PESQUISA CLÍNICA – MEDICAMENTOS 5ª Edição (2026)

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PERGUNTAS & RESPOSTAS

RDC nº 945/2024 e IN nº 338/2024

DIRETRIZES E PROCEDIMENTOS PARA A REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS PARA FINS DE REGISTRO



COORDENAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS (COPEC)

SEGUNDA DIRETORIA (DIRE2)

SUS
ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GOVERNO FEDERAL BRASIL UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

DOCUMENTO DE PERGUNTAS E RESPOSTAS

RDC nº 945/2024 e IN nº 338/2024

DIRETRIZES E PROCEDIMENTOS PARA A REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS PARA FINS DE REGISTRO

Este documento de Perguntas e Respostas (P&R) tem por objetivo responder as dúvidas mais frequentes recebidas pela Anvisa através dos canais formais de atendimento ao público como *Fale Conosco*, *Ouvidoria* e *FalaBr*, relacionadas aos diversos assuntos de pesquisa clínica tratados na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 945/2024 e IN nº 338/2024. Incluem-se ainda os esclarecimentos sobre os assuntos que motivaram a emissão de exigências técnicas de forma recorrente, nos últimos anos e instruções específicas sobre o desenvolvimento de Associações em Dose Fixa (ADF).

Este Documento não cria obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como auxílio para o cumprimento dos regulamentos específicos vigentes.

Copyright©2025 Anvisa
Copyright©2025 Colaborador
É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 5ª edição

Organização - Anvisa
Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos

Elaboração
Equipe COPEC

Revisão Técnica
Equipe COPEC

Equipe COPEC – Anvisa
Adriane Alves de Oliveira
Allan Weberling Matos
André Luís Carvalho Santos Souza
André Luis de Almeida dos Reis
Bruno de Paula Coutinho
Carlos Augusto Martins Netto
Carolina Pingret Cintra
Claudiosvam Martins Alves de Sousa
Daniel da Silva Pereira Curado
Edmilson Batista dos Santos
Fernando Casseb Flosi
Juliana Carvalho Rocha Dornelles
Kellen do Rocio Malaman
Leonardo Fabio Costa Filho
Maira Reis Côgo
Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota
Matheus Gabriel de Oliveira
Miriam Motizuki Onishi
Rejane Gomes da Silva
Simone Vitoriana de Lima Nogueira
Sônia Costa e Silva
Viviane Kawahira Chinen

Sumário

1. SIGLÁRIO 6
2. INTRODUÇÃO 7
3. BASE LEGAL 8
4. OBJETIVO 8
5. PERGUNTAS E RESPOSTAS 9
5.1 Abrangência da RDC nº 945/2024 9
5.2 Instância Ética em Pesquisa Clínica (INAEP) 9
5.3 Submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) 9
5.4 Plano de Desenvolvimento do Medicamento (PMDE) 12
5.5 Brochura do Investigador (BI) 13
5.6 Dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) 13
5.7 Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC) 13
5.8 Plano de Análise Estatística (PAE) ou SAP 14
5.9 Plano de Investigação Pediátrica (PIP) 15
5.10 Modelo de Rótulo do Medicamento Experimental 16
5.11 Declaração sobre conformidade com as BPF 18
5.12 Medicamento Experimental registrado 18
5.13 Estudos de Interação Farmacocinética e de Biodisponibilidade Relativa (BDR) ou Bioequivalência (BE) e outros estudos para produtos Biossimilares 19
5.14 Modificações substanciais ao Produto sob Investigação 20
5.15 Emendas Substanciais ao Protocolo Clínico 21
5.16 Prazos para manifestação da Anvisa sobre ensaios clínicos 21
5.17 Exigências Técnicas 22
5.18 Inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC) 23
5.19 Importação de Produto sob Investigação 23
5.20 Início, término, suspensão ou cancelamento de ensaio clínico ou DDCM 25
6.0 Desenvolvimento Clínico de Associações em Dose Fixa (ADF) 26
6.1 Principais pontos de atenção relacionados à ADF 26
6.2 ADF para o Tratamento de Hipertensão Arterial 29
6.3 ADF para o Tratamento de Gripe e Resfriado Comum 33
6.4 ADF para o Tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 36
7.0 Monitoramento de Segurança 43
8.0 Dúvidas Gerais 45
9.0 RECOMENDAÇÕES 46

9.1. Organização do dossiê 46
9.2. Dossiê do Medicamento Experimental 46
9.3. Cumprimento de exigências 46
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 46
10. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES 48

1. SIGLÁRIO

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ADF – Associação em Dose Fixa
AREE – Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente
BI – Brochura do Investigador
BPC – Boas Práticas Clínicas
BPF – Boas Práticas de Fabricação
CETER – Coordenação de Equivalência Terapêutica
CNES – Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
COPEC – Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos
Datavisa - Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária
DDCM – Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
DEEC – Dossiê Específico de Ensaio Clínico
DI – Documento para Importação
DICD - Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico
DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2
DOU – Diário Oficial da União
DPI – Dossiê do Produto sob Investigação
DSUR – *Development Safety Update Report* (Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental)
EMA – *European Medicines Agency*
FAEC – Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico
GPBIO – Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
GESEF – Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
HbA1c – Hemoglobina glicada
ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
IMC – Índice de Massa Corporal
IMPD – *Investigational Medicinal Product Dossier*
IN – Instrução Normativa
MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAE – Plano de Análise Estatística (*Statistical Analysis Plan* -SAP)
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PD – Farmacodinâmica
PDME – Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental
PIP - Plano de Investigação Pediátrica (PIP)
PK – Farmacocinética
P&R – Perguntas e Respostas
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

2. INTRODUÇÃO

Este documento de Perguntas e Respostas (P&R) tem por objetivo responder às dúvidas mais frequentes recebidas pela Anvisa através dos canais formais de atendimento ao público como Fale Conosco, Ouvidoria e FalaBr, relacionadas aos assuntos de pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológicos, conforme Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024, Instrução Normativa nº 338, de 29 de novembro de 2024 e a Instrução Normativa nº 345, de 20 de fevereiro de 2025, que alterou a IN nº 338/2024 e atos complementares.

Os itens de exigências mais recorrentes referentes às petições primárias de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC) e de petições secundárias também foram incluídas neste documento, na forma de perguntas e respostas. Os dados foram extraídos das exigências exaradas no período de janeiro de 2024 e agosto de 2025.

Para cada assunto relevante foi criada uma seção correspondente, com base na ordem dos artigos da RDC nº 945/2024, em que foram agrupadas as dúvidas e respectivos esclarecimentos. Algumas dúvidas se enquadram em mais de uma seção, mas se evitou, na medida do possível, repeti-las em outras seções.

Este documento também aborda os aspectos regulatórios e científicos relacionados ao desenvolvimento clínico de Associações em Dose Fixa (ADF) de medicamentos sintéticos e semissintéticos com base em dúvidas frequentes observadas durante a avaliação regulatória de ensaios clínicos e de pedidos de registro de medicamentos contendo associações de princípios ativos. As orientações apresentadas refletem a legislação sanitária vigente, referências técnico-científicas nacionais e internacionais e aspectos observados na avaliação regulatória de ADF.

As perguntas e respostas estão organizadas em uma seção geral, que aborda princípios aplicáveis ao desenvolvimento clínico de ADF de forma ampla, e em seções específicas por área terapêutica, que apresentam considerações adicionais para contextos clínicos particulares.

As respostas apresentadas neste documento possuem caráter orientativo e não substituem a análise regulatória individual de cada estudo. A avaliação de cada caso é realizada com base no conjunto da documentação submetida, nas características específicas do estudo e no atendimento à legislação e aos normativos aplicáveis.

Este Documento de Perguntas e Respostas (P&R) é uma ação regulatória de caráter não vinculante com o propósito educativo e de orientação para a instrução dos processos de pesquisa clínica não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos, devendo ser interpretado em conjunto com a legislação vigente e os demais instrumentos regulatórios pertinentes.

3. BASE LEGAL

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a posterior concessão de registro de medicamentos.

Instrução Normativa nº 338, de 29 de novembro de 2024, que estabelece, nos termos da RDC nº 945/2024, a lista de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREEs) e detalha os critérios para a adoção do procedimento otimizado de análise por *Reliance* e por avaliação de risco e complexidade de petições de DDCM, DEEC, modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico.

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022, que dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.

4. OBJETIVO

Este documento de Perguntas e Respostas (P&R) tem por objetivo responder as dúvidas mais frequentes recebidas pela Anvisa através dos canais formais de atendimento ao público como Fale Conosco, Ouvidoria e FalaBr, relacionadas aos diversos assuntos de pesquisa clínica tratados na RDC nº 945/2024 e IN nº 338/2024. Incluem-se ainda os esclarecimentos sobre os itens de exigências técnicas mais recorrentes sobre a avaliação de petições primárias de DDCM, DEEC e petições secundárias e orientações sobre aspectos relevantes do desenvolvimento clínico de associações em dose fixa de medicamentos sintéticos e semissintéticos, de modo a subsidiar o planejamento de programas de desenvolvimento clínico e a avaliação regulatória desses medicamentos.

5. PERGUNTAS E RESPOSTAS

5.1 Abrangência da RDC nº 945/2024

5.1.1 - O ensaio clínico que não tenha a finalidade de subsidiar o registro do medicamento no Brasil, mas que tenha a finalidade de registro em outro país, deve ser submetido para avaliação e anuência da Anvisa?

A norma é aplicável a qualquer ensaio clínico que tenha a finalidade de registro no Brasil ou em outro país, mas fica a critério da empresa submeter para avaliação e anuência da Anvisa os ensaios clínicos que tenham a finalidade de subsidiar o registro somente em outro(s) país(es) e não no Brasil.

5.2 Instância Ética em Pesquisa Clínica (INAEP)

5.2.1 - É obrigatória a aprovação ética do ensaio clínico antes de submetê-lo para a avaliação e aprovação regulatória?

Não. A submissão do processo à Avisa e à instância ética pode ser paralela e as decisões das duas instâncias são independentes, no entanto, o ensaio para fins de registro de medicamento só poderá ser iniciado após a aprovação de ambas. Adicionalmente, a partir de 27/02/2018, o parecer da avaliação ética não necessita mais ser apresentado à Anvisa para anuência de protocolos clínicos e emendas subsequentes (RDC nº 205/2017).

5.3 Submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)

5.3.1 - Caso o patrocinador decida estudar novas indicações ou desenvolver novas concentrações ou formas farmacêuticas para medicamentos registrados, diferentes daquelas previstas no PDME, um novo DDCM deverá ser encaminhado à Anvisa?

Não. Qualquer alteração relacionada ao mesmo IFA/substância ativa para o qual há um DDCM aprovado, continua sendo tratada dentro deste DDCM. Nesse caso a empresa deve submeter a petição de DEEC com o novo protocolo clínico, a depender da alteração pretendida, e protocolizar a petição de modificação ao produto sob investigação referente à nova forma ou nova concentração, ambas vinculadas ao DDCM aprovado.

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

Geralmente o estudo de Fase II depende dos resultados do estudo de Fase I, se for esse o caso, é necessário aguardar sua finalização para realizar a submissão do Fase II. Há a

possibilidade de submissão do ensaio clínico Fase I e II concomitantemente, mas é preciso avaliar caso a caso.

5.3.3 - 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 o DDCM para o medicamento experimental ou o DICD para o dispositivo médico, considerando neste caso em que área o registro ocorreria, 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 experimental 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.

Referente à necessidade ou não de submissão do DICD, com base na classificação de risco, o interessado deve consultar a área responsável (GGTPS), para receber as orientações, de acordo com os regulamentos específicos.

5.3.4 - Como deve ser feita a submissão no caso de associação de fármacos e/ou medicamentos?

- Associação em Dose Fixa (ADF): o patrocinador deve enviar um único DDCM contendo toda a documentação referente ao medicamento experimental (ADF) e referente aos fármacos individualmente.

- Medicamento experimental + outro(s) medicamentos(s) não registrado(s) no Brasil, para uso concomitante/simultâneo ou sequencial: o patrocinador deve enviar um DDCM para cada um dos medicamentos com toda a documentação relacionada. O patrocinador deve escolher o DDCM ao qual o DEEC será vinculado e anexar um ofício em cada DDCM informando a relação entre eles.

- Medicamento experimental + outro(s) medicamentos(s) registrados no Brasil, para uso concomitante/simultâneo ou sequencial (sem alterações substanciais do(s) medicamento(s) registrado(s): o patrocinador deve enviar um único DDCM referente ao medicamento experimental com toda a documentação relacionada e informações mínimas (bula) referente aos medicamentos registrados.

O protocolo clínico ou DEEC só poderá ser avaliado e aprovado se os DDCMs correspondentes aos medicamentos envolvidos estiverem sido submetidos.

5.3.5 - Quem é o responsável pela protocolização de DDCM, o patrocinador primário ou o patrocinador secundário, nas situações previstas na norma?

