

VOTO Nº 29/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.903805/2025-14

Analisa a abertura de processo regulatório e alteração da IN nº 338 de 29 de novembro de 2024, que estabelece, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA nº 945, de 29 de novembro de 2024, a lista de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE), 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.

Área responsável: COPEC/DIRE2

Agenda Regulatória 2024/2025: Tema 8.32 - Revisão do Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil (Revisão da RDC nº 9/2015).

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trato da abertura de processo regulatório e de alteração pontual da Instrução Normativa – IN nº 338 de 29 de novembro de 2024 (3441619), que estabelece, nos termos da RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024, a lista de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE) e detalha os

critérios para a adoção do procedimento otimizado de análise por *reliance* e por avaliação de risco e complexidade de petições de Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento (DDCM), de Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC), e modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico.

O formulário de abertura de processo regulatório foi devidamente aportado ao presente processo, e avaliado pela Assessoria de Melhoria da Qualidade Regulatória (ASREG), por meio do PARECER Nº 3/2025/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (3434435).

Este é o breve relatório. Passo à minha análise.

2. **Análise**

Inicialmente, faço uma breve contextualização sobre o recente marco regulatório vigente afeto à pesquisa clínica de medicamentos no país. A RDC nº 945/2024 dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para a realização de ensaios clínicos no país, visando a posterior concessão de registro de medicamentos, e substitui a RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. A Instrução Normativa nº 338/ 2024, norma sobre a qual trago proposta de alteração pontual, é complementar à RDC nº 945/2024 e estabelece a lista de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE). Também detalha os critérios para a adoção do procedimento otimizado de análise por *reliance* e por avaliação de risco e complexidade de petições de DDCM, de DEEC, modificações substanciais ao produto sob investigação e emendas substanciais ao protocolo clínico.

A publicação desses normativos foi decorrente de processo regulatório iniciado em dezembro de 2021, com o objetivo de revisar a RDC nº 9/2015. Nos quase 10 anos de vigência da citada RDC, os avanços na área de pesquisa clínica e os aprendizados da pandemia de Covid-19 trouxeram a necessidade do aprimoramento da regulação com o foco no risco, permitindo otimizar e racionalizar as ações de regulamentação sobre o tema, propiciando um ambiente regulatório mais favorável às pesquisas clínicas, sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos experimentais.

A IN nº 338/2024 é resultado do desmembramento do texto da minuta de RDC nº 945/2024, atendendo a um número expressivo de contribuições registradas na consulta

pública realizada, que sugeriram que os critérios para a categorização de risco e complexidade de ensaios clínicos e do medicamento experimental, bem como a definição de Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes, fossem desmembrados da proposta de RDC e contempladas por meio de Instrução Normativa.

Importante pontuar que a discussão sobre a revisão da RDC nº 9/2015 coincidiu com a promulgação da Lei nº 14.874 de 28 de maio de 2024, que dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. A Lei representa um avanço na regulamentação de ensaios clínicos no Brasil, sobretudo no que se refere aos aspectos éticos e regulatórios. Nesta direção, a RDC nº 945/2024 e a IN nº 338/2024 adotaram definições mais precisas para categorias de risco, fases dos estudos e requisitos técnicos. Entretanto, também impôs um desafio à Agência de avaliar as petições de desenvolvimento de medicamentos e de estudos clínicos em 90 dias.

Por consequência, fez-se imperativo lançar mão de ferramentas que permitissem otimizar nossas análises. Nesse sentido, ressalto que a classificação de risco e de complexidade de ensaios clínicos possibilita a distinção entre estudos de baixo, moderado e alto risco, considerando o tipo de intervenção, o público-alvo e a complexidade do protocolo de ensaio clínico. Adicionalmente, considera o perfil de segurança dos medicamentos experimentais como base na experiência de uso, seja no Brasil ou em qualquer outro país. Dessa forma, para medicamentos já registrados, cujo perfil de segurança é conhecido, há a possibilidade de se aplicar um procedimento otimizado de análise.

