Edições (6) e Anexos (7).	As seções 2, 5 e 6 foram incluídas para seguir o novo layout. As outras seções foram incluídas para facilitar a busca por assunto específico.
2ª	31/01/2018	1. Introdução: Acréscimo do último parágrafo “ <i>Um histórico das alterações foi acrescentado ao documento para um melhor controle das modificações realizadas desde a última versão.</i> ”	Inclusão para explicar o motivo de ter um histórico de alterações.
2ª	31/01/2018	3.1. Submissão: As perguntas 1 a 14 da versão 1 foram renumeradas para 3.1.1 a 3.1.14. As perguntas 16 a 19 foram renumeradas para 3.1.15 a 3.1.18.	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.1. Submissão Pergunta 3.1.1: itens em negrito foram acrescentados: “ <i>Os documentos a serem peticionados na Anvisa podem ser encaminhados em língua estrangeira (por ex: inglês, espanhol, alemão, francês...)?”</i> ”	Atualização da pergunta devido a questionamentos feitos em relação a várias línguas estrangeiras e não somente ao inglês.
2ª	31/01/2018	3.1. Submissão Pergunta 3.1.2: a resposta foi atualizada	Como a RDC foi publicada em 2015, houve tempo hábil para adaptação à norma.
2ª	31/01/2018	3.1. Submissão Pergunta 3.1.14: a resposta foi atualizada.	O erro foi corrigido.
2ª	31/01/2018	3.1. Submissão Pergunta 15 da v1: “É possível realizar o pagamento da taxa como pessoa física (pesquisador responsável)?” foi transferida como Pergunta 3.8.5 da Seção 3.8 da edição 2.	Transferência da pergunta para uma seção mais específica, criada na Edição 2.
2ª	31/01/2018	3.1. Submissão Acréscimo das perguntas 3.1.19 a	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.

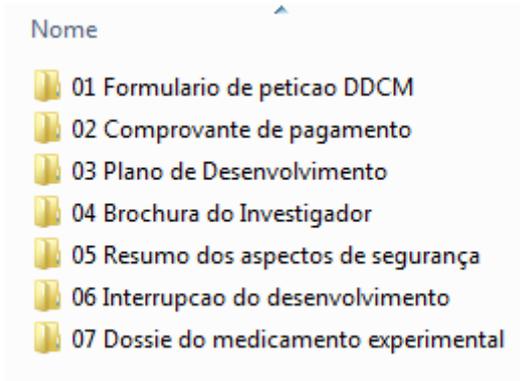
Edição	Data	Alteração	Justificativa
		3.1.52.	
2ª	31/01/2018	3.1. Submissão Item “RECOMENDAÇÕES” foi removido para a seção 4 da edição 2.	Transferência do item para uma seção mais específica, criada na edição 2.
2ª	31/01/2018	3.2 Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos: Renumeração das perguntas 20 a 32 da v1 para 3.2.1 a 3.2.13 da edição 2.	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.2 Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos: Pergunta 3.2.5: a resposta foi atualizada.	Devido à publicação da RDC 205/2017, a resposta foi atualizada.
2ª	31/01/2018	3.2 Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos: Pergunta 3.2.11: o seguinte trecho foi retirado da resposta: <i>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.</i>	Esse trecho causou diversos questionamentos e por isso, foi elaborada uma nova pergunta para esclarecer quando uma atualização do plano de desenvolvimento clínico deve ser peticionado na Anvisa (Pergunta 3.2.26)
2ª	31/01/2018	3.2 Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos: acréscimo das perguntas 3.2.14 a 3.2.28.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
2ª	31/01/2018	3.3 Aspectos da Qualidade: Renumeração das perguntas 1 a 6 para 3.3.1 a 3.3.6.	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.3 Aspectos da Qualidade: Pergunta 3.3.5: a resposta foi atualizada.	A resposta foi atualizada para refletir as alterações da 2ª Edição do Manual de submissão dos dados de qualidade referente aos produtos sob investigação.
2ª	31/01/2018	3.3. Aspectos da Qualidade: Acréscimo das perguntas 3.3.7 a 3.3.14.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
2ª	31/01/2018	3.4. Importação: Renumeração das perguntas 1 a 4 da versão 1 para 3.4.1 a 3.4.4.	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.4. Importação: Pergunta 1: acréscimo da frase “Este formulário deve ser aditado à petição do ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 e não ao DDCM.” na resposta.	Inclusão da frase para esclarecer onde o formulário deve ser aditado.
2ª	31/01/2018	3.4. Importação: Acréscimo das perguntas 3.4.5 a	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.