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

5.3.6 - Se o ensaio clínico for de iniciativa de um investigador-patrocinador e a empresa que for doar o medicamento não for considerada a patrocinadora, a empresa poderia protocolizar o DDCM (item anterior), para o investigador-patrocinador?

A empresa deverá protocolizar o DDCM somente para o caso de doação de medicamentos já registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, em que o doador for 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 protocolização do DDCM. Porém, ressalta-se que o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador.

5.3.7 - É possível que um patrocinador protocolize um DDCM cujo ensaio clínico a ser realizado seja de um investigador-patrocinador que conduzirá o ensaio clínico no Brasil?

O patrocinador pode protocolizar o DDCM de um medicamento experimental, no entanto, se o ensaio clínico for de investigador-patrocinador, é o patrocinador primário que deve protocolizar o protocolo específico (DEEC). No caso de investigador-patrocinador, o patrocinador primário é a instituição.

5.3.8 - 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 protocolização do DDCM?

Se o ensaio clínico não for para fins de registro, ele não se enquadra no escopo da RDC 945/2024 e, portanto, não deve ser protocolizado.

5.3.9 - Os documentos requeridos para a instrução de petições primárias de DDCM e DEEC e petições secundárias de emenda substancial ao protocolo e modificação substancial ao produto sob investigação a serem protocolizadas na Anvisa podem estar em língua estrangeira?

O Plano de Desenvolvimento (PDME), o Protocolo Clínico e a Brochura do Investigador (BI), devem ser apresentados obrigatoriamente em língua portuguesa. Os demais

documentos podem ser apresentados em outro idioma (inglês ou espanhol), mas sempre que possível, preferencialmente em língua portuguesa.

5.3.10 - Quais códigos de assuntos relacionados à pesquisa clínica podem ser protocolizados pelo sistema SOLICITA?

Todos os códigos de assunto referentes à pesquisa clínica devem ser protocolizados pelo sistema SOLICITA.

No caso de instabilidade ou erros persistentes no sistema de peticionamento o patrocinador pode enviar um Fale Conosco (SAT) para a COPEC, acompanhado dos prints das telas de erro.

5.3.11 - Assim que um DDCM for protocolizado, existe algum prazo limite para a empresa protocolizar o DEEC?

Sim. Todo DDCM deve ter pelo menos um DEEC vinculado para que a análise seja iniciada. O DEEC deve ser protocolizado em até 15 (quinze) dias úteis a partir da data de protocolização do DDCM, contados a partir da data de emissão do expediente do DDCM. A não protocolização do DEEC dentro desse prazo ensejará o indeferimento do DDCM, sem análise técnica, exceto nos casos de ensaios clínicos que envolvem mais de um medicamento experimental, cujo DEEC já tenha sido vinculado a um dos DDCMs desses medicamentos.

5.3.12 - É possível que uma empresa (exemplo ORPC) diferente da empresa que protocolizou o DDCM protocolize um novo DEEC, não previsto no último PDME protocolizado, vinculado ao DDCM aprovado? Neste caso como a atualização do PDME deve ser realizada?

Sim. O patrocinador deve encaminhar o PDME atualizado para a ORPC e este deve protocolizá-lo pelo código de assunto 12373 - ENSAIOS CLÍNICOS - Notificação de Atualização de Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental ou o patrocinador protocoliza o PDME atualizado direto no DDCM, e a ORPC faz uma nota de que o plano atualizado foi protocolizado pelo patrocinador. Neste caso, a análise da petição de DEEC só será concluída quando todos os documentos estiverem disponíveis.

5.4 Plano de Desenvolvimento do Medicamento (PMDE)

5.4.1 - Em que momento deve-se protocolizar uma atualização do PMDE?

Nos casos de vinculação de novos DEECs ao DDCM e exclusão de protocolos constantes no PDME para o quais não houve a protocolização dos respectivos DEECs, a empresa deve protocolizar a versão atualizada do PDME, pelo código de assunto 12373 – ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de Atualização de Plano de Desenvolvimento.

5.5 Brochura do Investigador (BI)

5.5.1 - Para ensaios clínicos fase I envolvendo o uso de medicamento experimental pela primeira vez em humanos (*First-in-human*, FIH), a norma solicita que sejam anexados os relatórios de estudos de toxicidade e de farmacocinética e farmacodinâmica detalhados, de forma complementar à BI, assim que disponíveis. A Anvisa tem intenção de publicar um documento de orientação para o cumprimento deste requisito?

Sim. A Anvisa publicará um documento de orientação específica. Enquanto isso, recomenda-se que a empresa utilize o modelo de relatório disponível no guia do ICH M4S do CTD. Outros modelos podem ser utilizados, desde que contenham as informações descritas neste guia do ICH. Ademais, se faz necessário justificar e embasar de forma clara na BI a escolha de dose que será utilizada nesse estudo.

5.6 Dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD)

5.6.1 - No momento de protocolização do DDCM a empresa pode apresentar os resultados de estudos de estabilidade acelerada no tempo 3 meses do medicamento experimental e aguardar uma exigência técnica para apresentar os dados complementares no tempo 6 meses?

A Instrução Normativa nº 457/2026, regulamenta a submissão contínua de documentos do Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM). Ela traz flexibilidade para a entrega de dados técnicos sobre produtos sob investigação em ensaios clínicos no Brasil, incluindo os dados de estabilidade.

5.6.2 - Que tipo de documentação deve ser enviada quando se utiliza um comparador ativo não registrado no Brasil, mas registrado em outro país?

A empresa deve informar em qual(ais) país(es) o medicamento está registrado e a razão para não se utilizar um medicamento registrado no Brasil como comparador. Recomenda-se consultar previamente a área de registro sobre a aceitação de futuro pedido de registro com base em ensaios clínicos realizados com comparador não registrado no Brasil.

5.7 Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC)

5.7.1 - 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.

5.7.2 - Como faço para informar à Anvisa sobre o centro co-participante?

Os centros co-participantes devem ser informados na lista 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.

5.8 Plano de Análise Estatística (PAE) ou SAP

5.8.1 - A COPEC tem a intenção de publicar orientações sobre o conteúdo mínimo do Plano de Análise Estatística (PAE) a ser apresentado à Anvisa?

A COPEC publicará as orientações com o conteúdo mínimo do PAE a ser apresentado. Enquanto não forem publicadas tais orientações, as empresas podem apresentar o PAE/SAP considerando o modelo, os princípios e recomendações descritas no guia do ICH E9 e ICH M11.

5.8.2 - Quais elementos devem constar no Plano de Análise Estatística (PAE) e qual o seu propósito?

O PAE é um documento técnico independente e complementar ao protocolo, que detalha exaustivamente todos os procedimentos estatísticos que serão aplicados. Deve conter, minimamente: 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, definições detalhadas de todas as variáveis de eficácia e segurança, descrição precisa das populações de análise, algoritmos e critérios para lidar com desvios de protocolo, métodos estatísticos específicos para cada análise (modelos, testes, critérios de significância), estratégias para o manejo de dados faltantes e procedimentos para análises de sensibilidade e de subgrupos.

Em caso de análises interinas, devem ser previamente definidas todas as metodologias e objetivos para a realização dessas análises, no protocolo clínico ou PAE.

É possível finalizar o PAE posteriormente à elaboração do protocolo conforme estabelecido ICH-E9, sendo importante que ao menos uma versão draft seja contemplada junto com o protocolo. Pelo menos a versão draft do PAE é documento obrigatório para submissão inicial do DEEC, conforme RDC 945/2024.

5.8.3 - Quais são os objetivos estatísticos primários que devem ser definidos no protocolo e como eles se relacionam com os objetivos clínicos do estudo?

O protocolo deve definir claramente os objetivos estatísticos primários, que são traduções mensuráveis e testáveis dos objetivos clínicos primários. Eles devem ser

especificados como hipóteses estatísticas precisas, incluindo o parâmetro a ser estimado (ex.: diferença de médias, razão de riscos) e a direção do teste. A conclusão do estudo é baseada no resultado do teste estatístico deste objetivo, que por sua vez responde diretamente ao principal questionamento clínico. A falta de clareza nesta definição é uma não conformidade crítica.

5.8.4 - Quais são os pontos a observar para o cálculo do tamanho da amostra?

O cálculo do tamanho amostral deve ser apresentado com detalhes suficientes para permitir sua reprodução. O cálculo deve ser realizado com variáveis relacionadas ao desfecho primário. Deve contemplar todas as comparações de hipóteses ou os grupos previstos no desenho do estudo. Em casos de desfechos co-primários é necessário o cálculo amostral para cada desfecho e utilizar o pior cenário (mais conservador). Em caso de desfecho secundário principal é necessário apresentar o cálculo amostral. Para descrição do cálculo, é necessário incluir fórmula, parâmetros estatísticos (α, β, dropout, nível de significância, margem, etc) e referências bibliográficas. Incluir a justificativa dos parâmetros utilizados e apresentar referências ou dados prévios que embasam essas escolhas. Para margem de não-inferioridade é necessário apresentar o racional clínico e os estudos que respaldem a definição do valor adotado.

5.8.5 - Quais são os pontos a observar para a escolha e descrição dos procedimentos de análise de subgrupos?

A análise de subgrupos deve ser pré-especificada no protocolo clínico para evitar a aleatoriedade de descobertas. Para cada subgrupo, deve-se descrever, minimamente:

Justificativa Clínica/Racional: Por que esse subgrupo é de interesse?

Variável de Definição: Como o subgrupo será definido (ex.: faixa etária, gravidade da doença, biomarcador).

Método Estatístico: Como o efeito do tratamento será estimado dentro do subgrupo.

Análise de Interação: Recomenda-se que seja realizado, quando aplicável, um teste estatístico formal para interação entre o tratamento e a variável de subgrupo para avaliar se a diferença de efeito entre os subgrupos é estatisticamente significativa. As interpretações devem ser cautelosas, dada a redução do poder estatístico.

5.9 Plano de Investigação Pediátrica (PIP)

5.9.1 - É possível que as empresas encaminhem o PIP junto com a documentação do DDCM e, no item correspondente do checklist do assunto do DEEC, adicionem uma justificativa de ausência informando que o documento foi submetido junto ao peticionamento do DDCM?

Sim. O PIP poderá ser anexado ao PMDE/DDCM e caso o DEEC em questão esteja contemplado no PIP, recomendamos que seja informado no DEEC. O modelo do PIP é o documento gerado pelas próprias autoridades (por ex:, EMA e FDA).

5.10 Modelo de Rótulo do Medicamento Experimental

5.10.1 - Quais informações são necessárias nos modelos de rótulo? Existe alguma legislação sobre isso?

Sim. A Instrução Normativa nº 136/2022 e suas atualizações discorrem sobre as informações que devem constar na rotulagem dos produtos sob investigação. Em complementação, os Manuais de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaios Clínicos trazem algumas recomendações para a rotulagem.

5.10.2 - 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. No caso de estudos cegos, deve-se seguir o disposto na IN nº 136/2022, uma vez que o rótulo deve constar as informações requeridas para o medicamento experimental.

5.10.3 - Quais são os dizeres de rotulagem que são específicos para Ensaio Clínico?

Sim. A Instrução Normativa nº 136/2022 e suas atualizações discorrem sobre as informações que devem constar na rotulagem dos produtos sob investigação. Em complementação, os Manuais de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos sob Investigação Utilizados em Ensaios Clínicos trazem algumas recomendações para a rotulagem.

5.10.4 - 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?

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" não necessita ser incluída na rotulagem de medicamentos experimentais de uso hospitalar.

5.10.5 - Quais as orientações da ANVISA com relação a retirada de um medicamento da embalagem original para fins de mascaramento do produto sob investigação durante a condução do ensaio clínico?

A empresa deve avaliar formas de mascarar sem comprometer a qualidade do produto sob investigação. Todavia, o estudo da forma como pode ser mascarado o medicamento comparador fica a critério da empresa que deve pesquisar alternativas e comprovar para a Anvisa que não afetou sua qualidade. Deve ser feita uma avaliação de risco, em relação ao processo e às possíveis consequências da alteração da embalagem do produto, considerando suas características.

O estudo de estabilidade (inclusive em uso) e a comprovação de não interação do produto com a embalagem também são importantes. É importante garantir que a retirada do medicamento da embalagem primária original não comprometa a inviolabilidade do medicamento, o que poderia afetar a robustez e a credibilidade dos dados do ensaio clínico. A demonstração que o teor do IFA no medicamento e suas características físico-químicas não foram alteradas criticamente, por meio de estudo de estabilidade, é imprescindível para esta avaliação.

5.10.6 - Pode-se alterar o rótulo do medicamento experimental nos casos em que houve alteração no prazo de validade?

De acordo com a IN nº 136/2022, um rótulo adicional pode ser sobreposto à data de validade antiga, mas não pode ser sobreposto ao número do lote original por razões de controle de qualidade.

Para manter a rastreabilidade, é importante que o número do lote anterior continue visível. Esta operação deve ser realizada em um local de fabricação devidamente autorizado. No entanto, excepcionalmente, desde que devidamente justificado, a operação pode ser realizada em local autorizado pelo patrocinador do ensaio clínico, por farmacêutico ou outro profissional de saúde autorizado. Desde que devidamente justificado, a operação pode ser realizada no local da pesquisa sob a supervisão do farmacêutico do centro de ensaios clínicos, ou outro profissional de saúde, de acordo com os regulamentos nacionais, ou quando não for possível, pelo(s) monitor(es) de ensaios clínicos, que devem ser adequadamente treinados. A operação deve ser realizada de acordo com os princípios de BPF, procedimentos operacionais padrão e específicos e sob contrato, se aplicável, e deve ser verificada por uma segunda pessoa.

A rotulagem adicional deve ser apresentada adequadamente na documentação do ensaio clínico e nos registros do lote.

5.11 Declaração sobre conformidade com as BPF

5.11.1 - É necessário que a linha de produção esteja certificada para BPF quando da produção do medicamento experimental?

Não. A RDC 945/2024 exige que a produção ocorra em condições de BPF, mas não é exigida a certificação da planta ou linha de produção. Os certificados de BPF, quando disponíveis, podem ser dos fabricantes principais ou de todos os locais envolvidos nas etapas de fabricação do medicamento experimental (incluindo local de embalagem, rotulagem, liberação). A RDC nº 945/2024 solicita que seja apresentada uma declaração, caso não tenha outro documento como um certificado, por exemplo.

5.12 Medicamento Experimental registrado

5.12.1 - Caso o medicamento experimental já possua registro no Brasil, a norma descreve no art. 29 que somente dados que subsidiem as 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 anexados ao DDCM?

Sim. Supondo que ainda não teve o registro aprovado, todos os dados devem ser enviados. No entanto, a empresa deve informar que o medicamento aguarda aprovação de registro, bem como descrever as indicações terapêuticas para as quais foi solicitado o registro no Brasil, e o respectivo número de processo do registro na Anvisa.

5.12.2 – Para a realização de um ensaio clínico com um medicamento experimental já registrado, como se deve proceder para verificar se esse 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 protocolizado com o DDCM. Caso seja um ensaio exclusivamente para fins acadêmicos (os dados obtidos no ensaio não poderão suportar qualquer intenção de registro), então não se enquadra na norma. Nesse caso, somente as aprovações éticas são aplicáveis.

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 dessas informações, então o patrocinador-investigador deverá protocolizar informações de literatura que dê suporte ao racional do desenvolvimento proposto.

5.13 Estudos de Interação Farmacocinética e de Biodisponibilidade Relativa (BDR) ou Bioequivalência (BE) e outros estudos para produtos Biossimilares

5.13.1 - 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, no entanto, os resultados de estudos de interação farmacocinética relacionados às associações em dose fixa (ADF), devem ser peticionados para a avaliação da CETER pelo código de assunto 10839 - Estudos de Interação Farmacocinética para Anuência em Ensaios Clínicos.

Os estudos Farmacocinéticos (FC) e/ou Farmacodinâmicos (FD) exigidos para o desenvolvimento de produtos Biossimilares, serão analisados pela Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) e não mais pela CETER.

A submissão de DDCM à COPEC só deve ser realizada quando houver protocolos de ensaios clínicos "tradicionais" de Fase 1 ou Fase 2 ou Fase 3, conforme previstos na RDC nº 945/2024. Neste caso, toda a documentação do DDCM exigida na referida RDC deve ser apresentada.

Embora os estudos Farmacocinéticos (FC), Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos (FC/FD) ou estudos de Bioquivalência (BE) ou Biodisponibiliddae Relativa (BDR), possam compartilhar, em alguma medida, as mesmas características e desenho metodológico de um ensaio clínico de fase 1, para os fins aqui descritos não são considerados ensaios clínicos de fase 1 "tradicionais".

Portanto, a dispensa de submissão de DDCM para produtos Biossimilares se aplica aos casos que envolvam estudos FC ou FC/FD comparativos (biodisponibilidade relativa). A submissão prévia de DDCM também não é necessária para estudos FC/FD que apresentem resultados de segurança e imunogenicidade como desfechos secundários.

Sobre os procedimentos e ou critérios técnicos e administrativos para a submissão, avaliação e emissão de pareceres ou relatórios, e outros detalhes sobre a realização e reporte dos estudos que subsidiarão o registro de produtos Biossimilares, incluindo o monitoramento de segurança desses estudos, o interessado deve seguir as normas e orientações específicas disponibilizadas ou consultar a própria área de registro (GPBIO), quando não envolver a submissão de DDCM.

5.13.2 - Como saber que um estudo de Farmacocinético/Bioequivalência tem que ser uma petição primária enviada para análise da 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 disponível no portal da Anvisa (http://portal.anvisa.gov.br/informes-medicamentos).

Os resultados de interação farmacocinética devem ser considerados na avaliação da racionalidade da ADF. Dessa forma, espera-se que esse estudo seja realizado antes da submissão do DDCM.

5.13.3 - Em relação aos estudos de interação farmacocinética, qual o prazo para análise pela CETER?

Não há um prazo normativo ou legal para manifestação da CETER, e como o estudo de interação é um documento que deve fazer parte do DDCM, a empresa deve enviar o estudo para a CETER antes da submissão do DDCM. Caso contrário, na hipótese de esperar uma análise paralela (CETER e COPEC) pode ser que o prazo de 90 dias úteis, estabelecido na RDC nº 945/2024 seja extrapolado.

5.14 Modificações substanciais ao Produto sob Investigação

5.14.1 - É obrigatória a protocolização do código de assunto 10849 - ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Alteração de prazo de validade, toda vez que a empresa desejar alterar o prazo de validado do medicamento experimental?

Não. Para a ampliação do prazo de validade e/ou alteração nos cuidados de conservação, há duas situações distintas:

a) A Protocolização do código de assunto 10849 - ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Alteração de prazo de validade é obrigatória, quando ocorrer alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos (aprovados anteriormente no DPI ou IMPD), ou que os resultados de qualquer parâmetro de estabilidade não esteja dentro dos limites de especificação estabelecidos ou ainda, que a alteração do prazo de validade esteja sendo respaldado por extrapolações baseadas em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e matrização);

b) A Protocolização do código de assunto 10823 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico, quando não envolver as alterações mencionadas no item anterior (“a”). Mesmo para os casos em que ocorrerem outras alterações concomitantes à alteração do prazo de validade (ampliação ou redução), é aplicável o código de assunto 10823, desde que tais alterações não sejam substanciais. O relatório com os resultados dos estudos de estabilidade que suportam a ampliação do prazo de validade pleiteada devem ser apresentadas à Anvisa sempre na próxima petição de modificação substancial ao produto sob investigação ou como parte do DSUR (código 10825), o que ocorrer primeiro.

5.14.2 - Em caso de modificações substanciais ao Produto sob Investigação (código de assunto 10820), a área técnica sempre fará a atualização do Documento para Importação (DI)?

Caso a petição altere informações constantes no DI, como por exemplo, prazo de validade ou condições de armazenamento do produto sob investigação, a empresa receberá o DI atualizado.

5.15 Emendas Substanciais ao Protocolo Clínico

5.15.1 - Em caso de emenda não substancial ao protocolo de ensaio clínico, para a alteração da versão do protocolo, é necessária a protocolização do FAEC atualizado?

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

5.16 Prazos para manifestação da Anvisa sobre ensaios clínicos

5.16.1 - Quando solicitar e quais são os prazos para manifestação da Anvisa referentes às petições primárias e secundárias de pesquisa clínica priorizadas de acordo com os critérios da RDC nº 205/2017 (doenças raras) e da RDC nº 1001, de 11 de dezembro de 2025?

RDC nº 205/2017:

Quando solicitar:

- *no momento de protocolização da petição a ser priorizada.*

Prazo para enquadramento na categoria prioritária:

- *45 dias corridos (RDC nº 811/2023).*

Procedimento quando se aceita o enquadramento na categoria prioritária:

- *prosseguir com a análise técnica.*

Procedimento quando não se aceita (dentro do prazo de 45 dias) o enquadramento na categoria prioritária:

- *indeferir a petição, objeto do pedido de priorização, sem análise.*

Procedimento quando não se aceita (fora do prazo de 45 dias) o enquadramento na categoria prioritária.

- *a petição, objeto do pedido de priorização, deve ser incluída na fila de análise de petições ordinárias, em posição correspondente à sua data de protocolo.*

Prazo para decisão final da Anvisa:

- *75 dias corridos.*

RDC nº 1001/2025:

Quando solicitar:

- no momento de protocolização da petição a ser priorizada ou em qualquer momento posterior, através de código de assunto específico.

Prazo para enquadramento na categoria prioritária:

- até 15 dias corridos.

Procedimento quando se aceita o enquadramento na categoria prioritária:

- prosseguir com a análise técnica.

Procedimento quando não se aceita (dentro do prazo de 15 dias) o enquadramento na categoria prioritária:

- Indeferir a petição, objeto do pedido de priorização, sem análise.

Procedimento quando não se aceita (fora do prazo de 15 dias) o enquadramento na categoria prioritária.

- a petição, objeto do pedido de priorização, deve ser incluída na fila de análise de petições ordinárias, em posição correspondente à sua data de protocolo.

Prazo para decisão final da Anvisa:

- 60 (sessenta) dias corridos.

(*) Em qualquer situação em que se completar 90 dias úteis, a partir da data de submissão da petição a ser priorizada ou não, sem a manifestação da Anvisa, a petição será liberada por decurso de prazo.

5.17 Exigências Técnicas

5.17.1 - Considerando que a Anvisa poderá solicitar uma única vez, por meio de exigência técnica, esclarecimentos e documentos adicionais durante a análise das petições primárias e secundárias de pesquisa clínica, e que a empresa tem o prazo de 30 dias úteis para cumprir a exigência técnica, em casos em que apenas parte das respostas não sejam satisfatórias, haverá possibilidade da COPEC emitir uma "aprovação condicional" com o compromisso da empresa de fornecer as informações pendentes antes do início do ensaio clínico?

Não. Caso as respostas às exigências não sejam satisfatórias, a petição será indeferida e a documentação deve ser submetida novamente, caso seja de interesse da empresa, com as informações completas para ser analisada desde o início. Ao perceber que não cumprirá integralmente as exigências, a empresa tem a opção de Desistir da petição através do código de assunto 10917 - COPEC - Desistência de petição/processo a pedido.

É importante que a empresa discuta, sempre que possível, o desenvolvimento clínico com a Anvisa, antes da submissão do DDCM. É de conhecimento público que a Anvisa

tem enfrentado desafios para oferecer o aconselhamento técnico e orientações, especialmente para os desenvolvedores iniciantes, mas está implementando medidas e ações para promover condições para que os desenvolvedores sejam apoiados e orientados antes de submeterem os DDCMs.

5.17.2 - Em casos em que apenas parte das respostas não sejam satisfatórias, haverá possibilidade de a COPEC emitir uma "aprovação condicional" com o compromisso da empresa de fornecer as informações pendentes antes do início do ensaio clínico?

Não. Não há regulamentação para a aprovação condicional nesses casos.

5.18 Inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC)

5.18.1 - Em inspeções de BPC, quais achados são mais frequentes?

Os achados de inspeções de BPC podem ser acessados no Relatório de Métricas de Inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC) disponível no portal da Anvisa.

Relatórios anuais — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

5.19 Importação de Produto sob Investigação

5.19.1 - A nova RDC não menciona mais a emissão de Comunicado Especial (CE). Podemos entender então que será emitido o Documento de Importação (DI) e a aprovação final será publicada apenas no DOU? Ou haverá algum ofício extra a ser emitido?

Na vigência da RDC nº 9/2015, o CE era considerado documento autorizador. No entanto, foi substituído pelo Documento para Importação (DI) conforme RDC nº 945/2024. O DI não é um documento autorizador, e é enviado à empresa para fins de importação dos insumos clínicos, podendo inclusive ser emitido pela Anvisa antes da aprovação do DDCM/DEEC, conforme previsto na nova norma. O Documento autorizador é a Resolução-RE publicada no Diário Oficial da União (DOU).

5.19.2 - Para cada novo protocolo clínico protocolizado a empresa que protocolizou a petição receberá o Documento para Importação (DI) atualizado?

Sim. O DI atualizado será sempre enviado para a empresa cadastrada no sistema como titular, que protocolizou o DDCM. Mesmo após ter sido enviado o DI atualizado antecipadamente para a empresa (art. 53, § 2°), após a publicação da petição no DOU, a empresa receberá um novo DI atualizado. Essa atualização é necessária pois no DI antecipado há uma observação que o ensaio clínico ainda não foi aprovado e, portanto a empresa não deverá distribuir o produto sob investigação para os centros. É

responsabilidade da empresa detentora/titular ou que protocolizou o DDCM o envio do DI atualizado às empresas que protocolizaram os novos DEECs ao DDCM.

5.19.3 - De acordo com o art. 83, § 3° na hipótese da COPEC antecipar o envio do DI para a empresa, os produtos sob investigação deverão ser armazenados em área protegida, sob controle do patrocinador, e só poderão ser distribuídos para os locais onde serão utilizados após o deferimento das petições de DDCM e DEEC publicadas em DOU. Considerando que os labkits somente serão utilizados na etapa de triagem dos participantes do estudo específico, é possível importar os labkits e outros materiais e insumos que se enquadrem como produto sob investigação, nos termos da RDC nº 945/2024, diretamente para os Centros de Pesquisa, mantendo-os sob responsabilidade do patrocinador até a obtenção final de todas as aprovações ético-regulatórias do estudo?

Sim. Exceto, para o medicamento experimental, comparador ativo ou placebo que devem ser mantidos armazenados em área protegida, sob controle do patrocinador, e só poderão ser distribuídos para os locais onde serão utilizados após o deferimento das petições de DDCM e DEEC publicadas em DOU.

5.19.4 - A entrega direta de medicamentos ao paciente é considerada uma atividade descentralizada do ensaio clínico. Para os ensaios clínicos em que os participantes, por alguma razão, não podem ir ao centro para receber o medicamento experimental, é possível a empresa utilizar essa opção?

Não. A Anvisa está discutindo, no âmbito do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso humano (ICH), o Anexo 2, do Guia ICH E6 (R3) que trata de Boas Práticas Clínicas (BPC) e inclui diretrizes sobre a descentralização de atividades de ensaios clínicos. A proposta de elaboração de Guia específico foi incluído na Agenda Regulatória da Anvisa (AR 2024-2026) e será discutido com o setor regulado em 2026.

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

Para os ensaios clínicos que não tenham finalidade de registro e que precisem de importar o produto sob investigação, a empresa deve consultar a RDC nº 172, de 8 de setembro de 2017 e RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008 e suas atualizações. Para outras informações o interessado deve entrar em contato com a área responsável da Anvisa, no caso a Gerência Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras (GGPAF).

5.19.5 - Qual o melhor momento para se 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?

Entre a data de emissão e envio à empresa do DI antecipado e antes da data de publicação da aprovação da petição no DOU, a empresa poderá fazer as alterações necessárias no FAEC que estiverem relacionadas e/ou que impactarem diretamente na

importação dos insumos clínicos, que é o objetivo da antecipação do DI. Recomenda-se que outras alterações sejam feitas somente após a aprovação da petição no DOU.

5.19.6 - Quando pode ser solicitada a antecipação do envio do DI pela Anvisa.

No ato da submissão da petição do DDCM e do DEEC a empresa já pode solicitar a emissão do DI. Também pode ser solicitada a cada novo DEEC protocolizado, bastando apenas que seja anexada a declaração de compromisso de que o produto sob investigação só será distribuído aos locais onde será realizado o ensaio clínico após a aprovação e publicação da petição relacionada no DOU. A emissão do DI ocorrerá dentro do prazo de 30 dias úteis a partir da data de protocolização do DEEC que já for protocolizado com a Declaração.

5.20 Início, término, suspensão ou cancelamento de ensaio clínico ou DDCM

5.20.1 - 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. No entanto a empresa deve considerar que o pedido de cancelamento de estudo impedirá a vinculação de informações futuras ao DEEC, já que ele estará com o status cancelado no sistema. Por outro lado, se houver a decisão de qualquer participante em permanecer no estudo, o mesmo não poderá ser suspenso, já que somente a atividade de recrutamento será interrompida e não estudo (cancelamento somente após término de tudo).

5.20.2 - Conforme definição da RDC 945/2024, a data de Início do Ensaio Clínico é o primeiro ato de recrutamento de um potencial participante para um ensaio clínico específico, salvo definição diferente constante do protocolo. Por essa definição, pode-se considerar que o primeiro ato de recrutamento seria a primeira triagem/seleção ou a primeira randomização?

Considera-se como sendo o primeiro ato de recrutamento do primeiro participante potencial para um ensaio clínico específico, salvo definição diferente constante do protocolo.

5.20.3 - Quando se deve 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 somente quando ainda não houve a publicação da aprovação ou indeferimento da petição no Diário Oficial da União (DOU). Já o cancelamento (10826 ou 10767) deve ser utilizado somente quando já houve a publicação da aprovação ou indeferimento da petição no DOU.

5.20.4 - Como proceder para pedir o cancelamento de ensaio clínico protocolizado pelo código de assunto 10818 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de

protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento, tendo em vista que este código de assunto foi desativado após publicação da RDC nº 945/2024?

O código de assunto 10818 era o único código para protocolização de protocolo clínico (DEEC) que não constava no PDME previamente aprovado, e por isso era considerado como modificação ao DDCM. A partir da vigência da RDC nº 945/2024, foi criado o código de assunto específico 12373 – ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de Atualização de Plano de Desenvolvimento, para a atualização do PMDE, não sendo mais necessário o código de assunto 10818.

No entanto, após a desativação do código de assunto 10818, o sistema de peticionamento não aceita a protocolização do pedido de cancelamento de protocolo, que atualmente é feito pelo SOLICITA, que foi protocolizado por esse código de assunto (10818). Dessa forma, para se evitar a criação de um novo código de assunto, recomendamos que o pedido de cancelamento seja protocolizado pelo código de assunto 1363 ENSAIOS CLÍNICOS – Aditamento e, em paralelo, que seja enviado um SAT à COPEC informando o número do expediente do Aditamento para que a área técnica proceda com a publicação do cancelamento do ensaio clínico.

6.0 Desenvolvimento Clínico de Associações em Dose Fixa (ADF)

6.1 Principais pontos de atenção relacionados à ADF

6.1.1 Quais aspectos devem ser considerados na demonstração da racionalidade de uma ADF?

De modo geral, o desenvolvimento clínico de uma ADF deve demonstrar a racionalidade da combinação, a contribuição de cada componente e a adequação da associação à indicação terapêutica pretendida.

A combinação proposta deve possuir racionalidade farmacológica e clínica, sendo adequada ao contexto de uso pretendido, incluindo a definição da população-alvo e a necessidade de utilização concomitante dos componentes da associação.

Nesse contexto, conforme disposto no art. 21 da RDC nº 753/2022, devem ser apresentadas evidências da relevância clínica da função de cada princípio ativo na indicação pleiteada, bem como justificativa técnica que demonstre o racional clínico e farmacológico da associação, incluindo potenciais ganhos em eficácia, segurança, biodisponibilidade ou simplificação do regime terapêutico.

Além disso, espera-se que cada princípio ativo contribua de forma clinicamente relevante para o efeito terapêutico ou para o perfil benefício-risco da associação, e que as doses propostas sejam cientificamente justificadas, considerando a população-alvo, o regime posológico e possíveis interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Quando existirem diferentes combinações de doses potencialmente aplicáveis, pode ser necessário apresentar dados que permitam avaliar a relação dose–resposta e fundamentar a escolha das doses propostas para o ensaio clínico.

6.1.2 Em ensaios clínicos para o desenvolvimento de uma ADF, é necessário avaliar a contribuição de cada componente da associação?

No desenvolvimento clínico de uma ADF, deve ser demonstrada, de forma adequada, a contribuição de cada componente para o efeito terapêutico da associação. Essa demonstração deve ser fundamentada no racional farmacológico e clínico da combinação e em evidências que sustentem a relevância clínica da função de cada componente na indicação pretendida.

O delineamento do ensaio clínico deve ser definido de acordo com o cenário terapêutico proposto para a associação e ser capaz de demonstrar, de forma robusta, a contribuição de cada componente para o efeito terapêutico da associação, bem como caracterizar sua eficácia e segurança.

6.1.3 As interações farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) devem ser avaliadas no desenvolvimento de uma ADF?

A avaliação das interações PK/PD entre os componentes de uma ADF constitui um aspecto relevante do desenvolvimento e um requisito regulatório para o registro de medicamentos, incluindo o registro de associações, e deve ser considerada de forma integrada ao racional farmacológico e clínico da associação, conforme previsto no art. 21 da RDC nº 753/2022 e nos Guias nº 59 e nº 60/2023.

De modo geral, é importante investigar o potencial de interação entre os componentes que compõem a associação com base em uma abordagem científica estruturada, considerando que cada componente pode influenciar ou ter sua exposição influenciada pelos demais. Essa avaliação deve ser fundamentada em conhecimento farmacológico, dados experimentais disponíveis e, quando necessário, em estudos específicos que permitam caracterizar eventuais interações.

A ausência de interação relevante deve ser devidamente justificada com base em evidências científicas adequadas. Quando identificado o risco de interações, estas devem ser caracterizadas quanto à sua magnitude e relevância clínica, incluindo os impactos na exposição sistêmica, na eficácia e no perfil de segurança da associação.

Além dos aspectos farmacocinéticos, devem ser consideradas possíveis interações farmacodinâmicas, como efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos, os quais são fundamentais para sustentar o racional da combinação.

A necessidade de condução de estudos específicos dependerá do potencial de interação identificado e do grau de incerteza existente, podendo ser substituída por justificativa técnico-científica robusta quando suportada por dados consistentes.

No entanto, quando a interação entre os componentes constitui parte do racional da associação (por exemplo, aumento da biodisponibilidade de um dos fármacos), essa interação deve ser devidamente demonstrada e seus benefícios e riscos claramente estabelecidos.

Em todos os casos, a avaliação das interações PK/PD deve estar integrada à demonstração do benefício clínico da ADF, contribuindo para a caracterização de sua relação benefício-risco.

6.1.4 É aceitável utilizar placebo como comparador em ensaios clínicos para o desenvolvimento de uma ADF quando já existem terapias aprovadas para a mesma condição clínica?

Quando os componentes da associação, isoladamente ou em outras combinações, já possuem indicação terapêutica aprovada para a mesma condição clínica, o uso de placebo como único comparador pode não ser metodologicamente adequado. Nesses cenários, o uso de placebo como único comparador pode ser insuficiente para avaliar adequadamente a contribuição individual dos componentes e a relevância clínica da associação em relação às opções terapêuticas disponíveis.

De modo geral, o desenvolvimento clínico de uma ADF deve demonstrar o benefício da combinação em comparação aos componentes isolados administrados em regimes posológicos adequados. Adicionalmente, para o registro de medicamentos em associação, devem ser apresentadas evidências da relevância clínica da função de cada componente da associação na indicação pleiteada, conforme previsto no art. 21 da RDC nº 753/2022.

Assim, quando os componentes da associação, isoladamente ou em outras combinações, já possuem indicação aprovada para a mesma condição clínica, espera-se que o delineamento dos estudos permita comparar a associação em avaliação aos componentes isolados ou às combinações já registradas, quando aplicável, e demonstrar adequadamente a contribuição de cada componente para o efeito terapêutico da associação.

A utilização de placebo em ensaios clínicos envolvendo associações pode ser aceitável em determinadas situações, como por exemplo quando não existem terapias eficazes disponíveis ou quando o uso é metodologicamente justificado para a adequada caracterização do efeito do medicamento investigacional. Nesses casos, a aceitabilidade deve ser avaliada caso a caso, considerando aspectos científicos, metodológicos e éticos.

6.1.5 Quais aspectos devem ser considerados na escolha entre delineamentos de superioridade e não inferioridade em ensaios clínicos para o desenvolvimento de uma ADF?

A escolha entre delineamentos de superioridade e de não inferioridade deve estar alinhada com o objetivo do estudo, a indicação terapêutica pretendida e a racionalidade da associação.

De modo geral, estudos de superioridade são utilizados quando se busca demonstrar que a associação oferece benefício adicional em relação ao comparador. Já estudos de não inferioridade podem ser apropriados quando o objetivo é demonstrar que a associação mantém eficácia semelhante à de um tratamento estabelecido, associada a outras vantagens potenciais, como simplificação do regime terapêutico, melhora da adesão, tolerabilidade ou perfil de segurança.

Independentemente do delineamento adotado, os estudos devem ser capazes de demonstrar adequadamente a contribuição de cada componente da associação e a relevância clínica da combinação para a indicação pretendida.

Nos estudos de não inferioridade, além da justificativa do delineamento, é necessário justificar a margem de não inferioridade adotada, que deve ser estabelecida de forma a preservar um efeito clinicamente relevante em relação ao comparador ativo. A definição da margem deve considerar, entre outros fatores, a magnitude do efeito do comparador, a fração do efeito que se pretende preservar, a variabilidade do desfecho, as características da população estudada e as evidências disponíveis na literatura científica ou em estudos prévios. A margem escolhida deve ser clinicamente justificável e respaldada por evidências que sustentem o valor adotado.

Por fim, a escolha do delineamento deve ser cientificamente justificada e compatível com o cenário clínico de uso que se pretende pleitear para a associação.

6.2 ADF para o Tratamento de Hipertensão Arterial

6.2.1 Como deve ser justificada a escolha das doses avaliadas em ensaios clínicos de uma ADF para o tratamento da hipertensão arterial?

A seleção das doses avaliadas no desenvolvimento clínico de uma ADF deve ser adequadamente justificada com base em evidências farmacológicas e clínicas, de modo a permitir a demonstração da contribuição de cada componente para o efeito terapêutico da associação.

