



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 260, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2018
(Publicada no DOU nº 249, de 28 de dezembro de 2018)

Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 11 de dezembro de 2018, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Define os procedimentos e os requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução aplica-se aos ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional, que serão desenvolvidos no Brasil, para fins de comprovação de segurança, eficácia ou de eficácia e segurança.

Parágrafo único. O registro e pós-registro de produtos de terapias avançadas deve seguir regulamentação específica.

Art. 3º Esta Resolução não se aplica a:

I - ensaios clínicos com os medicamentos de que trata a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, ou suas atualizações; e

II - ensaios clínicos com dispositivos médicos de que trata a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 10, de 20 de fevereiro de 2015, ou suas atualizações.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Seção III

Das Definições

Art. 4º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - Auditoria: análise sistemática e independente das atividades e documentos relativos ao ensaio clínico, com vistas a determinar se as atividades avaliadas foram adequadamente desempenhadas e os dados registrados, analisados e relatados com precisão, ao cumprir o protocolo, os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) do patrocinador, as boas práticas clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis;

II - Boas Práticas em Células: parte da garantia da qualidade que assegura que as células e os produtos de terapias avançadas sejam manipulados e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido;

III - Boas Práticas Clínicas (BPC): padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos, com vistas a garantir que os dados e os resultados relatados tenham credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estejam protegidos;

IV - Boas Práticas de Laboratório (BPL): sistema de qualidade que abrange todo o processo organizacional e as condições nas quais os estudos não-clínicos de saúde são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados;

V - Brochura do Pesquisador: compilado de dados clínicos e não-clínicos relativo a produto de terapia avançada investigacional, que tenha relevância para o estudo do uso desse produto em seres humanos;

VI - Centro de Ensaio Clínicos: organização pública, privada ou filantrópica, legitimamente constituída e devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), onde são realizados ensaios clínicos;

VII - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP): instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde, conforme definido pela Resolução CNS nº 446, de 11 de agosto de 2011, que tem como principal atribuição o exame dos aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos e a coordenação da rede de Comitês de Ética em Pesquisa das instituições;

VIII- Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio): instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, para prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados (construção, experimentação, cultivo, manipulação, transporte, comercialização, consumo, armazenamento, liberação e descarte), com base na avaliação de seu risco zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente;

IX - Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas com seres humanos em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos;

X - Comitê Independente de Monitoramento de Segurança: comitê independente instituído para o monitoramento dos dados de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos para a emissão de recomendações sobre a continuação, a modificação ou a suspensão desses ensaios;

XI - Componente Ativo: células ou substâncias que desempenham efeito necessário à atividade terapêutica pretendida, utilizado na produção do produto de terapia avançada;

XII - Comunicado Especial (CE): documento emitido pela Anvisa, de caráter autorizador, necessário para o início do ensaio clínico no Brasil e, quando aplicável, para a solicitação de importação ou exportação de produto de terapia avançada investigacional;

~~XIII - Comunicado Especial Específico (CEE): documento emitido pela Anvisa necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico com produto de terapia avançada classe I, para ensaio clínico sujeito ao regime de Notificação e para ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional em andamento antes da publicação desta Resolução;~~

XIII - Comunicado Especial Específico (CEE): documento emitido pela Anvisa necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico sujeito ao regime de Notificação e para ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional em andamento antes da publicação desta Resolução; **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 453, de 17 de dezembro de 2020)**

XIV- Data de Início do Ensaio Clínico: corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no mundo;

XV -Data de Início do Ensaio Clínico no Brasil: corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no Brasil;

XVI- Data de Término do Ensaio Clínico - corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no mundo;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XVII - Data de Término do Ensaio Clínico no Brasil: corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no Brasil ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico;

XVIII- Desvio ao Protocolo de Ensaio Clínico: qualquer não cumprimento dos procedimentos ou dos requisitos definidos na versão aprovada do protocolo de ensaio clínico, sem implicações maiores para a integridade do ensaio, a qualidade dos dados ou os direitos e a segurança dos participantes do ensaio clínico;

XIX- Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Produto de Terapia Avançada Investigacional (DDCTA): conjunto de documentos e informações que compõe o processo de anuência de ensaio clínico de produto de terapia avançada classe II;

XX - Dossiê Simplificado para Ensaio Clínico com Produto de Terapia Avançada Investigacional (DSCTA): conjunto de documentos e informações que compõe o processo submetido à Anvisa relativamente a ensaio clínico com produto de terapia avançada classe I;

XXI - Ensaio Clínico: pesquisa conduzida em seres humanos, com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos; descobrir ou confirmar os efeitos terapêuticos; identificar qualquer evento adverso; e/ou estudar a absorção, distribuição, mecanismo de ação, metabolismo e excreção do produto de terapia avançada investigacional, com vistas a verificar sua segurança e/ou eficácia;

XXII - Evento Adverso: qualquer ocorrência clínica adversa em um paciente ou participante de ensaio clínico a quem um produto de terapia avançada investigacional haja sido administrado, tendo como consequência qualquer sinal clínico, sintoma, infecção ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados de exames laboratoriais fora da faixa de referência), quer seja relacionado ao produto ou não;

XXIII – Evento Adverso Grave: ocorrência clínica adversa em um paciente, relacionada ao produto de terapia avançada investigacional, ocorrendo em qualquer dose, e que resulte em um ou mais dos seguintes desfechos:

- a) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- b) internação hospitalar do paciente ou prolongamento de internação existente;
- c) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- d) suspeita ou transmissão de agente infeccioso por meio do produto de terapia avançada;
- e) ameaça à vida;
- f) evento clinicamente significante;

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

g) óbito.