Edição	Data	Alteração	Justificativa
		3.4.8.	
2ª	31/01/2018	3.5. Prazos: Renumeração das perguntas 1 a 5 para 3.5.1 a 3.5.5.	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.5. Prazos: Pergunta 3.5.3: a resposta foi atualizada	Devido à criação de um código de assunto específico, a resposta foi atualizada.
2ª	31/01/2018	3.5. Prazos: Acréscimo das perguntas 3.5.6 a 3.5.9.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
2ª	31/01/2018	3.6. Relatórios: Renumeração das perguntas 1 a 6 para 3.6.1 a 3.6.6.	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.6. Relatórios: Acréscimo das perguntas 3.6.7 a 3.6.9.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
2ª	31/01/2018	3.7. Eventos Adversos: Renumeração das perguntas 1 a 4 para 3.7.1 a 3.7.4.	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.7. Eventos Adversos: Pergunta 3.7.2: foi acrescentada a seguinte frase na resposta: <i>A 1ª edição do manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos está disponível no portal da Anvisa. <u>Este manual está em fase de revisão final e será disponibilizado em breve.</u></i>	A resposta foi atualizada, após publicação do manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos.
2ª	31/01/2018	3.7. Eventos Adversos: Acréscimo das perguntas 3.7.5 a 3.7.7.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
2ª	31/01/2018	3.10. Diversos: Renumeração das perguntas 1 a 3 para 3.10.1 a 3.10.3	A renumeração foi feita devido à alteração do layout do documento.
2ª	31/01/2018	3.10. Diversos: Acréscimo das perguntas 3.10.4 a 3.10.12.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
2ª	31/01/2018	Alterações menores em todo o texto, sem mudança substancial do seu conteúdo.	Revisão para correções ortográficas, gramaticais ou de formatação, ou para trazer maior clareza ao texto, sem alteração substancial do seu conteúdo.

7. ANEXOS

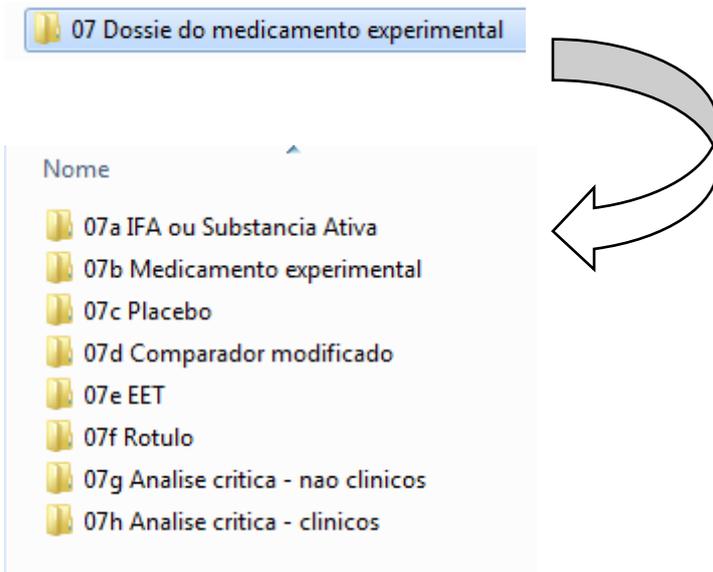
7.1. ANEXO 1 – Organização do arquivo eletrônico do DDCM

Pastas Gerais:



Observação: Outras pastas podem ser criadas caso não se enquadrem em nenhum dos 7 tópicos anteriores

Sub-pastas – Exemplo:



Documentos em cada pasta – Exemplo:

