

? 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)



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 prestar esclarecimentos sobre 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.

O Documento não cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento da Legislação já existente.



DOCUMENTO DE PERGUNTAS E RESPOSTAS

RDC N° 945/2024 E IN N° 338/2024

Copyright©2025 Anvisa

Copyright©2025 Colaborador

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

Tiragem: 3^a 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

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

Edmilson Batista dos Santos

Fernando Casseb Flosi

Flávia Regina Souza Sobral

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



Sumário

1. SIGLÁRIO.....	5
2. INTRODUÇÃO.....	6
3. BASE LEGAL.....	7
4. OBJETIVO	7
5. PERGUNTAS E RESPOSTAS.....	7
5.1 Abrangência da RDC n° 945/2024	7
5.2 Instância Ética em Pesquisa Clínica (INAEP).....	7
5.3 Submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM).....	8
5.4 Plano de Desenvolvimento do Medicamento (PMDE)	11
5.5 Brochura do Investigador (BI)	11
5.6 Dossiê do Produto sob Investigação (DPI) ou Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD).....	12
5.7 Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC)	12
5.8 Plano de Análise Estatística (PAE) ou SAP	13
5.9 Plano de Investigação Pediátrica (PIP)	14
5.10 Modelo de Rótulo do Medicamento Experimental.....	15
5.11 Declaração sobre conformidade com as BPF.....	16
5.12 Medicamento Experimental registrado.....	17
5.13 Estudos de Interação Farmacocinética e de Biodisponibilidade Relativa (BDR) ou Bioequivalência(BE)	17
5.14 Modificações substanciais ao Produto sob Investigação	19
5.15 Emendas Substanciais ao Protocolo Clínico	19
5.16 Prazos para manifestação da Anvisa sobre ensaios clínicos.....	20
5.17 Exigências Técnicas.....	21
5.18 Inspeções em Boas Práticas Clínicas (BPC)	22
5.19 Importação de Produto sob Investigação.....	22
5.20 Início, término, suspensão ou cancelamento de ensaio clínico ou DDCM.....	23
6.0 Dúvidas Gerais.....	24
7. RECOMENDAÇÕES.....	25
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
9. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	27



I. SIGLÁRIO

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
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
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)
FAEC – Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico
GPBIO – Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
GESEF – Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
IMPD – *Investigational Medicinal Product Dossier*
IN – Instrução Normativa
ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica
PAE – Plano de Análise Estatística (*Statistical Analysis Plan -SAP*)
PIP - Plano de Investigação Pediátrica (PIP)
PDME – Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada



2. INTRODUÇÃO

Este documento de Perguntas e Respostas (P&R) reúne as 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 n° 945, de 29 de novembro de 2024, Instrução Normativa n° 338, de 29 de novembro de 2024 e a Instrução Normativa n° 345, de 20 de fevereiro de 2025, que alterou a IN n° 338/2024.

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. Outros itens ainda estão sendo consolidados, e precisam de uma revisão conjunta, pois são frutos das discussões, entendimento e alinhamento entre as áreas de pesquisa clínica e de registro de medicamentos sintéticos e biológicos (GESEF e GPBIO).

Os dados foram extraídos do Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária (Datavisa) e contemplam as exigências exaradas no período de janeiro de 2024 e agosto de 2025, relacionadas a 56 petições primárias de DDCM e 80 de DEEC, além de 25 petições secundárias de emendas ao protocolo clínico e 19 de modificação de produto sob investigação.

Para cada assunto relevante foi criada uma seção correspondente, com base na ordem dos artigos da RDC n° 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.

As abreviações utilizadas neste documento têm o mesmo significado das descritas na RDC 945/2024 e IN n° 338/2024 e nos manuais relacionados à norma.

Por fim, este Documento de Perguntas e Respostas é uma ação regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à norma sanitária (RDC n° 945/2024), 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 nas normas sanitárias vigentes.



3. BASE LEGAL

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 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.

4. OBJETIVO

Este documento de Perguntas e Respostas 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.

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 anuênciam 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 anuênciam 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 (INAEPE)

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

As decisões das instâncias ética e regulatória são paralelas e independentes, no entanto, o ensaio para fins de registro de medicamento só poderá ser iniciado após a aprovação de ambas. A partir de 27/02/2018, o parecer da avaliação ética não necessita mais ser



apresentado à Anvisa para anuênica de protocolos clínicos e emendas subsequentes (RDC n° 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.



5.3.4 - Como deve ser feita a submissão no caso de uma associação de dois medicamentos?