XXIV - Excipiente: qualquer componente do produto final, adicionado intencionalmente a sua formulação, que não seja o componente ativo, as impurezas e o material da embalagem;

XXV - Formulário de Relato de Caso (FRC): documento impresso, ótico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico, incluindo eventos adversos que, de acordo com o protocolo, devem ser relatadas ao patrocinador;

XXVI - Inspeção em BPC: ato de conduzir revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade sanitária relativos ao ensaio clínico e que possam ser encontrados no local onde o ensaio é conduzido, nas instalações do patrocinador e/ou da organização representativa de pesquisa clínica (ORPC), ou em outros locais que a autoridade considere apropriados;

XXVII – Matéria-Prima: qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, utilizada na produção do componente ativo e que não se destina a ser parte integrante do produto final. São exemplos de matérias-primas: meios de cultura, fatores de crescimento, células acessórias e ácidos nucleicos.

XXVIII - Material de Partida: material utilizado na produção do produto de terapia avançada e que faça parte do produto final, incluindo os de origem biológica e não biológica. São exemplos de materiais de partida: células ou tecidos retirados de um doador, suportes e matrizes ou biomateriais combinados com células manipuladas;

XXIX - Monitoria: ato de rever continuamente um Ensaio Clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o Protocolo de Ensaio Clínico, os POP, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis;

XXX - Notificação de Ensaio Clínico: informações a serem encaminhadas à Anvisa para fins de realização de ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV);

XXXI - Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC): toda empresa regularmente instalada em território nacional, contratada pelo patrocinador ou pelo pesquisador-patrocinador, que assuma, parcial ou totalmente, suas atribuições junto à Anvisa;

XXXII - Patrocinador: pessoa física ou jurídica responsável por ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos e apoio institucional, relacionadas aos ensaios clínicos, responsável, perante a Anvisa, pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XXXIII - Pesquisador: pessoa física capacitada e treinada, responsável pela coordenação e condução do protocolo de ensaio clínico, de acordo com as descrições nele contidas. Se o estudo for conduzido por um grupo de pessoas, o pesquisador líder do grupo é denominado pesquisador principal;

XXXIV - Pesquisador-Patrocinador: pessoa física, capacitada e treinada, responsável pela coordenação e condução do protocolo de ensaio clínico, de acordo com as descrições nele contidas, com recursos financeiros e materiais próprios ou de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa. É a pessoa física responsável, perante a Anvisa, pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico;

XXXV - Placebo: formulação inerte, sem componentes ativos, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou comparador com o produto de terapia avançada investigacional;

XXXVI - Produto de Engenharia Tecidual: produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XXXVII - Produtos de Terapias Avançadas: são os produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e os produtos de terapia gênica;

XXXVIII - Produto de Terapia Avançada classe I: produto de terapia celular avançada submetido a manipulação mínima e que desempenha no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XXXIX - Produto de Terapia Avançada classe II: produto de terapia celular avançada submetido a manipulação extensa, produto de engenharia tecidual e produto de terapia gênica;

XL - Produto de Terapia Avançada Investigacional: produto de terapia avançada a ser investigado em ensaio clínico;

XLI - Produto de Terapia Celular Avançada: produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

XLII - Produto de Terapia Gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucléico recombinante, com o objetivo de modificar (regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética) ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico;

XLIII - Produto Final: consiste no produto terminado que tenha completado todas as suas fases de produção;

XLIV - Protocolo de Ensaio Clínico: documento que descreve os objetivos, o contexto, a fundamentação, o desenho, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização do ensaio clínico;

XLV - Violação ao Protocolo de Ensaio Clínico: qualquer não-cumprimento no protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que possa comprometer a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio.

Seção IV

Do Centro de Ensaio Clínicos

Art. 5º O centro de ensaios clínicos deve possuir licença sanitária vigente, emitida pelo órgão competente de vigilância sanitária estadual, municipal ou do Distrito Federal, salvo os estabelecimentos integrantes da Administração Pública ou por ela instituídos, conforme o disposto no parágrafo único do art. 10 da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, e em disposições legais estaduais, municipais ou do Distrito Federal complementares.

Art. 6º O centro de ensaios clínicos deve possuir instalações adequadas à condução do protocolo de ensaio clínico, no tocante à estrutura física, aos equipamentos, aos instrumentos e aos recursos humanos, devendo, no que couber, seguir o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 63, de 25 de novembro de 2011, ou suas atualizações.

CAPÍTULO II

DAS RESPONSABILIDADES

Seção I

Das Responsabilidades do Patrocinador e do Pesquisador-Patrocinador

Art. 7º Ao patrocinador e ao pesquisador-patrocinador são atribuídas as seguintes responsabilidades:



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

I – elaborar e submeter, perante a Anvisa, o DDCTA ou o DSCTA, para os ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil;

II - implementar e manter sistemas de garantia de qualidade e controle de qualidade para assegurar que os ensaios clínicos realizados sejam documentados e relatados conforme as BPC;

III - selecionar pesquisadores, estabelecimentos fornecedores, centros de processamento celular e centros de ensaios clínicos qualificados, garantindo assim a condução dos ensaios clínicos de acordo com as BPC;

IV - garantir profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos ensaios clínicos, gerenciar os dados produzidos, conduzir análise estatística e elaborar relatórios;

V - manter os dados relacionados ao ensaio clínico com o produto de terapia avançada investigacional em arquivo, físico ou digital, pelo período de 10 (dez) anos após a conclusão ou descontinuação do ensaio clínico ou, em caso de registro do produto, após a data de concessão do respectivo registro;

VI - assegurar que o produto de terapia avançada investigacional a ser disponibilizado esteja de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, que dispõe sobre as Boas Práticas em Células humanas, para uso terapêutico e pesquisa clínica, ou suas atualizações;

VII - garantir, quando couber, que a importação do produto de terapia avançada investigacional se limite ao quantitativo necessário para a execução do ensaio clínico, bem como por distribuí-lo apenas às instituições informadas no dossiê do ensaio clínico e autorizadas pelos respectivos comitês de ética do sistema CEP/CONEP;

VIII – apresentar evidências, quando couber, de que os dados obtidos em ensaios não-clínicos, sobre segurança e eficácia do produto de terapia avançada investigacional, sejam suficientes para justificar a exposição humana na população a ser estudada, pela via de administração e dosagem escolhidas e pela duração do tratamento proposto;

IX - custear o atendimento e o acompanhamento médico aos participantes acometidos de eventos adversos até a sua resolução ou estabilização e;

X – informar prontamente aos pesquisadores, caso o ensaio clínico venha a ser finalizado prematuramente ou suspenso, qualquer o motivo.

Art. 8º O patrocinador ou o pesquisador-patrocinador é responsável pela destinação final do produto de terapia avançada investigacional e de demais materiais que eventualmente não sejam utilizados no ensaio clínico.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 9º O patrocinador ou o pesquisador-patrocinador deve garantir que a participação em qualquer ensaio clínico com produto de terapia avançada investigacional seja gratuita para todos os participantes.

Art. 10. O patrocinador ou o pesquisador-patrocinador é responsável por todas as despesas relacionadas com procedimentos e exames, especialmente aquelas de diagnóstico, tratamento e internação do participante da pesquisa e outras ações necessárias para a resolução de eventos adversos relativos aos ensaios clínicos.

Art. 11. É permitido ao patrocinador ou ao pesquisador-patrocinador contratar uma ORPC para realizar as funções de sua responsabilidade.

§ 1º A contratação de que trata o caput deste artigo não afasta a responsabilidade do patrocinador e do pesquisador-patrocinador pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico.

§ 2º Os procedimentos relacionados ao ensaio clínico, que sejam transferidos a uma ORPC e assumidos por esta, devem ser especificados por meio de documento formal assinado pelo patrocinador ou pelo pesquisador-patrocinador, e pela ORPC.

Art. 12. Caso ocorra ensaio clínico com produto de terapia avançada doado, já registrado no Brasil, e seu resultado envolva interesses proprietários, como a inclusão de nova indicação terapêutica no registro do produto, o doador do produto compartilha das responsabilidades do patrocinador ou pesquisador-patrocinador do ensaio.

Seção II

Das Responsabilidades do Pesquisador

Art. 13. O pesquisador deve conduzir o protocolo de ensaio clínico de acordo com o protocolo acordado com o patrocinador ou pesquisador-patrocinador, com as BPC, bem como com as exigências regulatórias e éticas aplicáveis.

Art. 14. O pesquisador deve supervisionar o ensaio clínico e pode delegar tarefas a pessoal qualificado.

Parágrafo único. A delegação de que trata o caput deste artigo não implica mitigação de responsabilidades do pesquisador.

Art. 15. O pesquisador pode utilizar o produto de terapia avançada investigacional somente no âmbito do ensaio clínico autorizado pela Anvisa e pelo sistema CEP/CONEP e pela CTNBio, quando couber.

Parágrafo único. O armazenamento e o transporte do produto de que trata o caput deste artigo deve ocorrer conforme as especificações do patrocinador ou do pesquisador-patrocinador e em consonância com os requisitos regulatórios aplicáveis.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 16. O pesquisador deve providenciar atendimento e acompanhamento médico aos participantes acometidos de reações adversas, até a sua resolução ou estabilização.

Parágrafo único. O atendimento e acompanhamento médico de que trata o caput deste artigo deverão ser custeados pelo patrocinador ou pesquisador-patrocinador, sem qualquer ônus para o participante.

Art. 17. Caso o ensaio clínico seja finalizado prematuramente ou suspenso, por qualquer o motivo, o pesquisador deve informar o motivo da decisão, bem como assegurar o acompanhamento médico necessário aos participantes.

Seção III

Das Responsabilidades da Instituição à qual se vincula o Pesquisador-Patrocinador

Art. 18. A instituição à qual o pesquisador-patrocinador estiver vinculado deve garantir por meio de sua estrutura ou por meio de contratada terceirizada qualificada para tanto, a realização de, no mínimo:

- I - o gerenciamento de eventos adversos;
- II - o gerenciamento do protocolo de ensaio clínico;
- III - o gerenciamento e rastreabilidade de dados;
- IV - o treinamento do pessoal envolvido na execução do ensaio clínico;
- V - a garantia da qualidade do ensaio clínico;
- VI - a auditoria e monitoria do ensaio clínico; e
- VII - o gerenciamento de resíduos.

Art. 19. A instituição à qual o pesquisador-patrocinador está vinculado pode delegar responsabilidades de que trata o art. 18 desta Resolução para o pesquisador-patrocinador, por meio de documento escrito, firmado entre as partes, do qual conste explicitamente as responsabilidades e obrigações assumidas por cada uma das partes.

Parágrafo único. As atividades listadas nos incisos V e VI do art. 18 desta Resolução não podem ser delegadas ao pesquisador-patrocinador, mas podem ser delegadas a uma ORPC.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

CAPÍTULO III

DOS REQUISITOS GERAIS PARA SUBMISSÃO À ANVISA

Seção I

Dos Requisitos Gerais para submissão do DSCTA, do DDCTA e da Notificação de Ensaio Clínico

Art. 20. O DSCTA ou o DDCTA deve ser submetido, para fins de sua regularização perante a Anvisa, pelo patrocinador, pelo pesquisador-patrocinador ou pela ORPC, para uma ou mais fases de ensaios clínicos.

§ 1º O responsável pela submissão do DSCTA ou do DDCTA, seja patrocinador, pesquisador-patrocinador ou ORPC, também será o responsável por todas as submissões subsequentes relacionadas ao processo perante a Anvisa.

§ 2º O DSCTA ou o DDCTA deve ser submetido à Anvisa nos casos em que se pretenda realizar ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil.

§ 3º Para fins de análise do DSCTA ou do DDCTA, o patrocinador, o pesquisador-patrocinador ou a ORPC deve protocolizar, perante a Anvisa, pelo menos 1 (um) dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no País.

Art. 21. O responsável pela submissão do DSCTA ou do DDCTA pode solicitar à Anvisa:

Informações sobre o enquadramento do produto, por meio de preenchimento de formulário de enquadramento de produto de terapia avançada investigacional, disponível no portal da Anvisa; e

Reunião com a área técnica competente da Agência, com vistas a apresentar e discutir previamente a documentação a ser protocolizada.

~~Art. 22. Após a submissão do DSCTA à Anvisa, o ensaio clínico pode ser iniciado estando o patrocinador ou pesquisador-patrocinador inteiramente responsável pelo cumprimento de todos os requisitos dispostos nesta Resolução e em normativas relacionadas, permanecendo sujeitos às demais aprovações éticas e regulatórias cabíveis.~~

Art. 22. Após o recebimento do DSCTA, a Anvisa terá 30 (trinta) dias para analisar o dossiê e manifestar-se quanto à anuência, não-anuência ou formulação de exigência frente ao pedido. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 453, de 17 de dezembro de 2020, retificada no DOU nº 66, de 9 de abril de 2021)**



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

~~Parágrafo único. A Anvisa terá 30 (trinta) dias corridos da submissão do DSCTA, para a emissão do respectivo Comunicado Especial Específico (CEE).~~

§ 1º O prazo de que trata o caput deste artigo poderá ser prorrogado por igual período, mediante justificativa e fundamentação técnica. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 453, de 17 de dezembro de 2020, retificada no DOU nº 66, de 9 de abril de 2021)**

§ 2º Caso não haja manifestação da Anvisa em até 30 (trinta) dias após o recebimento do DSCTA pela Anvisa e não houver justificativa e fundamentação técnica pertinente para prorrogação, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 453, de 17 de dezembro de 2020, retificada no DOU nº 66, de 9 de abril de 2021)**

§ 3º Apenas os ensaios clínicos relacionados ao DSCTA e listados em Comunicado Especial (CE) estarão anuídos e poderão ser iniciados. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 453, de 17 de dezembro de 2020, retificada no DOU nº 66, de 9 de abril de 2021)**

Art. 23. Após o recebimento do DDCTA, a Anvisa terá 180 (cento e oitenta) dias corridos para analisar o dossiê e manifestar-se quanto à anuência, não-anuência ou formulação de exigência frente ao pedido.

§ 1º O prazo de que trata o caput deste artigo poderá ser prorrogado por igual período, mediante justificativa e fundamentação técnica.

§ 2º Apenas os ensaios clínicos relacionados ao DDCTA e listados em Comunicado Especial (CE) estarão anuídos e poderão ser iniciados.

~~Art. 24. A Anvisa emitirá CE para cada DDCTA e CEE para cada DSCTA, mencionando todos os ensaios clínicos anuídos e passíveis de condução no Brasil.~~

Art. 24. A Anvisa emitirá CE para cada DDCTA e para cada DSCTA, mencionando todos os ensaios clínicos anuídos e passíveis de condução no Brasil. **(Redação dada pela Resolução – RDC nº 453, de 17 de dezembro de 2020)**

Art. 25. A qualquer tempo, após a emissão de CE ou CEE, a Anvisa pode solicitar, ao patrocinador, pesquisador-patrocinador ou ORPC, outras informações que julgar necessárias ao enquadramento do produto, à avaliação e ao monitoramento do desenvolvimento clínico pretendido, sob possibilidade de pena de suspensão ou cancelamento do ensaio clínico.

Art. 26. Nenhum ensaio clínico pode ser iniciado no Brasil sem o parecer consubstanciado, emitido pelo sistema CEP/CONEP ou, quando se tratar de ensaio clínico que envolva OGM, sem o parecer técnico de avaliação de risco em biossegurança, emitido pela CTNBio, conforme disposto pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, ou suas atualizações.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Seção II

Do Conteúdo e Formato do DSCTA para os Produtos de Terapias Avançadas Classe I

Art. 27. O DSCTA a ser submetido à Anvisa deve ser composto pelos seguintes documentos:

I - comprovante de pagamento original, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

II - plano de investigação clínica do produto de terapia avançada investigacional classe I, contendo as seguintes informações:

- a. descrição do produto;
- b. possível mecanismo de ação;
- c. via de administração;
- d. indicações a serem estudadas;
- e. objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e

f. descrição resumida, para cada ensaio clínico planejado, do desenho, desfechos, população a ser estudada, hipóteses, critérios de seleção (inclusão/exclusão), número estimado de participantes, planejamento estatístico pretendido e, quando aplicável, comparadores, previsão de coleta e condições de armazenamento de material biológico.

III - dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil, o qual deve ser protocolizado para cada ensaio clínico, contendo os seguintes documentos:

a. formulário de apresentação de ensaio clínico, disponível no portal da Anvisa, devidamente preenchido;

b. protocolo do ensaio clínico, de acordo com as BPC; e

c. comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados da “International Clinical Trials Registration Platform/World Health Organization” (ICTRP/WHO), do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) ou de outra entidade reconhecida pelo “International Committee of Medical Journals Editors” (ICMJE).

IV - cópia de documento de regularização perante a vigilância sanitária no Brasil, para os estabelecimentos localizados em território nacional envolvidos na produção do produto de terapia avançada investigacional, ou documento equivalente



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

emitido por autoridade competente estrangeira, quando o produto não for de produção nacional.

V - resumo das informações de produção do produto investigacional, de forma a destacar os parâmetros críticos de processos e atributos críticos da qualidade. **(Incluído pela Resolução – RDC nº 453, de 17 de dezembro de 2020)**

Art. 28. Caso novo dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no País seja proposto, a respectiva documentação deve ser protocolizada na forma de petição secundária ao processo de DSCTA, mediante comprovação de pagamento original, por meio de Guia de Recolhimento da União (GRU), ou de isenção da TFVS.

Art. 29. Formulários de data de início e de término do ensaio clínico no Brasil devem ser protocolizados, na forma de petição secundária ao processo do DSCTA, em até 30 (trinta) dias corridos, contados de cada data de início e de término.

