

Manual Para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

2ª edição
Brasília, 13 de novembro de 2024.

Copyright©2024 Anvisa. A reprodução parcial ou total deste documento por qualquer meio é totalmente livre, desde que citada adequadamente a fonte. A reprodução para qualquer finalidade comercial está proibida.

Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde - CPPRO

Mariana Marins Gradim

Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde - GGTPS

Karen de Aquino Noffs

Terceira Diretoria

Daniel Meirelles Fernandes Pereira

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. MODIFICAÇÕES AO DICD	2
3. EMENDAS AO PROTOCOLO.....	4
4. SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS	8
5. REFERÊNCIAS.....	10
ANEXOS.....	11

1. INTRODUÇÃO

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar as submissões de modificações ao Dossiê de Investigação Clínica de Dispositivo Médico (DICD), emendas aos planos de investigação clínica, suspensões e cancelamentos, conforme descrito nos capítulos III, IV e V da RDC 837/2024.

O documento desdobra-se em seções específicas para cada tipo de alteração. As alterações são descritas em detalhes, com exemplos e os respectivos assuntos de petição específicos.

Este manual é uma medida regulatória de caráter não vinculante adotada como complemento à legislação sanitária, com o propósito educativo de orientação relativa a rotinas e procedimentos para o cumprimento da legislação, não se destinando à ampliação ou restrição de requisitos técnicos ou administrativos estabelecidos.

As orientações contidas nesse manual ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade na forma e por período a serem estabelecidos pela Anvisa. Dessa forma, o presente manual está aberto a contribuições, com processo de revisão recorrente. As sugestões recebidas serão avaliadas para subsidiar a revisão do manual e consequente publicação de nova versão, a cada atualização.

Ressaltamos que as situações e exemplos constantes desse manual são ilustrativas, mas de forma alguma, restritivas ou exaustivas. Cada situação deve ser avaliada caso a caso, e contextos que fujam dos aqui descritos devem sempre ser acompanhados de justificativas.

2. MODIFICAÇÕES AO DICD

Modificações ao DICD, no contexto da RDC 837/2023, são definidas como quaisquer mudanças realizadas no contexto global do DICD – especialmente aquelas relacionadas à qualidade do produto em investigação – ou modificações administrativas, tais como as atualizações de formulário.

Todas as modificações devem ser apresentadas à Anvisa: as modificações substanciais devem ser protocolizadas quando de sua realização, e sua implementação deve aguardar manifestação desta agência, enquanto as não-substanciais devem ser apresentadas como parte do relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do dispositivo médico em investigação. Detalhes sobre os procedimentos para peticionamento serão descritos a seguir.

As modificações substanciais podem ser protocolizadas a qualquer momento após a submissão inicial do DICD, inclusive antes da manifestação final da Anvisa.

Para efeito da Resolução, as modificações substanciais consistem em alterações nas informações contidas na brochura do investigador e dossiê do dispositivo médico que potencialmente geram impacto na qualidade e segurança do dispositivo médico em investigação.

É responsabilidade do patrocinador avaliar se uma modificação é considerada substancial ou não, e seu impacto no desenvolvimento clínico. Essa avaliação deve sempre ser feita caso-a-caso, com base nos critérios acima e nos exemplos abaixo.

Seguem exemplos de modificações substanciais relacionadas à qualidade ou segurança do produto sob investigação. Ressaltamos que as listas abaixo são apenas ilustrativas, não exaurindo todas as possibilidades:

1. Modificações substanciais:

- a. Mudanças relacionadas ao projeto do dispositivo médico;
- b. Mudanças relacionadas ao desenho do dispositivo médico;
- c. Inclusão de nova apresentação;
- d. Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do produto sob investigação;
- e. Ampliação de uso;
- f. Inclusão de nova indicação terapêutica;

2. Modificações não-substanciais:

- a. Atualização do Formulário de Petição de DICD que não vislumbre as alterações supramencionadas;
- b. Alteração de rotulagem do produto sob investigação;
- c. Atualização de instruções de uso do dispositivo médico comparador;
- d. Correção ortográfica em documentos;
- e. Pequenos esclarecimentos.