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

Se forem medicamentos distintos para uso combinado/conjunto em todas as indicações, um único DDCM deve ser protocolizado, e toda a documentação de qualidade e a Brochura do Investigador para cada medicamento deve ser incluída,

Se forem medicamentos distintos para uso de forma independente no ensaio clínico, um DDCM para cada medicamento deve ser protocolizado, e o patrocinador deve escolher um dos DDCMs ao qual o DEEC será vinculado. Deve-se anexar um ofício em cada DDCM informando a relação entre eles.

Nesta situação em que um ensaio clínico envolve diferentes medicamentos (DDCMs), a avaliação é iniciada somente quando todos os DDCMs estiverem sido protocolizados e a emissão do Documento para Importação(DI) somente será realizada após a avaliação de ambos os processos, incluindo o DEEC, exceto para os casos de antecipação do DI, previsto na norma.

Além disso, a empresa responsável pelo DDCM ao qual foi vinculado o protocolo clínico (DEEC), será aquela que deverá notificar os eventos adversos, enviar os relatórios anuais e final e cumprir com as demais obrigações relacionadas ao ensaio clínico descritas da RDC 945/2024. Adicionalmente, o DI será enviado para esta empresa.

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 da Anvisa apenas aceita 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.



DOCUMENTO DE PERGUNTAS E RESPOSTAS

RDC N° 945/2024 E IN N° 338/2024

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 devem ser apresentados preferencialmente em língua portuguesa.

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

Por enquanto somente os códigos abaixo podem ser protocolizados pelo sistema SOLICITA.

Em breve os demais assuntos poderão ser protocolizados pelo sistema SOLICITA. Já foram feitos testes do sistema com a participação do setor regulado e estão sendo realizados os ajustes sugeridos pelos participantes. Oportunamente a Anvisa comunicará ao setor sobre o início do sistema SOLICITA para os demais códigos de assuntos.

1362 ENSAIOS CLÍNICOS - Solicitação de Correção de Dados na Base; 1363 ENSAIOS CLÍNICOS – Aditamento; 1371 ENSAIOS CLÍNICOS - Reconstituição de documentação; 1379 ENSAIOS CLÍNICOS - Recurso Administrativo; 10767 ENSAIOS CLÍNICOS - Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico a pedido; 10819 ENSAIOS CLÍNICOS - Modificação de DDCM - Exclusão de Protocolo de ensaio clínico; 10826 ENSAIOS CLÍNICOS - Cancelamento de DDCM a pedido; 10828 ENSAIOS CLÍNICOS - Suspensão temporária de DDCM; 10830 ENSAIOS CLÍNICOS - Suspensão temporária de Protocolo de Ensaio Clínico; 10831 ENSAIOS CLÍNICOS - Reativação de Protocolo de Ensaio Clínico suspenso; 10917 COPEC - Desistência de petição/processo a pedido; 11568 COPEC - Cópia de processo ou petição; 11577



COPEC - Cópia de processo ou petição para subsídio de recurso ; 11995 ENSAIOS CLÍNICOS - Retificação de Publicação – ANVISA; 11996 ENSAIOS CLÍNICOS - Retificação de Publicação – EMPRESA; 12094 COPEC - Resposta a Ofícios; 12130 ENSAIOS CLÍNICOS - Transferência Global de Responsabilidade sobre Ensaio Clínico ou Programa Assistencial de Medicamentos e Produtos Biológicos; 12382 ENSAIOS CLÍNICOS - Autorização de Aditamento por terceiro.

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 os 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,



DOCUMENTO DE PERGUNTAS E RESPOSTAS

RDC N° 945/2024 E IN N° 338/2024

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 possibilidade de submissão contínua de dados de estabilidade e outros dados será abordada no âmbito de uma Instrução Normativa específica

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(ai)s 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 em breve 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?

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?

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?

- nome, endereço e número de telefone do patrocinador, organização da pesquisa contratada ou investigador (o principal contato para informações sobre o produto, ensaio clínico e emergências);
- número de identificação do sujeito/número de tratamento e sempre que for pertinente, o número da visita;
- nome do investigador (se não estiver incluído nas informações dos incisos I ou IV);
- instruções de uso (pode ser feita referência a uma bula ou outro documento explicativo destinado ao participante do ensaio ou à pessoa que administra o produto); “apenas para uso em ensaio clínicos” ou texto similar

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 accidentalmente 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 n° 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 n° 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 dessa 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)

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, mas sim dos resultados dos estudos de farmacocinética ou literatura, dependendo do caso, conforme definido nas Notas Técnicas específicas.



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

Nota Técnica 118/2016: Estudos farmacocinéticos comparativos para DDCMs de biossimilares. Nesse caso, a avaliação entre COPEC/CETER se dá de forma conjunta. A COPEC avalia os dados de farmacodinâmica e a CETER de farmacocinética, conforme explicado na nota técnica.

Dessa forma, o documento a ser enviado à CETER é uma petição secundária ao DDCM (10900- Estudos Farmacocinéticos comparativos para medicamentos experimentais – Biossimilares – submetidos como DDCM).

Informações adicionais poderão ser obtidas por meio das Notas Técnicas disponíveis no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/informesmedicamentos>).

As duas áreas técnicas estão consolidando um documento de orientação ao setor, que será publicado em breve, especialmente relacionado aos estudos envolvendo os produtos Biossimilares.

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 e 118/2016, disponíveis no portal da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/informes-medicamentos>).

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 n° 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 validade 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 ocorrer alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos (aprovados anteriormente no DPI ou IMPD), que todos os resultados dos parâmetros de estabilidade estiverem dentro dos limites de especificação estabelecidos ou ainda, que a alteração do prazo de validade não esteja sendo respaldado por extrapolações baseadas em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e matrização). Neste caso, o relatório com os resultados dos estudos de estabilidade que subsidiaram a alteração 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, 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 presentes no DI, como por exemplo, prazo de validade 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 n° 205/2017 (doenças raras) e da RDC n° 1001, de 11 de dezembro de 2025?

RDC n° 205/2017:

Quando solicitar:

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

Prazo para enquadramento na categoria prioritária:

- *45 dias corridos (RDC n° 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 n° 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 n° 9/2015, o CE era considerado documento autorizador. No entanto, foi substituído pelo Documento para Importação (DI) conforme RDC n° 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, § 2º), 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, § 3º 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 diretamente para os Centros de Pesquisa, mantendo-os sob responsabilidade do patrocinador até a obtenção final de todas as aprovações ético-regulatórias do estudo?



Não. Por definição o produto sob investigação é o produto utilizado como medicamento experimental, comparador ativo ou placebo ou qualquer outro produto a ser utilizado em um ensaio clínico. Dessa forma, os labkits, assim como outros materiais e insumos se enquadram como produto sob investigação.

5.19.4 - 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 n° 172, de 8 de setembro de 2017 e RDC n° 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 n° 945/2024?

O código de assunto 10818 era o único código para protocolização de protocolos clínicos (DEECs) que não constava no PDME previamente aprovado e por isso era considerado como modificação ao DDCM. A partir da vigência da RDC n° 945/2024, foi criado um código de assunto específico para a atualização do PMDE (12373 – ENSAIOS CLÍNICOS – Notificação de Atualização de Plano de Desenvolvimento), não sendo mais necessário um 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 protocolos que foram protocolizados por este código de assunto. Dessa forma, para evitar que 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, e que seja enviado um SAT informando o número do expediente do Aditamento para que a área técnica proceda com a publicação do cancelamento do ensaio clínico.

6.0 Dúvidas Gerais

6.1 - 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.

6.2 - 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).

7. 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.

7.1. 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.

7.2. 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.

7.3. Cumprimento de exigências

- ✓ Enviar as respostas em português



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 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.

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.

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

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 763, de 25 de novembro de 2022. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 205, de 28 de dezembro 2017. Diário Oficial da União, 01 de dezembro de 2022.

Instrução normativa - IN n° 163, de 13 de julho de 2022 - Define, de forma complementar à Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 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 n° 344/1998, bem como os medicamentos que as contenham, exceto talidomida

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

Manual de Submissão dos Requisitos de Qualidade referente aos Produtos Sob Investigação utilizados em Ensaios Clínicos - Produtos Biológicos. 3^a Edição, 2019.COPEC.

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

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

Disponível no portal da Anvisa:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-09-de-2015.pdf>



DOCUMENTO DE PERGUNTAS E RESPOSTAS

RDC N° 945/2024 E IN N° 338/2024

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

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/notas-tecnicas/nota-tecnica-118-2016.pdf>

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).

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).

9. 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-capas: <ul style="list-style-type: none">Atualização do nome da gerência (Superintendência para Gerência Geral)Inclusão da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança de MedicamentosAtualização dos membros titulares/substitutos	Alteração para refletir as gerências e membros vigentes
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 petionados 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



DOCUMENTO DE PERGUNTAS E RESPOSTAS

RDC N° 945/2024 E IN N° 338/2024

3^a Edição (2025)

MEDICAMENTOS

PESQUISA CLÍNICA

		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 “ <i>Este formulário deve ser aditado à petição do ensaio clínico aprovado pela RDC 39/2008 e não ao DDCM.</i> ” 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