De modo geral, a escolha das doses deve considerar as doses previamente estabelecidas para as monodrogas que compõem a associação, a relação dose-resposta de cada componente e da combinação, o potencial de interação farmacodinâmica entre os componentes e evidências de eficácia e segurança da combinação nas doses propostas.

Diretrizes internacionais indicam que, sempre que possível, o desenvolvimento clínico deve permitir a avaliação da contribuição individual dos componentes da associação e da adequação das combinações posológicas, por exemplo, por meio de delineamentos apropriados, como estudos fatoriais, conforme descrito na diretriz *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension* (EMA, 2016).

A avaliação de apenas uma combinação posológica pode ser aceitável em situações específicas, desde que devidamente justificada. No entanto, pode ser necessária justificativa adicional quando múltiplas doses dos componentes estão disponíveis ou são utilizadas na prática clínica, de modo a assegurar que a dose proposta na associação seja apropriada.

6.2.2 É necessário incluir pacientes idosos no desenvolvimento clínico de medicamentos anti-hipertensivos?

Pacientes idosos constituem uma parcela importante da população acometida por hipertensão arterial e, portanto, devem ser adequadamente representados no desenvolvimento clínico de medicamentos anti-hipertensivos.

De modo geral, espera-se que os ensaios clínicos incluam participantes com características compatíveis com a população para a qual o medicamento será utilizado na prática clínica. Nesse contexto, a inclusão de pacientes idosos é particularmente relevante, considerando que a prevalência da hipertensão aumenta com a idade e que

fatores relacionados ao envelhecimento podem influenciar a resposta ao tratamento e o perfil de segurança do medicamento.

A avaliação dessa população deve considerar aspectos como alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, presença de comorbidades, uso concomitante de outros medicamentos e maior suscetibilidade a eventos adversos, incluindo hipotensão postural, tontura e quedas.

Além disso, quando aplicável, a estratégia posológica deve ser adequadamente caracterizada para pacientes idosos, especialmente em faixas etárias mais avançadas, de modo a assegurar que as recomendações de uso sejam sustentadas por evidências clínicas apropriadas.

6.2.3 Quais desfechos de eficácia podem ser considerados em ensaios clínicos de anti-hipertensivos?

O objetivo do tratamento da hipertensão arterial é reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à elevação da pressão arterial.

De modo geral, a redução da pressão arterial sistólica (PAS) constitui a variável primária de eficácia mais utilizada em ensaios clínicos de anti-hipertensivos, sendo normalmente avaliada por meio de medições padronizadas realizadas em consultório. A pressão arterial diastólica (PAD) é frequentemente avaliada como desfecho secundário. Adicionalmente, podem ser utilizados desfechos relacionados à proporção de pacientes que atingem metas pressóricas previamente definidas ou que apresentam resposta clinicamente relevante ao tratamento.

Métodos complementares de avaliação da pressão arterial, como a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou a monitorização residencial da pressão arterial, podem fornecer informações adicionais sobre a duração do efeito anti-hipertensivo, a variabilidade da pressão arterial e o controle pressórico ao longo do intervalo entre doses. Entretanto, esses métodos são geralmente considerados complementares às medições realizadas em consultório para fins regulatórios.

Além dos desfechos relacionados à pressão arterial, podem ser avaliados parâmetros associados ao dano em órgãos-alvo, incluindo alterações cardíacas, renais, vasculares ou retinianas. Esses desfechos podem contribuir para a caracterização dos efeitos do tratamento e ser particularmente relevantes quando reivindicações específicas relacionadas à proteção de órgãos-alvo são propostas. No entanto, em geral, são considerados desfechos de suporte e não substituem a demonstração do efeito anti-hipertensivo.

Desfechos clínicos relacionados à morbidade e mortalidade cardiovascular, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, apresentam elevada relevância clínica. Contudo, sua avaliação geralmente requer estudos de grande porte e longa duração, não sendo habitualmente necessária para a demonstração inicial da eficácia anti-hipertensiva.

A escolha dos desfechos deve ser compatível com os objetivos do desenvolvimento clínico, o mecanismo de ação do medicamento, a população estudada e a indicação terapêutica pretendida.

6.2.4 O monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é obrigatório em ensaios clínicos de anti-hipertensivos?

O MAPA não é obrigatório em ensaios clínicos de medicamentos anti-hipertensivos. No entanto, trata-se de uma ferramenta frequentemente utilizada como medida complementar, por fornecer informações adicionais sobre o comportamento da pressão arterial ao longo de 24 horas.

Esse método permite avaliar aspectos como a variação circadiana da pressão arterial, a redução noturna da pressão arterial e a duração do efeito anti-hipertensivo ao longo do intervalo entre doses. Além disso, pode contribuir para uma caracterização mais abrangente do perfil farmacodinâmico do tratamento e reduzir a influência da variabilidade associada a medições isoladas.

Apesar de sua utilidade, o MAPA é geralmente considerado complementar às medições padronizadas realizadas em consultório para fins de demonstração da eficácia, devendo ser interpretado no contexto do conjunto das evidências clínicas disponíveis.

6.2.5 É necessário período de *run-in* em ensaios clínicos de anti-hipertensivos? Qual a duração recomendada?

Em ensaios clínicos de medicamentos anti-hipertensivos, a utilização de um período de run-in antes da randomização é uma prática consolidada, especialmente em desenhos que envolvem a suspensão de terapias prévias ou a avaliação do efeito do tratamento em condições basais estáveis.

Nesses contextos, o período de run-in costuma ter duração de pelo menos 2 semanas, podendo se estender até aproximadamente 4 semanas, sendo considerado importante para a estabilização da pressão arterial, a confirmação dos valores basais e a redução de vieses, como o fenômeno de regressão à média.

No entanto, a necessidade e a duração do período de run-in devem ser definidas de acordo com o delineamento do estudo e as características da população incluída, podendo não ser aplicáveis a todos os cenários, como em estudos do tipo add-on, nos quais a manutenção de terapia de base pode ser necessária por razões clínicas.

6.2.6 É necessário prever período de *washout* em ensaios clínicos de anti-hipertensivos?

A necessidade de um período de *washout* em ensaios clínicos de medicamentos anti-hipertensivos depende do objetivo do estudo, do delineamento adotado e da população incluída.

O *washout* pode ser utilizado em determinados estudos com a finalidade de minimizar a influência de terapias anti-hipertensivas prévias, permitindo uma avaliação mais direta do efeito do medicamento experimental. No entanto, sua utilização deve ser cuidadosamente avaliada, especialmente em pacientes com níveis mais elevados de pressão arterial, considerando os potenciais riscos para a segurança dos participantes.

Em muitos casos, particularmente em estudos do tipo add-on ou em populações já tratadas, a manutenção de terapias de base pode ser mais apropriada. Nesses cenários, é importante que o protocolo defina de forma clara as terapias anti-hipertensivas prévias e concomitantes permitidas, bem como os critérios para sua manutenção, ajuste ou descontinuação ao longo do estudo.

Independentemente da estratégia adotada, o delineamento do estudo deve assegurar que a influência de tratamentos prévios seja adequadamente controlada e considerada na análise dos dados, de modo a permitir a interpretação robusta dos resultados de eficácia e segurança.

6.2.7 Ensaios clínicos de anti-hipertensivos precisam incluir controle formal de dieta ou exercício físico?

A dieta, a atividade física e outras medidas não farmacológicas constituem componentes importantes do manejo da hipertensão arterial e podem influenciar os resultados de ensaios clínicos que avaliam medicamentos anti-hipertensivos.

No entanto, a implementação de programas formais de intervenção sobre dieta ou exercício físico não é, em geral, um requisito para o desenvolvimento clínico desses medicamentos.

Independentemente da adoção de intervenções estruturadas, recomenda-se que fatores não farmacológicos com potencial impacto sobre a pressão arterial, como hábitos alimentares, nível de atividade física e outras medidas comportamentais, sejam adequadamente identificados, registrados e, sempre que possível, mantidos relativamente constantes ao longo do estudo e entre os braços de tratamento, de modo a não importarem vieses aos resultados do estudo.

Essa abordagem contribui para reduzir fontes de variabilidade e para a adequada avaliação do efeito do medicamento experimental sobre a pressão arterial.

6.2.8 Qual a duração recomendada para ensaios clínicos de anti-hipertensivos?

De modo geral, os estudos destinados à caracterização da relação dose–resposta e à demonstração da eficácia anti-hipertensiva devem ter duração de pelo menos 3 meses, sendo preferível que tenham duração de 6 meses. Quando mais de uma dose é avaliada, recomenda-se, de modo geral, que cada dose seja mantida por pelo menos 4 semanas, de forma a permitir adequada caracterização de seu efeito.

Estudos controlados com comparador ativo podem requerer períodos de acompanhamento de aproximadamente 6 meses, de modo a possibilitar comparação adequada da eficácia e da segurança entre os tratamentos.

Assim, a duração dos estudos deve ser suficiente para permitir a adequada caracterização da eficácia anti-hipertensiva, da relação dose–resposta e do perfil de segurança da associação, sendo o delineamento e o tempo de acompanhamento compatíveis com os objetivos específicos de cada etapa do desenvolvimento clínico.

6.2.9 Quais aspectos de segurança devem ser considerados em ensaios clínicos de anti-hipertensivos?

A avaliação da segurança constitui parte essencial do desenvolvimento clínico de medicamentos anti-hipertensivos e deve considerar tanto os eventos adversos gerais quanto eventos específicos relacionados ao mecanismo de ação dos componentes da associação.

De modo geral, o monitoramento de segurança deve incluir a avaliação de eventos potencialmente associados à redução da pressão arterial, como hipotensão, hipotensão ortostática, tontura e síncope, bem como outros eventos adversos conhecidos das classes farmacológicas envolvidas.

Adicionalmente, podem ser necessários monitoramentos específicos relacionados a parâmetros laboratoriais, eletrocardiográficos ou metabólicos, conforme o perfil farmacológico dos medicamentos estudados. Alterações eletrolíticas, função renal, frequência cardíaca, glicemia e perfil lipídico são exemplos de parâmetros que podem ser relevantes em determinados contextos.

A avaliação da segurança deve também considerar populações potencialmente mais vulneráveis, como pacientes idosos, indivíduos com múltiplas comorbidades e pacientes em uso concomitante de outros medicamentos anti-hipertensivos.

O plano de monitoramento de segurança deve ser compatível com os riscos conhecidos ou potenciais e permitir a adequada caracterização do perfil benefício-risco da associação proposta.

6.3 ADF para o Tratamento de Gripe e Resfriado Comum

6.3.1 Quais aspectos devem ser considerados no delineamento de ensaios clínicos para o tratamento de gripe e resfriado comum?

O delineamento de ensaios clínicos para avaliação da eficácia de medicamentos antigripais deve considerar as características das condições clínicas tratadas, que são, em geral, agudas, autolimitadas e compostas por múltiplos sintomas.

Nesse contexto, devem ser considerados, entre outros, os seguintes aspectos:

- A definição clara dos sintomas-alvo a serem avaliados (por exemplo, dor, febre, congestão nasal e tosse);
- A utilização de desfechos clínicos diretamente relevantes ao paciente, avaliados por meio de ferramentas validadas;
- A escolha de desfechos que permitam avaliar a magnitude e o tempo de resposta ao tratamento, como o tempo até melhora ou resolução dos sintomas;
- A definição de comparadores apropriados, incluindo placebo ou comparadores ativos, conforme o objetivo do estudo e a disponibilidade de terapias eficazes;
- O controle e a padronização do uso de medicamentos concomitantes e de resgate, considerando seu potencial impacto na avaliação da eficácia;
- A adoção de medidas que assegurem a padronização das avaliações clínicas ao longo do estudo.

De modo geral, o delineamento deve permitir a avaliação clara do efeito do medicamento sobre os sintomas que se propõe a tratar, garantindo a interpretabilidade dos resultados e a adequada caracterização da eficácia.

6.3.2 Quais desfechos de eficácia podem ser considerados em ensaios clínicos para o tratamento de gripe e resfriado comum?

Os desfechos primários de eficácia em estudos com medicamentos antigripais devem refletir o benefício clínico direto ao paciente para o qual o medicamento está sendo investigado, considerando a natureza dessas condições clínicas.

Exemplos de desfechos frequentemente utilizados incluem o tempo até melhora ou resolução dos sintomas, a variação na intensidade de sintomas específicos, como dor, febre, congestão nasal e tosse, e medidas compostas que avaliem a evolução de conjuntos de sintomas clinicamente relevantes (por exemplo, escores combinados de sintomas), desde que devidamente justificadas quanto à contribuição de cada componente e à interpretação clínica do resultado.

A escolha do desfecho deve considerar a relevância clínica, a sensibilidade para detectar mudanças ao longo do tempo e a adequação ao mecanismo de ação do medicamento experimental. Sempre que possível, recomenda-se a utilização de instrumentos e escalas validadas, incluindo medidas reportadas pelo próprio paciente, para avaliação dos sintomas.