Para a modificação de quaisquer informações contidas no Formulário, basta a submissão de novo formulário com as informações atualizadas e documento descrevendo as justificativas para cada mudança. Emenda a investigação clínica não constitui modificação, conforme explicado na próxima seção. Recomenda-se que modificações substanciais sejam acompanhadas de tabela comparativa, se aplicável.

O solicitante deve atualizar os formulários sempre que houver mudança nos dados ali contidos (e não apenas no momento de submissão dos relatórios anuais, por exemplo), pois estes dados refletem a publicidade das investigações clínicas no sítio eletrônico da Anvisa, e serão utilizados para orientar inspeções em Boas Práticas

Clínicas. A atualização desses formulários não depende de manifestação prévia da Agência.

As modificações substanciais devem constituir petição secundária à petição primária de submissão do DICD do Dispositivo Médico em Investigação.

As alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do Dispositivo Médico em Investigação, dispositivo simulado, comparador ativo ou placebo, conforme exemplos acima, devem utilizar o assunto de petição 80109 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação. Deve ser apresentada documentação (comparativa) da situação inicial e da proposta acompanhada de justificativa técnica e quaisquer documentos adicionais necessários para a comprovação de que a alteração não impactará no desenvolvimento clínico do produto.

Vale ressaltar que é responsabilidade do patrocinador avaliar e classificar as modificações previamente à submissão para a agência, de modo que seja feita uma análise de risco/benefício e necessidade de documentação comprobatória. Para maior agilidade e facilidade em submeter as modificações à análise, pode ser preenchido e submetido em conjunto com os demais documentos o Anexo I deste manual.

As modificações não-substanciais não possuem um assunto de petição específico, devendo ser integradas à petição 80122 – ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Final de Acompanhamento de Plano de Investigação Clínica (protocolo de pesquisa).

Nota: Para petições anteriores à vigência da RDC 837/2023, a exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) constitui uma modificação substancial, e possui assunto próprio, a saber:

- 80108 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DICD – Exclusão de Protocolo de ensaio clínico

3. EMENDAS AO PROTOCOLO

Emendas, no contexto da RDC 837/2023, são definidas como quaisquer alterações realizadas no(s) plano(s) de investigação clínica, sejam elas substanciais ou não.

Todas as emendas devem ser apresentadas à Anvisa, sendo que:

- As emendas substanciais devem ser protocolizadas quando de sua realização, e sua implementação deve aguardar manifestação desta agência.
- As não-substanciais devem ser apresentadas como parte do relatório anual de acompanhamento do plano de investigação clínica.

As emendas substanciais podem ser protocolizadas a qualquer momento após a submissão do DICD, inclusive antes da manifestação final da Anvisa.

Alterações substanciais são aquelas que atendem a um ou mais dos seguintes critérios:

- Alteração no plano de investigação clínica (ou seja, protocolo de ensaio clínico) que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes de pesquisa e/ou membros da equipe de pesquisa;
- Alteração no valor científico do plano de investigação clínica;

Conceitualmente, uma investigação clínica terá valor científico se:

- a) Avaliar uma intervenção terapêutica ou diagnóstica que pode levar a melhorias na saúde ou qualidade de vida; ou
- b) For um estudo etiológico, fisiopatológico ou epidemiológico preliminar para desenvolver tal intervenção; ou
- c) Testar uma hipótese que possa gerar importante conhecimento sobre a estrutura ou sobre o funcionamento de sistemas biológicos humanos, mesmo que esse conhecimento não tenha ramificações práticas imediatas.

Dessa forma, exemplos de alteração de valor científico são a mudança no perfil de comparabilidade (comparador ativo para série histórica, por exemplo), a inserção de braços experimentais adicionais ou alterações no plano de análise estatística.

É responsabilidade do patrocinador avaliar se uma emenda é considerada substancial ou não, e seu impacto no desenvolvimento clínico. Essa avaliação deve sempre ser feita caso a caso, com base nos critérios acima.

Seguem alguns exemplos para cada categoria de emendas, inclusive exemplos de situações que não configuram emenda. Ressaltamos que a lista abaixo é apenas ilustrativa, não exaurindo todas as possibilidades.