Seção III

Do Conteúdo e Formato do DDCTA para os Produtos de Terapias Avançadas Classe II

Art. 30. O DDCTA a ser submetido à Anvisa deve ser composto pelos seguintes documentos:

I- comprovante de pagamento original, ou de isenção, da TFVS, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

II - plano de investigação clínica do produto de terapia avançada investigacional, contendo as seguintes informações:

- a. descrição do produto;
- b. possível mecanismo de ação;
- c. via de administração;
- d. indicações a serem estudadas;
- e. objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e
- f. descrição resumida, para cada ensaio clínico planejado, do desenho, desfechos, população a ser estudada, hipóteses, critérios de seleção (inclusão/exclusão), número estimado de participantes, planejamento estatístico pretendido e, quando aplicável, comparadores, previsão de coleta e condições de armazenamento de material biológico.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

III- brochura do pesquisador contendo as seguintes informações:

- a. descrição do produto, incluindo a composição;
- b. efeitos biológicos e toxicológicos em animais e seres humanos, quando aplicável;
- c. informações de segurança e eficácia em humanos, obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados, quando houver; e
- d. possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao uso do produto investigacional.

IV- dossiê de produção do produto de terapia avançada investigacional contendo as seguintes informações:

- a. identificação e endereço de todos os estabelecimentos envolvidos na produção do produto de terapia avançada investigacional, inclusive do componente ativo;
- b. cópia de documento de regularização perante a vigilância sanitária no Brasil, para os estabelecimentos localizados em território nacional envolvidos na produção do produto de terapia avançada investigacional, ou documento equivalente emitido por autoridade competente estrangeira, quando o produto não for de produção nacional;
- c. relação de todos os materiais de partida utilizados para a produção do produto de terapia avançada investigacional, incluindo, no caso de produto de terapia gênica, os materiais necessários à produção de vetores e à manipulação genética das células;
- d. relação das matérias-primas utilizadas na produção do produto de terapia avançada investigacional, incluindo o nome do material, fabricante, quantidade utilizada no processo, recomendações da farmacopeia ou especificações dos materiais ou tecnologias próprias (*in house*), incluindo a documentação sobre os controles de qualidade utilizados;
- e. relação dos equipamentos utilizados no processo;
- f. informações sobre a seleção do doador de material de partida e matéria-prima de origem humana, incluindo triagem clínica e social, avaliação física, triagem laboratorial e demais avaliações pertinentes, conforme Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

- g. documentação referente ao controle de transmissibilidade de encefalopatias espongiformes (EET), conforme determinações da Resoluções Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018 e RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou suas atualizações;
- h. descrição geral do processo de produção do produto, contendo:
 - 1. informação detalhada de todas as etapas, incluindo as etapas de seleção da população celular de interesse, cultura de células, transformação por agentes físico-químicos e/ou biológicos;
 - 2. informação detalhada de todas as etapas de produção dos vetores, quando couber; e
 - 3. informação detalhada das etapas de produção dos excipientes, quando couber.
- i. caracterização do componente ativo, incluindo, quando couber, sua identidade, quantidade, pureza, viabilidade, potência, cariologia e esterilidade;
- j. descrição das metodologias analíticas validadas para a caracterização do componente ativo;
- k. descrição geral do produto de terapia avançada investigacional final, contendo, quando couber, informações sobre a composição e a caracterização, incluindo identidade, quantidade, pureza, viabilidade, potência, cariologia e esterilidade, bem como informações sobre excipientes e impurezas;
- l. resultados dos estudos de estabilidade que assegurem a utilização do produto nos ensaios clínicos planejados;
- m. descrição do placebo, quando aplicável, incluindo composição, características organolépticas, processo de fabricação e controles analíticos;
- n. descrição do produto ou do tratamento comparador, quando aplicável, incluindo informações que assegurem a manutenção de suas características;
- o. modelo de rótulo do produto sob investigação; e
- p. análise crítica de estudos não-clínicos que contribuam para a segurança do desenvolvimento clínico proposto, bem como informações sobre os locais de condução destes estudos, sobre onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo declaração de que cada estudo foi realizado em



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

conformidade com as BPL ou, nos casos de inobservância das BPL, justificativa técnica para essa exceção.

V - dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil, protocolizado para cada ensaio clínico, na forma de petição secundária ao processo do DDCTA, contendo os seguintes documentos:

- a. formulário de apresentação de ensaio clínico, disponível no portal da Anvisa, devidamente preenchido;
- b. protocolo do ensaio clínico, de acordo com as BPC;
- c. comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados da “International Clinical Trials Registration Platform/World Health Organization” (ICTRP/WHO), do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) ou de outra entidade reconhecida pelo “International Committee of Medical Journals Editors” (ICMJE).

Art. 31. Caso novo dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no País seja proposto, a respectiva documentação deve ser protocolizada na forma de petição secundária ao processo de DSCTA, mediante comprovação de pagamento original, por meio de Guia de Recolhimento da União (GRU), ou de isenção da TFVS.

Art. 32. Formulários de data de início e de término do ensaio clínico no Brasil devem ser protocolizados, na forma de petição secundária ao processo do DDCTA, em até 30 (trinta) dias corridos, contados de cada data de início e de término.

Seção IV

Da Notificação de Ensaio Clínico com Produto de Terapia Avançada pós-comercialização (fase IV)

Art. 33. Ficam sujeitos ao regime de notificação os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) com produtos de terapias avançadas, sem a necessidade de submissão de DSCTA ou DDCTA.

§ 1º Os ensaios clínicos de que trata o caput deste artigo não necessitam de autorização da Anvisa, permanecendo sujeito às demais aprovações éticas cabíveis.

§ 2º Caso um ensaio clínicos pós-comercialização (fase IV) seja relacionado a produto de terapia avançada investigacional que já possua DSCTA ou DDCTA aprovado pela Anvisa, o protocolo da notificação deverá ser vinculado ao processo original do respectivo DSCTA ou DDCTA.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 34. A Notificação de ensaio clínico pós-comercialização (fase IV) deve ser composta pelas seguintes informações:

I – formulário de apresentação do ensaio clínico preenchido, de acordo com modelo disponível no Portal da Anvisa;

II - protocolo do ensaio clínico, de acordo com as BPC;

III - comprovante de registro do Ensaio Clínico em base de dados da “International Clinical Trials Registration Platform/World Health Organization” (ICTRP/WHO), do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) ou de outras entidades reconhecidas pelo “International Committee of Medical Journals Editors” (ICMJE).