Nesse contexto, a padronização da avaliação dos sintomas é essencial para garantir a confiabilidade dos dados. As avaliações devem ser realizadas em momentos definidos e consistentes, com uso de instrumentos padronizados e em condições semelhantes ao longo do estudo.

Adicionalmente, deve-se considerar a variabilidade dos sintomas ao longo do tempo, uma vez que condições como resfriado comum e síndrome gripal apresentam evolução flutuante. Assim, recomenda-se que o delineamento contemple avaliações repetidas ao longo do período de estudo e utilize desfechos capazes de capturar essa evolução temporal, permitindo distinguir o efeito do tratamento da evolução natural da doença.

Estudos baseados exclusivamente em desfechos globais pouco específicos podem limitar a interpretação dos resultados, especialmente quando não permitem identificar o efeito do tratamento sobre sintomas individuais.

Deve-se também considerar a ocorrência de eventos intercorrentes, como uso de medicamentos de resgate, remissão precoce dos sintomas ou descontinuação do tratamento, os quais podem impactar a interpretação dos desfechos avaliados. Nesses casos, recomenda-se que tais eventos sejam previamente definidos, com critérios objetivos de caracterização e estratégias claras de tratamento nas análises, de modo a assegurar a adequada interpretação dos resultados.

6.3.3 É adequado utilizar desfechos globais de sintomas como desfecho primário?

A utilização de desfechos globais de sintomas, baseados em escores compostos que agregam múltiplos sintomas (como dor, febre, congestão nasal e tosse) pode ser aceitável como desfecho primário em ensaios clínicos de antigripais, desde que

devidamente justificada e avaliada por meio de instrumentos adequados para captar mudanças clinicamente relevantes. Essa abordagem pode ser particularmente útil considerando que essas condições são caracterizadas pela presença simultânea de múltiplos sintomas e que o benefício terapêutico frequentemente se traduz em melhora clínica global.

No entanto, a utilização de desfechos globais pode apresentar algumas limitações. Em particular, esses desfechos podem não permitir, isoladamente, a adequada caracterização do efeito do tratamento sobre sintomas específicos nem ser suficientes para caracterizar a contribuição individual dos componentes da associação.

Como essas condições são caracterizadas por múltiplos sintomas com diferentes mecanismos fisiopatológicos e evolução variável ao longo do tempo, a interpretação dos resultados obtidos por meio de escores compostos deve considerar o comportamento dos sintomas individuais. Nesse contexto, é importante que o estudo inclua avaliações complementares da evolução de sintomas específicos, especialmente no desenvolvimento de ADF, em que pode ser necessário demonstrar a contribuição dos diferentes componentes da associação para o efeito terapêutico observado.

Assim, embora desfechos globais possam ser utilizados como desfecho primário, o delineamento deve permitir a adequada caracterização do efeito do medicamento experimental sobre os sintomas que se propõe a tratar, assegurando a interpretabilidade dos resultados e a avaliação da relevância clínica da associação, especialmente no que se refere à contribuição de seus componentes.

6.3.4 Como deve ser definida a escolha entre delineamentos de superioridade ou não inferioridade?

Conforme discutido na seção geral de desenvolvimento clínico de ADF, a escolha entre delineamentos de superioridade ou não inferioridade deve estar alinhada com o objetivo do estudo, a indicação terapêutica pretendida e o racional clínico da combinação.

Por exemplo, quando o objetivo é demonstrar benefício adicional da associação em relação aos seus componentes individuais ou a outras terapias disponíveis, como maior eficácia no alívio dos sintomas, início de ação mais rápido ou melhora clinicamente relevante no controle global dos sintomas, é necessária a condução de um estudo de superioridade. Esse delineamento é particularmente relevante, considerando que essas associações visam atuar sobre múltiplos sintomas de forma complementar.

Estudos de não inferioridade podem ser considerados em situações específicas, como quando a associação tem como objetivo substituir tratamentos já estabelecidos, mantendo eficácia semelhante, mas oferecendo outras vantagens, como melhora do perfil de segurança, tolerabilidade ou conveniência posológica.

Adicionalmente, deve-se considerar que estudos com antigripais estão sujeitos a elevada variabilidade dos sintomas e a alta resposta ao placebo, características que podem limitar a capacidade de delineamentos de não inferioridade em demonstrar diferenças clinicamente relevantes. Assim, em muitos cenários, delineamentos de superioridade tendem a ser mais informativos e mais adequados para caracterizar o valor terapêutico da associação.

6.3.5 Quais são as considerações sobre o uso de medicamentos de resgate?

De modo geral, recomenda-se que o protocolo preveja o uso de medicamento de resgate quando necessário para garantir o bem-estar dos participantes, especialmente em estudos que envolvam sintomas de intensidade moderada a intensa, períodos de observação durante os quais os participantes possam apresentar desconforto significativo ou delineamentos que incluam placebo como comparador.

Nesses casos, o protocolo deve definir claramente o tipo de medicamento de resgate permitido, a dose e o esquema de administração, os critérios para o uso e os procedimentos para registro e monitoramento do consumo.

Adicionalmente, o uso de medicamento de resgate deve ser considerado na análise dos resultados, uma vez que pode interferir na avaliação da eficácia do medicamento experimental.

6.3.6 Quais aspectos devem ser considerados em relação ao início do tratamento e ao momento de avaliação da eficácia?

O início do tratamento e o momento de avaliação da eficácia são aspectos críticos no delineamento de ensaios clínicos com medicamentos antigripais, uma vez que a resposta terapêutica pode variar conforme a fase da doença, que é aguda, autolimitada e caracterizada por evolução rápida dos sintomas.

Nesse contexto, é importante considerar:

- O intervalo entre o início dos sintomas e a inclusão no estudo, que deve ser claramente definido e clinicamente justificado, considerando o mecanismo de ação do medicamento experimental;
- O tempo entre a randomização e o início efetivo do tratamento, que deve ser minimizado e padronizado, de modo a evitar variações na exposição ao tratamento;
- O momento de avaliação da eficácia, que deve ser previamente definido e consistente entre os participantes, permitindo a adequada comparação entre os grupos;
- A duração do tratamento e o período de acompanhamento, que devem ser suficientes para capturar a evolução dos sintomas e o efeito do medicamento ao longo do tempo.

A ausência de definição e controle desses parâmetros pode introduzir variabilidade significativa, dificultando a distinção entre o efeito do tratamento e a evolução natural da doença, especialmente em condições com alta resposta ao placebo, e comprometendo a interpretabilidade dos resultados.

6.4 ADF para o Tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

6.4.1 Como deve ser demonstrado o racional clínico e farmacológico de uma ADF no tratamento do DM2?

O desenvolvimento de ADF para o tratamento do DM2 deve ser sustentado por um racional farmacológico e clínico consistente, que justifique a utilização conjunta dos componentes.

Esse racional deve considerar, entre outros aspectos, a complementaridade dos mecanismos de ação, o potencial de efeito aditivo ou sinérgico na redução da glicemia e a possibilidade de atuação sobre diferentes vias fisiopatológicas da doença. Adicionalmente, deve-se considerar que o manejo do DM2 é multifatorial e individualizado, de modo que a combinação deve ser capaz de oferecer benefício clínico relevante no contexto do perfil do paciente e do cenário terapêutico pretendido.

A composição da associação deve considerar o perfil de segurança de cada princípio ativo e o potencial impacto da combinação sobre a ocorrência de eventos adversos, incluindo o risco de hipoglicemia e outros efeitos específicos das classes envolvidas. A avaliação do equilíbrio entre benefício e risco deve considerar também aspectos como a complexidade do regime terapêutico, o número de medicamentos e o potencial impacto na adesão ao tratamento.

No contexto regulatório, espera-se que o desenvolvimento clínico demonstre não apenas a eficácia da combinação, mas também a contribuição de cada componente para o efeito terapêutico observado, bem como a adequação das doses propostas. Essa demonstração deve evidenciar que a associação oferece benefício adicional ou vantagem clínica relevante em relação aos componentes administrados isoladamente ou às alternativas terapêuticas disponíveis.

Dessa forma, o racional da associação deve ser claramente descrito e sustentado por evidências farmacológicas e clínicas, de modo a justificar sua utilização no cenário terapêutico pretendido.

6.4.2 Como deve ser definido o cenário de uso pretendido de uma ADF no desenvolvimento clínico para o tratamento do DM2?

O cenário de uso de uma ADF deve ser claramente definido no desenvolvimento clínico, considerando o papel pretendido da combinação na prática clínica, como terapia inicial, terapia de adição (add-on) ou substituição de regimes previamente estabelecidos, uma vez que esse contexto orienta a definição dos objetivos e do delineamento dos ensaios clínicos a serem conduzidos.

Além disso, o cenário terapêutico pretendido deve considerar que o manejo do DM2 é dinâmico e individualizado, sendo guiado por características clínicas do paciente, presença de comorbidades (como doença cardiovascular ou renal), risco de hipoglicemia e objetivos terapêuticos específicos.

Adicionalmente, deve estar alinhado com o racional clínico da associação, com as características da população estudada e com as evidências geradas ao longo do desenvolvimento. Ensaios clínicos devem ser desenhados de modo a refletir o contexto de uso pretendido, incluindo a seleção adequada de comparadores, critérios de inclusão e desfechos.

No caso de terapia inicial, deve-se justificar a utilização da combinação em pacientes sem tratamento prévio ou com tratamento limitado. Em cenários de add-on, a associação deve ser avaliada em combinação com terapias de base estáveis. Já em situações de substituição, deve-se demonstrar que a ADF mantém ou melhora o controle clínico em relação ao regime anterior.

O cenário de uso proposto deve, ainda, ser consistente com o benefício clínico esperado da associação, incluindo possíveis vantagens em eficácia, segurança ou simplificação do regime terapêutico, quando aplicável.

A coerência entre o cenário de uso proposto, o delineamento dos estudos e a indicação terapêutica pretendida é essencial para a adequada avaliação regulatória.

6.4.3 Em que situações a utilização de terapia combinada inicial pode ser considerada no tratamento do DM2?

A utilização de terapia combinada inicial pode ser considerada especialmente quando há necessidade de alcançar controle glicêmico de forma mais rápida e eficaz ou quando o nível de HbA1c basal encontra-se acima da meta terapêutica.

Diretrizes clínicas consideram o início de terapia com dois agentes em pacientes com HbA1c acima da meta especialmente quando há maior distância em relação ao alvo ou necessidade de controle glicêmico mais rápido e sustentado, no contexto de uma abordagem individualizada baseada no perfil clínico do paciente (*Standards of Care in Diabetes — 2026, American Diabetes Association*; Manejo da terapia antidiabética no DM2 — 2025, Sociedade Brasileira de Diabetes; *Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2023 Update, American Association of Clinical Endocrinology*).

No contexto do desenvolvimento de uma ADF, esse cenário é particularmente relevante, desde que a combinação proposta seja consistente com a prática clínica estabelecida e suportada por evidências que demonstrem benefício adicional em relação à monoterapia.

Por outro lado, estratégias mais intensivas desde o início do tratamento, como o uso de combinações com múltiplos componentes, devem ser cuidadosamente justificadas, considerando o racional clínico, a evidência disponível e o equilíbrio entre benefício e risco, incluindo aspectos como segurança, tolerabilidade e complexidade do regime terapêutico, bem como a adequação ao cenário de uso pretendido.

De modo geral, a justificativa para o uso de combinações desde o início do tratamento deve estar baseada em racional clínico consistente, evidências de benefício adicional clinicamente relevante e alinhamento com a prática clínica e as diretrizes terapêuticas vigentes.

6.4.4 É aceitável adotar estratégias de intensificação precoce, como a introdução direta de terapia tripla, no desenvolvimento de uma ADF?

A adoção de estratégias de intensificação precoce, como a introdução direta de terapia tripla, deve ser cuidadosamente justificada no contexto do desenvolvimento clínico de ADF.

De acordo com a diretriz "Manejo da terapia antidiabética no diabetes mellitus tipo 2", da Sociedade Brasileira de Diabetes (2025), o manejo do DM2 é, em geral, baseado em uma progressão terapêutica estruturada, com intensificação gradual do tratamento conforme a resposta clínica, a qual deve ser continuamente reavaliada e ajustada ao longo do tempo.

Nesse contexto, a introdução de terapias mais complexas, como a terapia tripla, é, em geral, considerada como estratégia de intensificação em pacientes que permanecem acima da meta glicêmica após uso de terapia dupla ou em situações clínicas específicas, como após estabilização de terapia baseada em insulina. Essas abordagens estão associadas à reavaliação do controle glicêmico e à adequação da estratégia terapêutica ao perfil clínico do paciente.

Diretrizes internacionais indicam que o tratamento do DM2 deve ser continuamente monitorado, com reavaliação periódica do controle glicêmico e ajuste da terapia quando as metas não são atingidas, caracterizando um modelo de intensificação terapêutica baseado na resposta ao tratamento vigente (*Standards of Care in Diabetes* — 2026, *American Diabetes Association*).