1. Emendas Substanciais:

- a. Mudança do objetivo primário do protocolo clínico;
- b. Mudança nos desfechos primários e/ou secundários;
- c. Uso de novo parâmetro para mensurar o desfecho primário;
- d. Novos dados ou interpretação sobre dados não clínicos, passíveis de impacto sobre a análise de risco;
- e. Mudança no critério estabelecido para término do protocolo, ainda que este já tenha terminado;

- f. Adição de braços experimentais;
- g. Alteração no número de participantes previsto para o estudo;
- h. Mudança nos critérios de inclusão e exclusão;
- i. Redução no número de visitas programadas;
- j. Mudança em procedimentos de diagnóstico ou monitoramentos médicos;
- k. Remoção do Comitê Independente de Monitoramento de Dados inicialmente previsto para o estudo;
- l. Mudança no produto sob investigação;
- m. Mudança no procedimento adotado para submeter o sujeito de pesquisa ao produto sob investigação;
- n. Mudança no desenho do protocolo clínico;
- o. Alteração no plano de análise estatística inicial.

2. Emendas não-substanciais:

- a. Alteração, adição ou remoção de desfechos exploratórios;
- b. Proposta de prorrogação ou continuidade da pesquisa com os mesmos participantes recrutados, sem alterações no desenho, nos métodos e nos objetivos do projeto original; ocorrendo tais alterações, deve ser submetido outro protocolo de pesquisa, e não uma emenda;
- c. Mudança na documentação usada pela equipe do estudo para captação e registro dos dados;
- d. Adição de monitoramento de segurança preventivo, não relacionado a quaisquer comunicados de segurança emitidos.
- e. Pequenos esclarecimentos ao protocolo;
- f. Correção ortográfica;
- g. Atualização de Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico.

O solicitante deve atualizar o Formulário de Petição para Anuência em Processo do Dossiê de Investigação Clínica de um Dispositivo Médico (DICD) sempre que houver mudança nos dados ali contidos (e não apenas no momento de submissão dos relatórios anuais, por exemplo), pois estes dados refletem a publicidade dos ensaios clínicos no sítio eletrônico da Anvisa e serão utilizados para orientar

inspeções em Boas Práticas Clínicas. A atualização desse formulário não depende de manifestação prévia da Agência, exceto quando houver:

- Alteração no título ou código do protocolo de ensaio clínico;
- Inclusão ou exclusão de produtos sob investigação a serem importados
- Alteração nas condições de armazenamento e prazo de validade dos produtos sob investigação.

Para esses casos, uma nova publicação em D.O.U. contendo os dados correspondentes será realizada.

3. Exemplos que não constituem emendas ao protocolo:

a. Atualização de Brochura do Investigador. Esta deve ser peticionada utilizando o assunto 80110 - ENSAIOS CLÍNICOS – Atualização de Brochura do Investigador – Dispositivos Médicos, a menos que também configure alteração no protocolo clínico. Neste caso, a alteração deve ser avaliada pelo Patrocinador e classificada como substancial ou não, e os procedimentos respectivos devem ser seguidos.

b. Mudanças no formulário de submissão do DICD ou nos documentos anexos. Estas devem ser peticionadas utilizando o assunto 80111 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração do Formulário de Petição de DICD.

c. Para petições anteriores à vigência da resolução RDC 837/2023, mudanças no formulário de submissão do protocolo clínico. Estas devem ser peticionadas utilizando o assunto 80111 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Petição de DICD

d. Proposta de extensão do protocolo clínico na qual esteja prevista alteração de desenho, métodos ou objetivos. Para esse tipo de mudança, um novo plano de investigação clínica deve ser submetido sob nova petição de anuência em processo de DICD, não cabendo emenda a protocolo já submetido, conforme explicitado nos exemplos de emendas não-substanciais.

e. Exclusão, cancelamento, suspensão ou reativação de plano de investigação clínica.