Ademais, o procedimento otimizado poderá ser utilizado nos casos em que o protocolo clínico e dossiê do medicamento experimental, submetidos para apreciação da Anvisa, já tenham sido avaliados por outra Autoridade Regulatória estrangeira Equivalente. Essa medida permite redução da duplicidade de análises em casos de aprovação prévia por uma das autoridades equivalentes, e dar maior agilidade ao processo decisório da Anvisa. Entendo que este procedimento é especialmente importante para reduzir os prazos de decisão para ensaios clínicos globais, para os quais ocorre competição entre os países para inclusão de participantes.

No que se refere à mudança pontual da IN nº

338/2024, que trago à deliberação deste Colegiado, está sendo proposta a exclusão da alínea “e”, inciso VIII, Art. 3º, que trata da **análise interina** como um dos critérios para categorizar um ensaio clínico como de maior complexidade. Ademais, nesta oportunidade, estão sendo realizadas pequenas correções gramaticais da supracitada IN.

De acordo com o texto atual da referida IN, havendo a previsão no protocolo clínico de realização de análise interina, independentemente de sua finalidade, já seria suficiente para considerar o estudo como sendo complexo. Dessa forma, o estudo passaria a fazer parte do **conjunto de estudos complexos para os quais a IN veta a aplicação do procedimento otimizado de análise com base no reconhecimento de análise realizada por autoridade regulatória equivalente (AREE) pelo mecanismo de confiança regulatória (Reliance)**, como se observa a seguir, no texto da IN 338/2024:

Art. 3º Para efeitos desta Instrução Normativa são adotadas as seguintes definições:

[...]

*VIII - **Ensaio clínico complexo**: ensaio clínico não convencional no sentido de que possui elementos, características, métodos, ou a combinações deles, incluindo novas abordagens, que conferem complexidade ao seu desenho, condução, análises ou relatórios, como nos casos a seguir:*

*a) ensaios que estudam múltiplas terapias ou múltiplas indicações em um único ensaio clínico, chamados de **protocolos mestres ou master protocols** (em inglês, Basket trials, Umbrella trials, Platform trials)*

*b) novos desenhos de **ensaios adaptativos** que permitem que alterações planejadas no protocolo do estudo ocorram em momentos pré-especificados durante o ciclo de vida de um ensaio;*

[...]

e) ensaios clínicos contendo análises interinas;

[...]

Art. 6º. Dentre os documentos exigidos para a instrução de cada tipo de petição, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 945, de 29 de novembro de 2024, aos documentos listados a seguir poderá ser aplicado o procedimento otimizado de análise com base em práticas de confiança regulatória (Reliance):

*I - brochura do Investigador (BI), **exceto quando se***

tratar de ensaio clínico complexo, vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares;

[...]

III - o protocolo do ensaio clínico, **exceto quando se tratar de ensaio clínico complexo,** vacinas profiláticas e terapêuticas e produtos biossimilares

Nesse contexto, faz-se importante destacar que há um grande potencial de parte significativa dos ensaios clínicos submetidos à Anvisa se enquadrarem no procedimento otimizado de análise pelo mecanismo de confiança regulatória (*Reliance*), nos termos trazidos pela RDC 945, de 2024. Com base na experiência ocorrida durante o enfrentamento da pandemia de Covid-19, sob a vigência das RDC nº 601/2022 e RDC nº 573/2021, no período de outubro de 2021 a maio de 2024, verificou-se que, somente em 2023, das 299 petições primárias avaliadas (DEECs), 56% (168) foram enquadradas no procedimento otimizado ou simplificado de análise, o que gerou significativa redução no tempo de análise, variando de 40 a 60%.

Vista disso, o fato da IN nº 338/2024 estabelecer a não aplicação do procedimento otimizado de análise por *reliance* para ensaios clínicos que preveem a realização de análise interina, de forma ampla, tornou-se um impeditivo para que um número significativo de petições possa ser enquadrado nesse mecanismo de confiança regulatória.

No que tange ao conceito de análise interina, também conhecida pelo termo *análise intermediária*, ela se refere à uma análise dos dados atuais do estudo que ainda está em andamento. Essas análises têm o potencial de resultar em modificações do protocolo clínico ou na condução do ensaio clínico, que pode resultar na interrupção do estudo. Ressalto que essas análises são a base para modificações nos desenhos adaptativos dos estudos, que podem representar desafios operacionais devido à sua complexidade. O desenho adaptativo pode melhorar a eficiência do ensaio para o patrocinador e os participantes do ensaio. No entanto, se não for realizada corretamente, existe um alto risco de que esse ensaio possa gerar resultados clínicos de difícil interpretação.

Nesse sentido, destaco que os ensaios clínicos adaptativos são exemplos de delineamentos de estudos que podem sofrer modificações em seu protocolo clínico ou na sua própria condução a partir dos resultados de **análises interinas**.

Logo, os **ensaios clínicos adaptativos** são considerados ensaios clínicos complexos e por isso foram devidamente contemplados na IN nº 338/2024 (alínea “b”, inciso VIII, Art. 3º).

Outros tipos de delineamentos de ensaio clínicos em que as **análises interinas** são utilizadas, são os chamados protocolos mestres (*Master Protocols*). Os protocolos mestres são considerados como **estudo de cesta** (*basket trial*), **estudo guarda-chuva** (*umbrella trial*) ou **ensaio de plataforma** (*platform trial*). Esses tipos de delineamentos representam uma estrutura de ensaio clínico inovadora que visa acelerar o desenvolvimento clínico de medicamentos, aumentar a eficiência do estudo e, eventualmente, disponibilizar medicamentos inovadores mais rapidamente à população. Permitem, ainda, incluir várias doenças ou vários biomarcadores/populações e recrutar populações de pacientes mais amplas em comparação com os ensaios clínicos tradicionais que acomodam apenas uma doença/biomarcador e, portanto, reduzem a taxa geral de falha da triagem e aumentam a eficiência do estudo, especialmente para doenças raras. Esses estudos também foram devidamente contemplados na IN nº 338/2024 como estudos complexos (alínea “a”, inciso VIII, Art. 3º).

Portanto, os principais ensaios clínicos considerados complexos nos quais as **análises interinas** têm um papel fundamental, como os desenhos adaptativos e os protocolos mestres, **foram devidamente contemplados na IN nº 338/2024**. A área técnica ressalta, ainda, que o fato de ensaio clínico prever a realização de **análise interina**, sem o devido detalhamento sobre a finalidade dessa análise, tal como descrito atualmente na IN nº 338/2024, torna esse critério muito amplo e irrestrito, e não necessariamente caracteriza um estudo complexo.

Logo, entende-se que outras situações nas quais a aplicação das **análises interinas** possa tornar os ensaios clínicos complexos devem ser tratadas de forma específica e incluídas na IN nº 338/2024 em atualizações futuras. Nesta esteira, a área técnica reitera a necessidade de exclusão da alínea “e”, inciso VIII, Art. 3º da IN nº 338/2024, por considerar que o fato do protocolo clínico prever a realização de **análises interinas** não significa necessariamente que o ensaio seja complexo, sem levar em conta as devidas especificidades.

Como medida adicional à exclusão da alínea “e”, inciso VIII, Art. 3º, que trata do critério de análise interina, a área

técnica propõe a revisão do Manual para Submissão de DDCM e DEEC, para incluir recomendações sobre Boas Práticas em análises interinas, a fim de mitigar a ocorrência de possíveis vieses na interpretação dos resultados preliminares dos ensaios clínicos.

Oportuno informar, ainda, que o critério de **análises interinas** incluído na IN nº 338/2024 não constava no texto disponibilizado na CP 1.257/2024 da RDC nº 945/2024, tendo em vista que sua inclusão se deu a partir de sugestão de cidadão por meio de contribuição daquela CP, que foi acatada pela área técnica à época. Por essa razão, após tomar conhecimento do texto definitivo publicado na IN nº 338/2024, diferentes Associações do setor regulado encaminharam manifestações à Anvisa (SEI 3340375), (SEI 3347861), para que houvesse avaliação sobre a exclusão desse critério na referida IN. Em ato contínuo, conforme exposto, a área técnica entendeu que a forma como o critério foi inserido na minuta de IN foi, de fato, equivocada.

No que se refere à dispensa de Análise de Impacto Regulatório (AIR) e de Consulta Pública (CP), a ASREG se manifestou, por meio do PARECER Nº 3/2025/SEI/ASREG/GADIP/ANVISA (3434435), indicando que não constava justificativa para dispensa de AIR e CP por baixo impacto, nos termos do art. 4º, inciso III, do Decreto nº 10.411, de 30 de junho de 2020. Entretanto, repiso que, conforme exposto no PARECER Nº 1/2025/SEI/COPEC/DIRE2/ANVISA e no Despacho nº 55/2025/SEI/COPEC/DIRE2/ANVISA, o critério de **análises interinas** incluído na IN nº 338/2024 não constava no texto disponibilizado na CP 1.257/2024 da RDC nº 945/2024, e sua inclusão se deu a partir de sugestão de cidadão por meio de contribuição por aquela CP. No entanto, a própria área técnica já destacou nos citados Parecer e Despacho que, ao avaliar melhor o impacto dessa inclusão pós CP, identificou que o critério posto, sem as devidas especificações de finalidade, como é o caso em epígrafe, impõe uma barreira irrestrita e injustificável para utilização de *reliance*, além de configurar uma redundância técnica, visto que os casos específicos para os quais o referido critério é reconhecidamente relevante foram devidamente contemplados; alínea “a”, inciso VIII, Art. 3º e alínea “b”, inciso VIII, Art. 3º da IN nº 338/2024, que tratam, respectivamente, dos chamados protocolos mestres e ensaios clínicos adaptativos.

Nesta esteira, entendo que resta claro que se trata de uma alteração de baixo impacto, uma vez que a exclusão desse

critério, inserido na norma após a CP realizada, não provoca aumento expressivo de custos para os agentes econômicos ou para os usuários dos serviços prestados e nem aumento expressivo de despesa orçamentária ou financeira; nem tão pouco repercute de forma substancial nas políticas públicas de saúde, de segurança, ambientais, econômicas ou sociais.

Em relação à análise jurídica da proposta que trago à apreciação deste Colegiado, a Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou por meio do PARECER n. 00020/2025/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (3440775), e concluiu pela juridicidade da proposta, indicando ajustes textuais, os quais foram acatados pela área técnica.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de destacar que estão sendo envidados esforços da Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos (COPEC) para avaliar o passivo de petições (40 DDCM e 22 DEEC) que foram protocoladas na Agência antes de se iniciar a vigência da Lei nº 14.874 de 28 de maio de 2024, ou seja, para as quais não aplicar-se-ia o prazo de 90 dias para análise.

Nesse sentido, a fim de evitar distorções entre os prazos de análises entre as petições pré e pós-vigência da citada Lei, a equipe técnica já conseguiu avaliar 20 petições de DDCM, e a expectativa é que as demais sejam avaliadas até o final do mês de fevereiro do corrente ano.

3. **Voto**

Diante de todo o exposto, voto favoravelmente pela abertura de processo regulatório, com dispensas de AIR e CP, e pela alteração da IN nº 338 de 29 de novembro de 2024 (3441619) , que estabelece, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA nº 945, de 29 de novembro de 2024, a lista de Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREE), 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.

Este é o voto que submeto à deliberação desta Dicol.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 20/02/2025, às 09:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3424514** e o código CRC **26E640FC**.

Referência: Processo nº
25351.903805/2025-14

SEI nº 3424514