Assim, a intensificação terapêutica ocorre, em geral, de forma sequencial, com ajuste do tratamento conforme a resposta observada e a introdução direta de esquemas mais complexos, como terapia tripla, não constitui abordagem padrão inicial e requer justificativa clínica consistente. Adicionalmente, a adequação dessa estratégia deve ser analisada à luz do perfil da população estudada.

A justificativa para estratégias mais intensivas deve considerar o equilíbrio entre benefício e risco, incluindo o potencial aumento da complexidade do tratamento e do risco de eventos adversos, conforme destacado em diretrizes clínicas.

6.4.5 É adequado permitir ampla variação da dose de medicamentos utilizados como terapia de base no desenvolvimento de uma ADF?

No contexto do DM2, ensaios clínicos são frequentemente conduzidos em esquema add-on, nos quais os participantes permanecem em uso de uma terapia de base previamente estabelecida. Nesses cenários, a avaliação do efeito do medicamento experimental, incluindo desfechos como a variação da hemoglobina glicada (HbA1c), depende de condições relativamente estáveis de tratamento ao longo do tempo. Nesse sentido, é recomendável que a terapia de base seja mantida, sempre que possível, em dose estável ao longo do estudo.

Embora a utilização de diferentes níveis de dose possa ser considerada em estudos com planejamento adequado, essa abordagem requer definição prospectiva dos níveis de dose, dimensionamento amostral suficiente e estratégia estatística capaz de avaliar o impacto dessa variabilidade, incluindo a relação entre dose e resposta terapêutica. Na ausência desses elementos, a variabilidade posológica pode comprometer a interpretação dos resultados e a estimativa do efeito do medicamento experimental.

Adicionalmente, mesmo quando acompanhada de estratificações amplas, a heterogeneidade de doses pode não assegurar a comparabilidade necessária para

avaliação regulatória, especialmente quando não há planejamento estatístico adequado para suportar inferências confirmatórias.

Ressalta-se que, quando a ADF em desenvolvimento inclui a terapia de base como um de seus componentes, a variabilidade posológica desse medicamento durante o estudo pode dificultar a adequada avaliação da dose específica a ser incorporada na combinação, bem como a interpretação da eficácia e da segurança da ADF na posologia proposta para o registro. Esse aspecto é particularmente relevante, uma vez que a evidência regulatória deve sustentar diretamente a eficácia e a segurança da combinação nas doses fixas propostas.

Adicionalmente, alterações na terapia de base ao longo do estudo podem introduzir variabilidade adicional e confundir a avaliação do efeito do tratamento, devendo ser previamente definidas, controladas e consideradas na análise dos dados.

6.4.6 Quais parâmetros podem ser utilizados para estratificação na randomização e para avaliação de subgrupos?

A definição de parâmetros para estratificação na randomização e para análise de subgrupos deve ser baseada em fatores prognósticos relevantes para o desfecho do estudo e em características clínicas que possam influenciar a resposta ao tratamento.

No contexto do DM2, a estratificação de risco constitui elemento importante não apenas para o planejamento metodológico dos estudos, mas também para a adequada interpretação clínica dos resultados. Fatores como risco cardiovascular, presença de doença renal, risco de hipoglicemia, nível basal de HbA1c, duração da doença, índice de massa corporal (IMC) e tratamento prévio podem influenciar tanto a escolha terapêutica quanto a magnitude do benefício esperado.

A randomização, por si só, tende a promover o balanceamento entre os grupos de estudo. No entanto, a estratificação pode ser considerada em situações específicas, especialmente para fatores com potencial impacto relevante nos resultados, como o controle metabólico basal e o tratamento prévio.

Outras características da população, como idade, função renal, presença de comorbidades e perfil clínico global do paciente, podem ser consideradas na definição de subgrupos, desde que haja plausibilidade clínica de influência na resposta ao tratamento.

Adicionalmente, quando o racional da intervenção estiver associado a benefícios específicos em determinados perfis de risco (por exemplo, efeitos cardiovasculares, renais ou metabólicos), a avaliação da consistência dos resultados nesses subgrupos torna-se particularmente relevante, permitindo explorar possíveis diferenças na magnitude do efeito entre populações distintas.

Dessa forma, fatores potencialmente influentes na resposta ao tratamento devem ser identificados prospectivamente, e a consistência dos efeitos observados entre subgrupos clinicamente relevantes deve ser avaliada.

Os parâmetros selecionados devem ser justificados com base em racional clínico e estatístico. As análises de subgrupos devem ser pré-especificadas no protocolo e

interpretadas com cautela, especialmente quando não possuem poder estatístico suficiente para suportar inferências confirmatórias, devendo ser consideradas, em geral, como análises exploratórias quando não adequadamente dimensionadas.

6.4.7 Quais desfechos podem ser considerados em ensaios clínicos de uma ADF para o tratamento do DM2?

No desenvolvimento clínico, os desfechos de eficácia devem refletir benefício clínico relevante e ser adequados ao mecanismo de ação da combinação e ao cenário terapêutico pretendido.

A variação da HbA1c é amplamente aceita como desfecho primário em estudos confirmatórios de antidiabéticos, sendo considerada um desfecho substituto validado para redução do risco de complicações microvasculares. No entanto, a demonstração da eficácia não deve se limitar exclusivamente a esse parâmetro. É importante considerar, além do controle glicêmico, desfechos clínicos relevantes, como aqueles relacionados ao risco cardiovascular, à função renal, ao peso corporal, à pressão arterial, ao perfil lipídico, ao risco de hipoglicemia e à qualidade de vida, especialmente em classes farmacológicas que apresentam benefícios adicionais além da redução da glicemia.

Adicionalmente, parâmetros glicêmicos distintos da HbA1c podem ser utilizados como desfechos complementares para caracterizar o perfil de ação do medicamento. Entre esses, destacam-se a glicemia de jejum, a glicemia pós-prandial e métricas derivadas de monitoramento contínuo de glicose, como o tempo em faixa (time in range). Esses parâmetros podem contribuir para a avaliação da variabilidade glicêmica e do risco de hipoglicemia, sendo, em geral, considerados desfechos secundários ou exploratórios, não substituindo a HbA1c como desfecho primário para demonstração confirmatória de eficácia (Diabetes Mellitus: *Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products — 2023, Food and Drug Administration*)

Nesse contexto, a seleção dos desfechos deve estar alinhada com o perfil farmacológico dos componentes da associação e com os benefícios clínicos esperados. Quando aplicável, desfechos adicionais, como eventos cardiovasculares maiores, hospitalização por insuficiência cardíaca ou desfechos renais, podem ser relevantes, especialmente para classes terapêuticas com efeitos demonstrados sobre esses desfechos clínicos. A inclusão desses desfechos deve ser justificada em função do benefício clínico adicional esperado da associação.

Adicionalmente, a avaliação da segurança deve considerar não apenas eventos adversos gerais, mas também eventos específicos associados às classes envolvidas, incluindo hipoglicemia e efeitos metabólicos relevantes.

Assim, o conjunto de desfechos selecionado deve permitir uma avaliação abrangente da eficácia e da segurança da associação, refletindo seu potencial impacto clínico e sua relevância terapêutica no manejo global da doença.

6.4.8 A avaliação de eficácia em 24 semanas é suficiente para o desenvolvimento clínico de antidiabéticos?

A avaliação de eficácia em 24 semanas, usualmente baseada na variação da HbA1c, é amplamente aceita como desfecho primário em estudos confirmatórios de antidiabéticos. No entanto, o desenvolvimento clínico deve também contemplar a avaliação da manutenção do efeito terapêutico.

Em consonância com diretrizes internacionais de desenvolvimento clínico, como a *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus* (EMA, 2023), recomenda-se que o programa de desenvolvimento inclua ao menos um estudo que demonstre a manutenção do efeito glicêmico por um período mais prolongado, tipicamente de 12 meses. Sempre que possível, essa avaliação deve ser conduzida em estudos controlados, preferencialmente com comparador ativo, de modo a permitir inferências mais robustas sobre a manutenção do efeito ao longo do tempo.

Esse aspecto é particularmente relevante considerando a natureza crônica e progressiva do DM2, na qual a perda de eficácia ao longo do tempo pode ocorrer.

No caso de ADF, a manutenção do efeito deve ser avaliada no contexto da própria combinação. A extrapolação de dados de manutenção de eficácia a partir de estudos conduzidos com monodrogas não é considerada adequada, uma vez que a combinação pode apresentar interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, além de efeitos aditivos ou não lineares, que podem influenciar tanto a magnitude quanto a persistência do efeito terapêutico.

Dessa forma, a demonstração da manutenção da eficácia e da segurança ao longo do tempo deve ser baseada em evidência direta obtida com a associação proposta, em período compatível com os requisitos regulatórios aplicáveis. Essa abordagem é essencial para assegurar a adequada caracterização do perfil de benefício-risco da combinação ao longo do tempo.

6.4.9 Quais aspectos devem ser considerados na avaliação da hipoglicemia?

A hipoglicemia constitui um desfecho de segurança crítico em ensaios clínicos com antidiabéticos e deve ser sistematicamente avaliada e caracterizada ao longo do desenvolvimento clínico.

A análise deve considerar a frequência, a gravidade e o momento de ocorrência dos eventos, podendo incluir classificações padronizadas (por exemplo, eventos sintomáticos, confirmados por glicemia ou eventos graves que necessitam de assistência), de modo a permitir comparabilidade entre tratamentos.

Além do papel como evento adverso, a hipoglicemia representa um fator relevante na avaliação da relação benefício-risco, uma vez que pode impactar a adesão ao tratamento, a qualidade de vida e a ocorrência de eventos clínicos adversos. Assim, o risco de hipoglicemia deve ser considerado na definição das estratégias terapêuticas e das metas glicêmicas.

Em determinados contextos, especialmente quando comparadores apresentam risco diferencial de hipoglicemia, esse desfecho pode contribuir para a avaliação do benefício clínico da intervenção, não apenas como desfecho de segurança, mas também como

componente relevante da avaliação global de eficácia e segurança, desde que interpretado em conjunto com o controle glicêmico alcançado.

Assim, reduções na incidência de hipoglicemia devem ser avaliadas em conjunto com o controle glicêmico alcançado, de modo a assegurar que diferenças observadas não sejam decorrentes de menor eficácia no controle da glicemia. A interpretação desse desfecho deve, portanto, considerar o equilíbrio entre controle glicêmico e segurança, no contexto da avaliação global do benefício clínico da intervenção.

7.0 Monitoramento de Segurança

7.1 Como notificar SUSARs à COPEC?

Ao tomar conhecimento de um evento adverso, o investigador deve classificá-lo quanto à causalidade, gravidade, intensidade e ao caráter esperado/não esperado. Caso o evento adverso seja considerado grave e tenha caráter inesperado, considerando o disposto nas Informações de referência sobre segurança (do inglês, *Reference Safety Information*, RSI) da Brochura do Investigador ou na bula do medicamento, caso seja registrado; e ainda razoável possibilidade de relação causal (ou seja, suspeita) com o medicamento experimental, o evento passa a ser uma SUSAR. E, assim, deve ser notificada à COPEC por meio do sistema VigiMed.

Recomendamos consultar o Manual para notificação de Suspeitas de Reações Adversas Graves e Inesperadas – SUSARs e Monitoramento de segurança em ensaios clínicos, disponível em

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/notificacoes/guias-e-manuais-1

7.2 Quais os requisitos mínimos para utilização e inclusão de notificações de SUSARs no sistema VigiMed?

Recomendamos consultar o manual de uso do VigiMed Empresas – Pesquisa Clínica, que descreve todos os requisitos técnicos e operacionais necessários para a submissão de SUSARs.

Além disso, o Manual para notificação de Suspeitas de Reações Adversas Graves e Inesperadas – SUSARs e Monitoramento de segurança em ensaios clínicos descreve as informações mínimas que devem constar em cada notificação para que seja possível a avaliação pela equipe da COPEC.

Lembramos que a partir de 21/03/2026, entrou em vigor a RDC nº 967/2025, tornando obrigatório o uso do Dicionário WHODrug para a codificação de medicamentos e princípios ativos.

O uso do dicionário MedDRA passa a ser obrigatório também nas notificações de SUSARs.

7.3 Como obter o acesso ao sistema VigiMed?

Para solicitar acesso ao VigiMed Empresas é necessário um formulário, disponível na página do VigiMed-Pesquisa e encaminhá-lo para o e-mail vigimed.pesquisa@anvisa.gov.br.

Tanto patrocinadores quanto Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPC) podem solicitar acesso ao VigiMed.

7.4 Como acessar o VigiMed?

O acesso ao VigiMed deve ser feito através do link enviado no e-mail de resposta ao pedido de cadastro: vigiflow.who-umc.org.

7.5 Considerando que a licença MedDRA possui abrangência global, enquanto a licença WHODrug pode possuir restrições geográficas, conforme o contrato estabelecido por cada entidade, considerando uma ORPC local, representando um patrocinador sem atuação no país, tanto o patrocinador quanto a ORPC devem possuir licenças contemplando o Brasil?

Com relação às licenças MedDRA e WHODrug, é necessário que tanto o patrocinador quanto a ORPC tenham a suas licenças. Assim, ambas as licenças serão consideradas para habilitação do sistema VigiMed.

No momento da submissão, será utilizada a licença da empresa que irá compartilhar as informações com a Anvisa por meio do sistema VigiMed.

7.6 Em relação ao acesso das ORPCs ao Vigimed, qual é o modelo esperado pela ANVISA para operação do sistema, especialmente nos casos em que uma mesma ORPC atua para diferentes patrocinadores: Acesso único da ORPC, sem identificação específica por patrocinador; ou criação de subperfis/acessos específicos segregados por patrocinador vinculadas ao usuário da ORPC?

Em relação ao cadastro, o acesso se dá por subperfis, utilizando as credenciais de XML do patrocinador.

Entendemos que o modelo deve preservar adequada rastreabilidade do remetente da notificação (sender), conforme os identificadores definidos no cadastro e no padrão E2B(R3).

O sistema permite que um mesmo usuário/e-mail esteja associado a mais de uma empresa ou conta, incluindo contas distintas, sendo possível selecionar a conta desejada antes da submissão.

7.7 Existe um fluxo específico para solicitação de acesso ao ambiente de teste para validação de submissões via XML?

O solicitante deve seguir o mesmo fluxo descrito para solicitação de cadastro de acesso ao VigMed.

É necessário preencher um formulário, disponível na página do VigiMed-Pesquisa e encaminhá-lo para o e-mail vigimed.pesquisa@anvisa.gov.br.

Após a liberação do acesso, a COPEC responde o e-mail com as instruções para cessar o ambiente de teste.

7.8 Nos casos em que a ORPC disponha apenas de um XML extraído de base de dados global, sem a narrativa do caso em português, como complementar a narrativa em português?

Nesse caso, é necessário alterar o arquivo XML, incluindo a tradução da narrativa, antes de submetê-lo.

Outra possibilidade é fazer a Entrada Manual dos dados.

8.0 Dúvidas Gerais

8.1 - De acordo com o art. 6º da IN nº 163/2022 que dispõe sobre a realização de Pesquisa Clínica com medicamentos à base de lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3, exceto talidomida, no Brasil, os estabelecimentos devem submeter o protocolo de pesquisa à COPEC, de acordo com a RDC nº 945/2024, juntamente com as medidas de minimização de riscos. Neste caso, que documento deve ser apresentado para a COPEC?

As medidas de minimização de risco geralmente constam no protocolo clínico, no entanto, caso essas medidas não estejam devidamente detalhadas no protocolo clínico, recomenda-se que a empresa anexe um documento adicional detalhando tais medidas de minimização de risco, conforme previsto em regulamento específico (RDC nº 735, de 13 de julho de 2022).

8.2 - De acordo com o art. 6º da IN nº 457/2026 que dispõe, nos termos da RDC nº 945/2024, sobre os critérios para a protocolização dos documentos que compõem o Dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) do processo de Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM) ou da petição de modificação substancial ao produto sob investigação, os documentos pendentes devem ser aditados à petição correspondente com código de assunto específico definido pela Anvisa. Qual é o número do código de assunto específico mencionado?

O "REQUERIMENTO PARA PROTOCOLIZAÇÃO POR PROCEDIMENTO DE SUBMISSÃO CONTÍNUA" deve ser anexado à petição de DDCM ou de modificação substancial do medicamento sob investigação e os documentos pendentes devem ser aditados à petição correspondente pelo código de assunto 1363 – ENSAIOS CLÍNICOS – Aditamento.

A área técnica seguirá acompanhando e havendo necessidade poderá criar um código de assunto específico.

9.0 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.

9.1. 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.

9.2. 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 945/2024 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 analisados com maior 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.

9.3. Cumprimento de exigências

✓ Enviar as respostas em português

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Instrução Normativa nº 457, de 9 de julho de 2026. Dispõe, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024, sobre os critérios para a protocolização dos documentos que compõem o Dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) do processo de Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM) ou da petição de modificação substancial ao produto sob investigação.

ANVISA. Nota Técnica nº 1/2026/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA, de 26 de junho de 2026. Avaliação de Estudos Farmacocinéticos comparativos de Biossimilares submetidos como subsídio para registro e aprovação de DDCMs.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Standards of Care in Diabetes* – 2026. *Diabetes Care*, v. 49, *Supplement* 1, 2026.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 1001/2025, de 11 de dezembro de 2025. Dispõe sobre o enquadramento, na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro, anuência prévia em ensaios clínicos e Certificação de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos e insumo farmacêuticos ativos.

ANVISA. Manual para submissão de dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM) e dossiê específico de ensaio clínico. 4ª Edição, 2025. COPEC.

ICH M11: *Clinical study protocol template and technical specifications*. 2025, ICH (*International Consil on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Manejo da terapia antidiabética no DM2. 2025.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 948, de 12 de dezembro de 2024, que dispõe sobre os requisitos sanitários para a regularização de medicamentos de uso humano.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024. Dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país visando a posterior concessão de registro de medicamentos.

ANVISA. Guia para submissão de registro de medicamento sintético e semissintético novo ou inovador pela via de desenvolvimento completo. Guia nº 59/2023 – versão 1. Brasília: Anvisa, 2023.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY. *Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm* – 2023 *Update*.

EMA. *Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus*. 2023.

FDA. *Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products Guidance for Industry*. 2023.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 763, de 25 de novembro de 2022. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro 2017. Diário Oficial da União, 01 de dezembro de 2022.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 735, de 13 de julho de 2022. Dispõe sobre o controle da substância lenalidomida e de medicamento que a contenha, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 15 de setembro de 2022.

ANVISA. Instrução Normativa - IN nº 163, de 13 de julho de 2022 - Define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 735, de 13 de julho de 2022, os critérios de controle especial para a realização de estudos e pesquisas, incluindo testes laboratoriais e ensaios com lenalidomida e demais substâncias constantes da lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, bem como os medicamentos que as contenham, exceto talidomida.

ANVISA. Instrução Normativa nº 136, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares Medicamentos Experimentais.

ANVISA. Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos Sob Investigação utilizados em Ensaios Clínicos – Medicamentos Sintéticos e Semissintéticos. 3ª Edição, 2019. COPEC.

ANVISA. 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.

EMA. *Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products*. 2017.

EMA. *Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Hypertension*. 2016.

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.

ICH E12A: *Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs*. 2000.

ICH E9: Statistical principles for clinical trials. 05 de fevereiro de 1998, ICH (International Consil on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

ANVISA. Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa. 1ª Edição. Brasília: Anvisa, 2010.

ICH E9: *Statistical Principles for Clinical Trials*. 1998.

10. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

v.1	N/A	Versão original
v.2	Capa: Atualização da versão (1 para 2) e ano (2015 para 2016)	Alteração para refletir a versão vigente
v.2	Contra-capa: • Atualização do nome da gerência (Superintendência para Gerência Geral) • Inclusão da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança de Medicamentos	Alteração para refletir as gerências e membros vigentes

	• Atualização dos membros titulares/substitutos	
v.2	Cabeçalho: Troca da palavra "frequentes" por "respostas" e inclusão de "versão 2"	Alteração para padronizar o nome do documento e inclusão da versão para melhor rastreabilidade do documento
v.2	Sumário: Atualização para refletir as novas seções incluídas (9. Investigador-Patrocinador; 11. Recomendações, 12. Anexos, 13. Histórico das Alterações).	Inclusão de novos itens que foram necessários após revisão do documento
v.2	1. Introdução: Acréscimo do último parágrafo "*Um histórico das alterações foi acrescentado ao documento para um melhor controle das modificações realizadas desde a última versão.*"	Inclusão para explicar o motivo de ter um histórico de alterações.
v.2	2. Submissão Pergunta 1: itens em negrito foram acrescentados: "*Os documentos a serem peticionados na Anvisa podem ser encaminhados em* ***língua estrangeira (por ex:*** *inglês,* ***espanhol, alemão, francês...)****?*"	Atualização da pergunta devido a questionamentos feitos em relação a várias línguas estrangeiras e não somente ao inglês.
v.2	2. Submissão Pergunta 15 da v1: "É possível realizar o pagamento da taxa como pessoa física (pesquisador responsável)?" foi transferida como Pergunta 5 da Seção 9 da v2.	Transferência da pergunta para uma seção mais específica, criada na v2.
v.2	2. Submissão: As perguntas 16 a 19 da v1 passaram a ser renumeradas como perguntas 15 a 18.	Renumeração para refletir a retirada da Pergunta 15 da v1.
v.2	2. Submissão: Acréscimo das perguntas 19 a 52.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	2. Submissão: Item "RECOMENDAÇÕES" foi removido para a seção 11 da v2.	Transferência do item para uma seção mais específica, criada na v2.
v.2	3. Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos: Renumeração das perguntas 20 a 32 da v1 para 1 a 13 da v2.	Renumeração para padronizar todas as seções do documento. A ideia de reiniciar a numeração para cada seção é evitar confusão quando houver inserção de novas perguntas em versões subsequentes.
v.2	3. Emendas, Modificações, Suspensões e Cancelamentos: acréscimo das perguntas 14 a 26.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	4. Aspectos da Qualidade: Acréscimo das perguntas 7 a 14.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	5. 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.
v.2	5. Importação: Acréscimo das perguntas 5 a 10.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	6. Prazos: Acréscimo das perguntas 6 a 11.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	7. Relatórios: Acréscimo das perguntas 7 a 10.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	8. Eventos Adversos: Acréscimo das perguntas 5 a 8.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	Inclusão da Seção 9: Investigador-Patrocinador	Devido à quantidade de perguntas relacionadas a investigador-patrocinador, uma nova seção foi criada para facilitar a busca.
v.2	Antiga seção 9 da v1 foi renumerada como seção 10 (Diversos).	Renumeração devido à inclusão de novas seções.
v.2	10. Diversos: Acréscimo das perguntas 4 a 15.	Inclusão de perguntas feitas após a publicação da v1.
v.2	Inclusão da Seção 11: Recomendações	Devido à quantidade de informações relacionadas a este item, uma nova seção foi criada para facilitar a busca.

v.2	Inclusão da Seção 12: Anexos	Necessidade de uma nova seção em decorrência do conteúdo da seção 11.
v.2	Inclusão da Seção 13: Histórico das alterações	Inserção de tabela comparativa das redações entre versões para um acompanhamento mais transparente das atualizações realizadas.
v.2	Inclusão de perguntas já descritas na V.1 que foram alteradas	Revisão para correções ortográficas, gramaticais ou de formatação, sem alteração do conteúdo do texto.
v.3	Adequação à nova RDC nº 945/2024 e IN nº 338/2024	Versão completamente atualizada
v.4	Inclusão de esclarecimentos sobre a submissão de petições referentes às Associações em Dose Fixa (ADF) – Item 5.3.4	Esclarecimentos complementares sobre a submissão e análise de estudos de interação farmacocinética e estudos de farmacocinética para medicamentos Biossimilares, conforme NT nº 1/2026/GPBIO.
v.4	Atualização sobre códigos de assuntos para peticionamento pelo sistema SOLICITA – 5.3.10	Migração dos códigos de assunto de pesquisa clínica para o sistema SOLICITA.
v.4	Atualização sobre apresentação de estudos de estabilidade conforme IN nº 457/2026 sobre submissão contínua – Item 5.6.1	Apresentação de documentos pendentes por submissão contínua.
v.4	Atualização sobre submissão e análise de estudos de interação farmacocinética e estudos de FC para produtos biossimilares, conforme NT nº 1/2026 – Item 5.13.1	Análise de estudos farmacocinéticos para produtos Biossimilares pela GPBIO.
v.4	Importação de labkits diretamente para os Centros de Pesquisa, mantendo-os sob responsabilidade do patrocinador até a obtenção final de todas as aprovações ético-regulatórias do estudo – item 5.19.3	Importação e distribuição de labbkits para os centros de pesquisa clínica
v.4	Inclusão da seção 6.0 - Desenvolvimento Clínico de Associações em Dose Fixa (ADF)	6.1 Principais pontos de atenção relacionados à ADF 6.2 ADF para o Tratamento de Hipertensão Arterial 6.3 ADF para o Tratamento de Gripe e Resfriado Comum 6.4 ADF para o Tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)
v.4	Atualização sobre código de assunto para submissão de documentos pendentes – Submissão contínua – IN nº 457/2026.	Submissão de documentos pendentes por Aditamento (Código de assunto 1363)
v.5	Inclusão de orientações adicionais sobre a submissão de DICD – item 5.3.3	Seguir as orientações da norma específica sobre classificações de risco e necessidade de submissão do DICD
v.5	Inclusão de orientações adicionais sobre a submissão de estudos para produtos Biossimilares – item 5.13	Orientações adicionais para tornar mais claro quanto à necessidade ou não de submissão de DDCM
v.5	Inclusão do tópico sobre monitoramento de segurança de ensaios clínicos - Item 7.0	Orientações sobre procedimento a serem seguidos para a notificação de SUSARs.