Parágrafo único. Para fins de importação ou exportação, a Anvisa terá 30 (trinta) dias corridos, contados do recebimento da Notificação de que trata esta Seção, para a emissão do respectivo CEE.

Art. 35. Esta seção somente se aplica a ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV), restando excetuados todos os demais estudos de vigilância pós-comercialização, a serem disciplinados em norma específica de registro de produtos de terapias avançadas a ser publicada pela Anvisa.

CAPÍTULO IV

DAS ALTERAÇÕES DO DDTCA E DO DSCTA

Seção I

Das Modificações Substanciais

Art. 36. Para efeitos desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:

I - inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto ou diferente daquele previamente estabelecido no plano de investigação clínica do produto de terapia avançada investigacional;

II - exclusão de protocolo de ensaio clínico; ou

III - alteração que potencialmente gere impacto na qualidade ou segurança do produto de terapia avançada investigacional, do comparador ativo ou do placebo.

Art. 37. A solicitação de modificação substancial ao DDCTA e ao DSCTA deve ser protocolizada junto à Anvisa na forma de petição secundária ao processo original, conforme modelo disponibilizado pela Agência.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. A petição secundária será vinculada ao respectivo processo de DDCTA ou DSCTA, mediante comprovação de pagamento original, por meio de Guia de Recolhimento da União (GRU), ou de isenção da TFVS.

Art. 38. As modificações substanciais:

I - para o DDCTA, somente poderão ser implementadas após anuência da Anvisa;

II- para o DSCTA, podem ser implementadas após a submissão da modificação substancial, de petição secundária relativa à modificação substancial pretendida, estando o patrocinador ou pesquisador-patrocinador inteiramente responsável pelo cumprimento de todos os requisitos dispostos nesta Resolução e em normativas relacionadas, permanecendo sujeitos às demais aprovações éticas e regulatórias cabíveis.

Art. 39. Após o recebimento de petição secundária relativa a modificação substancial no DDCTA, a Anvisa terá 60 (sessenta) dias corridos para analisar o pedido e manifestar-se quanto à anuência, não-anuência ou formulação de exigência frente à solicitação.

Parágrafo único. O prazo de que trata o caput deste artigo poderá ser prorrogado por igual período, mediante justificativa e fundamentação técnica.

Art. 40. As modificações ao DDCTA decorrentes de recomendações ou alertas de segurança, emitidos por autoridades sanitárias internacionais relacionadas ao ensaio clínico deverão ser notificadas à Anvisa e podem ser executadas independente da manifestação prévia da Agência.

Seção II

Das Emendas ao Protocolo do Ensaio Clínico

Art. 41. Para efeitos desta Resolução, uma emenda será considerada substancial quando houver alteração no valor científico do protocolo do ensaio clínico ou alteração que interfira na segurança dos participantes, conforme manual específico disponível no Portal da Anvisa.

Art. 42. Qualquer emenda de que trata esta Resolução somente poderá ser implementada após a obtenção das respectivas aprovações éticas, observada a legislação vigente.

Art. 43. A solicitação de emenda substancial ao DDCTA e ao DSCTA deve ser protocolizadas junto à Anvisa na forma de petição secundária ao processo original, conforme modelo disponibilizado pela Agência.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Parágrafo único. A petição secundária será vinculada ao respectivo processo de DDCTA ou DSCTA, mediante comprovação de pagamento original, por meio de Guia de Recolhimento da União (GRU), ou de isenção da TFVS.

Art. 44. As emendas substanciais:

I- para o DDCTA, somente poderão ser implementadas após anuência da Anvisa;

II- para o DSCTA, podem ser implementadas após o recebimento, pela Anvisa, de petição secundária relativa à emenda pretendida, estando o patrocinador ou pesquisador-patrocinador inteiramente responsável pelo cumprimento de todos os requisitos dispostos nesta Resolução e em normativas relacionadas, permanecendo sujeitos às demais aprovações éticas e regulatórias cabíveis.

§ 1º Após o recebimento de petição secundária relativa a emenda substancial ao DDCTA, a Anvisa terá 60 (sessenta dias) corridos para analisar o pedido e manifestar-se quanto à anuência, não-anuência ou formulação de exigência frente à solicitação.

§ 2º O prazo de que trata o §1º deste artigo poderá ser prorrogado por igual período, mediante justificativa e fundamentação técnica.

§ 3º As emendas substanciais que visem a eliminar riscos imediatos à segurança dos participantes devem ser notificadas à Anvisa, devendo, no entanto, ser executadas imediatamente, independente de manifestação prévia da Agência.

Art. 45. As emendas ao protocolo de ensaio clínico não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico.

Seção III

Das Suspensões e Cancelamentos

Art. 46. O patrocinador ou o pesquisador-patrocinador pode cancelar ou suspender o DDCTA, o DSCTA ou o ensaio clínico, a qualquer tempo, mediante apresentação de justificativas técnico-científicas e/ou financeiras, bem como do plano de acompanhamento dos participantes dos ensaios clínicos já iniciados.

§ 1º Cancelado o DDCTA ou o DSCTA, nenhum ensaio clínico a ele relacionado poderá ser continuado no país.

§ 2º Caso DDCTA, DSCTA ou ensaio clínico seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador ou o pesquisador-patrocinador deve justificar técnica e cientificamente as razões para o cancelamento, bem como apresentar as respectivas medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes dos ensaios.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 47. O patrocinador ou o pesquisador-patrocinador deve notificar à Anvisa na forma de petição secundária, no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos contados da decisão, a suspensão ou o cancelamento de ensaio clínico, DDCTA ou DSCTA.

Parágrafo único. Os ensaios clínicos, DDCTA ou DSCTA suspensos somente poderão ser reiniciados após autorização da Anvisa.