As emendas substanciais devem constituir petição secundária ao processo do DICD. Como sugestão para maior agilidade e facilidade em submeter as emendas à análise, pode ser preenchido e submetido juntamente aos demais documentos o Anexo II deste manual. O assunto específico de petição é 80113 - ENSAIOS CLÍNICOS – Emenda Substancial a Plano de Investigação Clínica

As emendas não-substanciais não possuem um assunto de petição específico, devendo integrar-se à petição 80120 – ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Anual de Acompanhamento do Plano de Investigação Clínica, com os mesmos documentos exigidos para as emendas substanciais.

4. SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS

- Para o DICD:

Um DICD pode ser cancelado ou suspenso. Essas situações possuem assuntos de petição próprios e não devem constituir nenhuma das petições de modificações mencionadas anteriormente. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deverá notificar a Anvisa no prazo máximo de 15 dias corridos.

Se o cancelamento se der a pedido da empresa, incluindo casos de cancelamento por motivos de segurança, deve ser utilizado o assunto de petição 80114 - ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DICD a pedido; se o cancelamento acontecer por transferência global de responsabilidade, o assunto de petição é 80284 - ENSAIOS CLÍNICOS - Transferência global de responsabilidade sobre ensaio clínico ou uso compassivo de dispositivos médicos. É importante lembrar que cancelamentos, nos termos da RDC 837/2023, são definitivos, não havendo possibilidade de reativação posterior, e que, uma vez cancelado um DICD, nenhuma investigação clínica a ele relacionada poderá ser continuada no país.

No caso específico do cancelamento de DICD a pedido, devem ser apresentados o plano de acompanhamento e as medidas de minimização/mitigação de riscos dos participantes das investigações clínicas em andamento.

Para as suspensões, o assunto a ser utilizado é 80116 - ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de DICD. Por definição, estas têm um caráter temporário, podendo ser revertidas com o assunto de petição 80117 - ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de DICD suspenso. A reativação depende de aprovação prévia da Anvisa.

- Para um Ensaio Clínico:

Para as petições submetidas à Anvisa anteriormente à publicação da Resolução RDC 837/2023, assim como o DICD, um ensaio clínico individual também pode ser cancelado ou suspenso. Essas situações possuem assuntos de petição próprios e não devem constituir nenhuma das petições de emendas mencionadas anteriormente. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deverá notificar a Anvisa no prazo máximo de 15 dias corridos, exceto nos casos de suspensão temporária como medida imediata de segurança, quando o prazo é de 7 dias corridos a contar da data de suspensão. Além disso, cancelamentos, nos termos da RDC 837/2023 são definitivos, não havendo possibilidade de reativação posterior.

É importante lembrar que o cancelamento se aplica apenas a planos de investigação clínica que já foram iniciados pelo patrocinador. Se o plano estiver previsto no DICD, mas ainda não tiver sido iniciado, deve ser feita a sua exclusão, conforme disposto na seção anterior.

Se o cancelamento se der a pedido da empresa, incluindo casos de cancelamento por motivos de segurança, deve ser utilizado o assunto de petição 80123 – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico a pedido – Dispositivos Médicos. No caso específico do cancelamento a pedido, devem ser apresentados o plano de acompanhamento e as medidas de minimização/mitigação de risco dos participantes da investigação clínica.

Para as suspensões, o assunto a ser utilizado é 80118 - ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de Protocolo de Ensaio Clínico – Dispositivos Médicos. Por definição, estas têm um caráter temporário, podendo ser revertidas com o assunto de petição 80119 - ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de Protocolo de Ensaio Clínico suspenso – Dispositivos Médicos. A reativação depende de aprovação prévia da Anvisa.

5. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 837, de 13 de dezembro de 2023, publicada no D.O.U. de 15 de dezembro de 2023. Dispõe sobre a realização de investigações clínicas com dispositivos médicos no Brasil. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 15 de dezembro de 2023.
2. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. IND Application Reporting: Protocol Amendments. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-application-reporting-protocol-amendments>. Acesso em 12 de novembro de 2024.
3. HEALTH CANADA. Guidance Document For Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/clinical-trials/clinical-trial-sponsors-applications.html>. Acesso em 12 de novembro de 2024

ANEXOS

ANEXO I

FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA MODIFICAÇÃO SUBSTANCIAL DO DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE DISPOSITIVO MÉDICO (DICD)



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde
Formulário de Petição para Modificação Substancial do Dossiê de
Desenvolvimento Clínico de Dispositivo Médico (DICD)

Identificação do Documento

(Para uso do órgão recebedor)

1	Número do Processo	2	Expediente (Dia / Mês / Ano) / /
Dados de Empresa			
3	Solicitante	4	Número de Autorização/Cadastro
5	Fabricante	6	Número de Autorização/Cadastro
Dados do DICD			
7	Tipo de Modificação: a) Exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s)? b) Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação? a. Se sim, vide item 8. c) Modificação oriunda de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias?	a) () Sim () Não b) () Sim () Não c) () Sim () Não	
8	Razões para Modificação Substancial: a) Mudanças relacionadas ao projeto do dispositivo médico; b) Mudanças relacionadas ao desenho do dispositivo médico; c) Inclusão de nova apresentação; d) Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do produto sob investigação; e) Ampliação de uso; f) Inclusão de nova indicação terapêutica; g) Mudanças relacionadas à embalagem do Dispositivo Médico em Investigação? h) Inclusão de nova apresentação; i) Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do Dispositivo Médico em Investigação? j) Outras modificações? a. Se sim, especificar:	a) () Sim () Não b) () Sim () Não c) () Sim () Não d) () Sim () Não e) () Sim () Não f) () Sim () Não g) () Sim () Não h) () Sim () Não i) () Sim () Não j) () Sim () Não	

ANEXO II

FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA EMENDA SUBSTANCIAL A PLANO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Coordenação de Pesquisa Clínica em Produtos para a Saúde
Formulário de Petição para Emenda Substancial a Plano de Investigação Clínica

Identificação do Documento

(Para uso do órgão receptor)

1	Número do Processo	2	Expediente (Dia / Mês / Ano) / /	
<i>Dados de Empresa</i>				
3	Solicitante	4	Número de Autorização/Cadastro	
5	Fabricante	6	Número de Autorização/Cadastro	
<i>Dados do Plano de Investigação Clínica (Protocolo Clínico)</i>				
7	Assunto da Petição (códigos e descrição)	8	Fato Gerador (datavisa)	
9	Título e Código do Protocolo de Ensaio Clínico	10	Nº do Protocolo (Versão e data)	
		11	Fase do Ensaio I () II () III () IV () () Viabilidade () Pivotal () outros, especificar _____	
12	Tipo de Emenda Substancial: a) Mudança do objetivo primário do protocolo clínico b) Mudança nos desfechos primários e/ou secundários c) Uso de novo parâmetro para mensurar o desfecho primário d) Novos dados ou interpretação sobre dados não clínicos, passíveis de impacto sobre a análise de risco; e) Mudança no critério estabelecido para término do protocolo, ainda que este já tenha terminado; f) Adição de braços experimentais; g) Alteração no número de participantes previsto para o estudo; h) Mudança nos critérios de inclusão e exclusão; i) Redução no número de visitas programadas; j) Mudança em procedimentos de diagnóstico ou monitoramentos médicos;		a) () Sim () Não b) () Sim () Não c) () Sim () Não d) () Sim () Não e) () Sim () Não f) () Sim () Não g) () Sim () Não h) () Sim () Não i) () Sim () Não j) () Sim () Não k) () Sim () Não	

	<p>k) Remoção do Comitê Independente de Monitoramento de Dados inicialmente previsto para o estudo;</p> <p>l) Mudança no produto sob investigação;</p> <p>m) Mudança no procedimento adotado para submeter o sujeito de pesquisa ao do produto sob investigação;</p> <p>n) Mudança no desenho do protocolo clínico;</p> <p>o) Alteração no plano de análise estatística inicial.</p> <p>p) Outras modificações?</p> <p>a. Se sim, especificar:</p>	<p>l) () Sim () Não</p> <p>m) () Sim () Não</p> <p>n) () Sim () Não</p> <p>o) () Sim () Não</p> <p>p) () Sim () Não</p>
--	--	---