Art. 48 O patrocinador ou pesquisador-patrocinador deve notificar à Anvisa, na forma de petição secundária, no prazo máximo de 7 (sete) dias corridos, a suspensão temporária como medida imediata de segurança do ensaio clínico, DDCTA ou DSCTA, justificando os motivos dessa decisão.

Parágrafo único. As razões, a abrangência, a interrupção do tratamento e a suspensão do recrutamento de participantes devem estar explicadas com clareza na notificação de suspensão temporária.

Art. 49. A Anvisa poderá, a qualquer tempo, de modo fundamentado e justificado, e informando os motivos ao patrocinador ou ao pesquisador-patrocinador, cancelar ou suspender o DDCTA, o DSCTA ou qualquer ensaio clínico a ele vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio ou que afetem a validade científica de dados obtidos.

CAPÍTULO V

DO MONITORAMENTO DE SEGURANÇA E ALERTAS

Seção I

Do Monitoramento de Eventos Adversos

Art. 50. O patrocinador e o pesquisador-patrocinador ou a ORPC devem monitorar todos os eventos adversos, inclusive os não graves, durante o ensaio clínico com produto de terapia avançada investigacional.

Art. 51. O patrocinador, o pesquisador-patrocinador, a ORPC ou o Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos durante o ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa, como parte dos relatórios anuais de acompanhamento do desenvolvimento do produto de terapia avançada investigacional.

Art. 52. O pesquisador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, pesquisador-patrocinador ou ORPC e fornecer todas as informações que lhe sejam requisitadas, além de manifestação quanto a causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

§ 1º Todos os eventos adversos devem ser registrados no Formulário de Relato de Caso (FRC) e devem ser tratados.

§ 2º Os participantes acometidos devem ser acompanhados pelo pesquisador principal e sua equipe, até a sua estabilização ou a resolução do evento adverso.

Art. 53. No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico, em qualquer fase de desenvolvimento do produto de terapia avançada investigacional, o patrocinador, o pesquisador-patrocinador ou a ORPC e o pesquisador devem adotar medidas imediatas de segurança, a fim de proteger os demais participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.

§ 1º O patrocinador, o pesquisador-patrocinador ou a ORPC devem comunicar à Anvisa os eventos adversos graves ocorridos, cuja causalidade seja possível, provável ou confirmada em relação ao produto sob investigação, por meio de formulário específico disponível no Portal da Anvisa.

§ 2º Os eventos adversos graves ocorridos e que levem a óbito ou ameaça à vida devem ser notificados à Anvisa, por meio de formulário específico disponível no Portal da Anvisa, no prazo máximo de 7 (sete) dias a contar da data do conhecimento do caso pelo patrocinador ou pelo pesquisador-patrocinador.

§ 3º A notificação dos demais eventos adversos graves ocorridos devem ser realizadas em prazo máximo de até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador ou pelo pesquisador-patrocinador.

§ 4º O patrocinador e o pesquisador-patrocinador devem manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos pesquisadores, podendo a Anvisa, a qualquer tempo, solicitar esses registros.

Art. 54. O patrocinador e o pesquisador-patrocinador devem estabelecer plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto.

Parágrafo único. No caso de gravidez, o pesquisador e o pesquisador-patrocinador, ou o pesquisador e o patrocinador devem acompanhar mãe e filho.

Art. 55. O patrocinador ou o pesquisador-patrocinador deve informar aos pesquisadores envolvidos no ensaio clínico sobre os eventos adversos, cuja causalidade seja possível, provável ou confirmada, bem como adotar os procedimentos para atualização da brochura do pesquisador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 56. O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de segurança, e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador, pelo pesquisador-patrocinador ou pela ORPC.

Seção II

Dos Relatórios de Acompanhamento e Relatório Final

Art 57. O patrocinador, pesquisador-patrocinador ou ORPC deve enviar à Anvisa, na forma de petição secundária ao DSCTA ou DDCTA, Relatórios de Acompanhamento Anuais, de forma tabulada para cada protocolo de ensaio clínico, contendo as seguintes informações:

I - título do ensaio clínico;

II - *status* de recrutamento de participantes do ensaio clínico;

III - discriminação do número de participantes recrutados, por centro;

IV - número e descrição dos desvios e das violações de protocolo de ensaio clínico, por centro; e

V - descrição de todos os eventos adversos ocorridos, por centro, no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico pelos códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso (FRC) adotado no protocolo de ensaio clínico; e

VI - modificações ao DSCTA e DDCTA não consideradas substanciais.

Parágrafo único. O Relatório de Acompanhamento anual deve ser protocolizado no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos, tendo como referência de anualidade a data de início do ensaio clínico no Brasil.

Art. 58. Após a conclusão das atividades de um ensaio clínico em todos os países participantes, o responsável pela submissão do DDCTA e DSCTA deve submeter à Anvisa, na forma de petição secundária, no prazo de 12 meses da data de término do ensaio clínico, o relatório final de ensaio clínico contendo as seguintes informações:

I- título do ensaio clínico;

II- número de participantes recrutados e número de participantes retirados do ensaio clínico;

III- descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

IV- região demográfica dos participantes recrutados no ensaio clínico;

V- análise estatística geral;

VI- número e descrição dos desvios e violações ao protocolo de ensaio clínico;

VII- relação de todos os eventos adversos com avaliação de causalidade, ocorridas por participantes;

VIII- resultados obtidos na mensuração dos desfechos, para cada participante do ensaio clínico; e

IX- justificativa para a suspensão ou para o cancelamento do ensaio clínico no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

Art. 59. O patrocinador ou pesquisador-patrocinador deve enviar à Anvisa, anualmente, Relatórios de Atualização de Segurança do produto de terapia avançada investigacional, na forma de petição secundária ao DSCTA ou DDCTA.

Parágrafo único. O relatório a que se refere o caput deste artigo deve ser protocolizado no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos, tendo como referência de anualidade a data de aprovação do DDCTA ou DSCTA pela Anvisa, ou de data determinada no desenvolvimento internacional.

CAPÍTULO VI

DAS INSPEÇÕES

Art. 60. A Anvisa pode realizar inspeções no patrocinador, na instituição a que se vincula o pesquisador-patrocinador, na ORPC, bem como nos centros de ensaios clínicos.

Art. 61. A depender do resultado da inspeção em BPC, a Anvisa pode determinar:

I - a suspensão do ensaio clínico;

II - o cancelamento do ensaio no centro de ensaio clínico em não conformidade;

III - o cancelamento do ensaio em todos os centros de ensaios clínicos no Brasil;

IV - a invalidação dos dados provenientes de centros de ensaios clínicos em não conformidade; ou

V - a invalidação dos ensaios clínicos em desacordo com as BPC.

Este texto não substitui o(s) publicado(s) em Diário Oficial da União.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 62. A Anvisa pode realizar inspeções em Boas Práticas em Células na produção do produto de terapia avançada investigacional, a fim de verificar as informações constantes do DDCTA ou do DSCTA, bem como de assegurar o cumprimento da Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, ou suas atualizações.

CAPÍTULO VII

DA IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO

Art. 63. A importação e exportação de bens e produtos a serem utilizados em ensaio clínico com produto de terapia avançada investigacional deve submeter-se à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local de desembarço ou de embarque.

§ 1º Não se aplicam aos bens e produtos referidos no *caput* deste artigo as disposições da Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 172, de 12 de setembro de 2017, ou suas atualizações.

§ 2º Para a fiscalização de que trata este artigo, a autoridade sanitária do local de desembarço deve verificar a publicação, conforme o caso concreto, de CEs ou CEEs, relacionados aos bens e produtos a serem importados ou exportados.

Art. 64. O acondicionamento, a embalagem, a documentação e o transporte do material biológico a ser utilizado em ensaio clínico com produto de terapia avançada investigacional devem ser realizados de modo a garantir e manter a integridade desses produtos, em recipiente apropriado e exclusivo para a finalidade de exportação e importação, na temperatura adequada, e devidamente identificado, de acordo com as Resoluções Diretoria Colegiada - RDC nº 20, de 10 de abril de 2014, e Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 2018, ou suas atualizações.

Parágrafo único. É responsabilidade do importador ou exportador o cumprimento do disposto no *caput* deste artigo.

CAPÍTULO VIII

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 65. Qualquer material de origem humana, obtido no Brasil, utilizado na produção de produto de terapia avançada investigacional deve ser obtido gratuitamente, por doação livre, espontânea e informada, observado o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 2018, ou suas atualizações.



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Art. 66. No caso de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional aprovados pelo sistema CEP/CONEP e já em andamento no Brasil quando da publicação deste Regulamento, o patrocinador ou o pesquisador-patrocinador deverá submeter, no prazo de 90 (noventa) dias da data de publicação desta Resolução, DSCTA, DDCTA ou Notificação de ensaio clínico, observados os requisitos aplicáveis ao caso concreto, conforme Seções II, III e IV do Capítulo III desta Resolução.

§ 1º Os ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional de que trata o caput deste artigo podem ser continuados, independentemente de anuência da Anvisa, estando o patrocinador ou pesquisador-patrocinador inteiramente responsável pelo cumprimento de todos os requisitos dispostos nesta Resolução e em normativas relacionadas, permanecendo, além disso, sujeitos às demais aprovações éticas e regulatórias cabíveis.

§ 2º A qualquer tempo, a Anvisa pode solicitar outras informações que julgar necessárias ao enquadramento do produto, à avaliação e ao monitoramento do desenvolvimento clínico pretendido, sob possibilidade de suspensão ou cancelamento do ensaio clínico.

Art. 67. O inciso III do art. 6º da Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 2018, passa a vigor com a seguinte redação:

“III – Produto de Terapia Gênica.” (NR)

Art. 68. O inciso XXVI do art. 7º da Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 2018, passa a vigor com a seguinte redação:

“XXVI - Produto de Terapia Gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucléico recombinante, com o objetivo de modificar (regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética) ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico” (NR)

Art. 69. O art. 64 da Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 2018, passa a vigor com a seguinte redação:

“Art. 64. Em caso de Produto de Terapia Gênica, devem ser mantidos os registros da realização dos testes de identidade, integridade, pureza e potência, relacionados à linhagem de células-mãe e vetor.” (NR)

Art. 70. O inciso III do art. 87 da Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 2018, passa a vigor com a seguinte redação:



Ministério da Saúde - MS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

“III - de processamento de células e Produtos de Terapias Avançadas, sendo que a produção de vetores de terapia gênica ou a manipulação de Produtos de Terapia Gênica exige Salas Dedicadas ou Ambientes isolados (por meio do uso da tecnologia de isoladores), conforme determinado no art. 157 desta Resolução” (NR)

Art. 71. O caput do art. 139 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 214, de 2018, passa a vigor com a seguinte redação:

“Art. 139. As amostras de sangue para triagem laboratorial do Doador, bem como as alíquotas referidas pelos incisos I a III do art. 167 desta Resolução, devem ser coletadas.” (NR)

Art. 72. O § 2º e o inciso I do art. 158 da Resolução Diretoria Colegiada - RDC nº 214, de 2018, passam a vigor com a seguinte redação:

“§ 2º Vetores e Produtos de Terapia Gênica não devem ser produzidos ou manipulados na mesma sala que outros tipos de células ou de Produtos de Terapias Avançadas (Terapia Celular Avançada ou Engenharia Tecidual), sendo que:

I – a manipulação de Produto de Terapia Gênicas pode ser realizada na mesma Sala e Área utilizada para a produção de vetor, desde que haja protocolo aprovado de limpeza e desinfecção do Ambiente que assegure a não ocorrência de contaminação cruzada; e” (NR)

Art. 73. O descumprimento do disposto nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 74. Casos omissos ou complementares serão dirimidos à luz de demais normas nacionais e de diretrizes internacionais relacionadas ao tema de que trata esta Resolução.

Art. 75. Esta Resolução entra em vigor 60 (sessenta) dias após a data da sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente