



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 416, de 8 de novembro de 2017

D.O.U de 09/11/2017

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições 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, o art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 31 de outubro de 2017, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre procedimentos e requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais passíveis de registro no Brasil, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=35095.

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GSTCO, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.636781/2012-33

Assunto: Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre procedimentos e requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais passíveis de registro no Brasil

Agenda Regulatória 2015-2016: Subtema nº 59.1

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GSTCO

Relator: William Dib

Resolução de Diretoria Colegiada nº XX, de XX de XXXXX de 2017, que dispõe sobre o procedimentos e requisitos sanitários para a realização de ensaios clínicos com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais passíveis de registro no Brasil.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe são conferidas pelo inciso V do art. 53 do Anexo I da Resolução-RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Capítulo I Das Disposições Iniciais

Seção I Objetivo

Art. 1º Define os procedimentos e requisitos regulatórios para a realização de ensaios clínicos com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais no Brasil, incluindo o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Produto de Terapia Avançada Investigacional (DDCTA), a ser submetido à Anvisa para fins de anuência.

Seção II Abrangência

Art. 2º Esta Resolução é aplicável aos ensaios clínicos, para fins de comprovação de segurança e eficácia, com Produtos de Terapias Avançadas Investigacionais passíveis de registro e que terão seu desenvolvimento clínico no Brasil.

Art. 3º Esta Resolução não se aplica:

I- a ensaios clínicos com os medicamentos de que trata a Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 9, de 2 de fevereiro de 2015 e suas atualizações; e

II- a ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV).

Seção III 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 do Patrocinador, as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis;

II- 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;

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

IV- 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;

V- Brochura do Investigador: 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 Ensaios 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 466/2012, 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- 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;

IX- 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, modificação ou interrupção desses ensaios;

X- Comunicado Especial (CE): documento emitido pela Anvisa, de caráter autorizador e único para cada DDCTA, necessário para a execução do Ensaio Clínico no Brasil e, quando aplicável, para a solicitação de importação de Produto de Terapia Avançada Investigacional;

XI- 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 na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e na segurança dos participantes do Ensaio Clínico;

XII- Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Produto de Terapia Avançada Investigacional (DDCTA): conjunto de documentos e informações que compõe processo de anuência de Ensaio Clínico com Produto de Terapia Celular Avançada, o qual será submetido à Anvisa, para fins de avaliação, pela Agência, da segurança e eficácia do produto;

XIII- 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 reação adversa; e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do Produto de Terapias Avançadas Investigacional, para verificar sua segurança e ou eficácia;

XIV- Formulário de Relato de Caso (FRC): documento físico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do Ensaio Clínico, incluindo Reações Adversas a serem relatadas ao Patrocinador;

XV- Inspeção em BPC: ato de conduzir revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como 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;

XVI- Investigador: pessoa física capacitada e treinada, responsável pela coordenação e condução do Protocolo de Ensaio Clínico, de acordo com as descrições nele contidas;

XVII- Investigador-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, e outras entidades sem fins lucrativos;

XVIII- Monitoria: ato de rever continuamente o processo de um Ensaio Clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o Protocolo de Ensaio Clínico, os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), as BPCs e as exigências regulatórias aplicáveis;

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

XX- Patrocinador: pessoa física ou jurídica responsável por ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos e apoio institucional, relacionadas aos Ensaios Clínicos;

XXI- Placebo: formulação inerte, administrada ao participante do Ensaio Clínico com a finalidade de ser comparada com o Produto de Terapia Avançada Investigacional;

XXII- Produto de Terapia Avançada Investigacional: produto de terapia avançada, definido conforme RDC n. XXXXX (CP 270/2016), que dispõe sobre as Boas Práticas em Células humanas, e suas atualizações, a ser investigado em Ensaio Clínico;

XXIII- 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;

XXIV- Reação Adversa: qualquer ocorrência médica 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, sintoma, infecção ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados de exames laboratoriais fora da faixa de referência) associado ao uso do produto;

XXV- Reação Adversa Grave: tipo de Reação Adversa com 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) óbito.

XXVI- Violação ao Protocolo de Ensaio Clínico: qualquer alteração 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 Ensaios Clínicos**

Art. 5º O Centro de Ensaios Clínicos deve possuir licença sanitária válida, emitida pelo órgão de vigilância sanitária competente 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 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, e suas atualizações.

Capítulo II Das Responsabilidades

Seção I Das Responsabilidades do Patrocinador e do Investigador-Patrocinador

Art. 7º Ao Patrocinador e ao Investigador-Patrocinador são atribuídas as seguintes responsabilidades:

I- executar o DDCTA, selecionar investigadores e Centros de Ensaios Clínicos qualificados, garantindo assim a condução dos Ensaios Clínicos de acordo com as BPC;

II- garantir profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos Ensaios Clínicos, gerenciar os dados produzidos conduzir análise estatística e preparar relatórios;

III- manter os dados relacionados à rastreabilidade do Produto de Terapia Avançada Investigacional em arquivo, físico ou digital, por período de 20 (vinte) anos contados da conclusão do Ensaio Clínico;

IV- assegurar que o Produto de Terapia Avançada Investigacional a ser disponibilizado esteja de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. XXXXX (CP 270/2016), que dispõe sobre as Boas Práticas em Células humanas, e suas atualizações;

V- garantir, quando couber, que a importação se limite ao quantitativo necessário para a execução do Ensaio Clínico, bem como por distribuí-lo apenas às instituições informadas no DDCTA e autorizadas pelos respectivos Comitês de Ética do sistema CEP/CONEP;

VI - assegurar que os dados obtidos em ensaios pré-clínicos, sobre segurança e eficácia do Produto de Terapia Avançada Investigacional, sejam suficientes para apoiar a exposição humana na população a ser estudada, pela via de administração e dosagem escolhidas e pela duração do tratamento proposto; e

VII - informar imediatamente aos envolvidos no Ensaio Clínico, caso este venha a ser finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo.

Art. 8º O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador são responsáveis pela destinação final de Produto de Terapia Avançada Investigacional e demais materiais que eventualmente não sejam utilizados no Ensaio Clínico.

Art. 9º O Patrocinador deve garantir que a participação em qualquer Ensaio Clínico com Produto de Terapia Avançada Investigacional seja gratuita para todos os pacientes envolvidos.

Art. 10 O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador poderão contratar uma ORPC para realizar as funções de sua responsabilidade.

§1º A contratação de que trata o *caput* deste artigo não afasta a responsabilidade definitiva do Patrocinador pela qualidade e integridade dos dados do Ensaio Clínico.

§2º As responsabilidades relacionadas ao Ensaio Clínico, que sejam transferidas a uma ORPC e assumidas por esta, devem ser especificadas por escrito em documento assinado pelo Patrocinador ou pelo Investigador-Patrocinador, e pela ORPC.

Art. 11 Em caso de doação de produto de terapia avançada já registrado no Brasil, para fins de realização de Ensaio Clínico cujos dados envolvam interesses proprietários, o doador do produto deverá necessariamente ser o Patrocinador do ensaio.

Seção II Das Responsabilidades do Investigador

Art. 12 O Investigador deve conduzir o protocolo de ensaio de acordo com o autorizado pela Anvisa e acordado com o Patrocinador, observadas as BPCs e os requisitos regulatórios e éticos aplicáveis.

Parágrafo único. O Investigador deve permitir a realização de monitorias, auditorias e Inspeções em BCP.

Art. 13 O Investigador deve supervisionar pessoalmente o Ensaio Clínico e poderá delegar tarefas, embora tal delegação não mitigue suas responsabilidades.

Art. 14 O Investigador somente poderá utilizar o Produto de Terapia Avançada Investigacional no âmbito do Ensaio Clínico autorizado pela Anvisa e deverá armazená-lo conforme as especificações do Patrocinador e em consonância com os requisitos regulatórios aplicáveis.

Art. 15 O Investigador é responsável pelo acompanhamento dos participantes acometidos de Reações Adversas, até a sua resolução ou estabilização.

§1º O Investigador deve providenciar assistência médica e laboratorial aos participantes em decorrência de Reações Adversas relacionadas ao Ensaio Clínico, conforme as necessidades do caso concreto.

§2º A assistência médica e laboratorial de que trata o §1º deste artigo deverá ser custeada pelo Patrocinador, sem qualquer ônus para o participante.

Art. 16 O Investigador deve informar prontamente aos participantes quando o Ensaio Clínico for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo.

Seção III Das Responsabilidades da Instituição à qual se vincula o Investigador-Patrocinador

Art. 17 A instituição à qual o Investigador-Patrocinador estiver vinculado deve dispor, por meio da sua estrutura ou por meio de contratada terceirizada, no mínimo, das seguintes unidades:

- I- gerenciamento de Reações Adversas,;
- II- gerenciamento do protocolo de Ensaio Clínico;
- III- gerenciamento de dados;
- IV- treinamento do pessoal envolvido na execução do Ensaio Clínico;
- V- tecnologia da informação;
- VI- garantia da qualidade do Ensaio Clínico;
- VII- Auditoria e Monitoria do Ensaio Clínico; e
- VIII- gerenciamento de resíduos.

Parágrafo único. Em estudos multicêntricos, poderá haver mais de um Investigador-Patrocinador.

Art. 18 A instituição à qual o Investigador-Patrocinador está vinculada pode delegar responsabilidades para o Investigador-Patrocinador por meio de documento escrito, firmado entre as partes.

Parágrafo único. As atividades listadas nos incisos VI e VII do art. 17 desta Resolução não podem ser delegadas ao Investigador-Patrocinador, mas poderão ser delegadas a uma ORPC.

Capítulo III Dos Requisitos Para Submissão do DDCTA

Seção I Dos Requisitos Gerais

Art. 19 O DDCTA pode ser submetido à Anvisa, para fins de anuência, pelo Patrocinador, pelo Investigador-Patrocinador ou pela ORPC.

§1º O DDCTA somente deve ser submetido à Anvisa nos casos em que se pretenda realizar Ensaio Clínico com Produto de Terapia Avançada Investigacional no Brasil.

§2º O responsável pela submissão do DDCTA também deve ser o responsável por todas as subseqüentes submissões relacionadas ao processo perante a Anvisa.

§3º As submissões por ORPC somente serão aceitas quando o Patrocinador ou o Investigador-Patrocinador não possuir matriz ou filial no Brasil.

Art. 20 O responsável pela submissão do DDCTA poderá solicitar reunião presencial, na sede da Anvisa, com a área técnica competente pela anuência de ensaios clínicos com Produto de Terapia Avançada Investigacional, para apresentar e discutir previamente a documentação que integrará o DDCTA.

Art. 21 A Anvisa emitirá um único CE para cada DDCTA, mencionando todos os Ensaio Clínico a serem conduzidos no Brasil.

Parágrafo único. Apenas os Ensaio Clínico listados no CE podem ser iniciados no País, observadas as demais aprovações éticas.

Seção II **Do Conteúdo e Formato da Solicitação**

Art. 22 O DDCTA a ser submetido à Anvisa deve ser composto pelos seguintes documentos:

I- formulário de Petição devidamente preenchido, de acordo com modelo disponível no Portal da Anvisa;
II- comprovante de pagamento original, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU); e
III- plano de desenvolvimento do Produto de Terapia Avançada Investigacional, contendo as seguintes informações, quando aplicáveis:

- a) descrição do Produto de Terapia Avançada Investigacional;
- 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;
- f) informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, população a ser estudada, hipóteses, critérios de seleção (inclusão/exclusão), número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada Ensaio Clínico pretendido.

IV- Brochura do Investigador contendo descrição dos seguintes tópicos:

- a) do produto e composição;
- c) efeitos biológicos e toxicológicos em animais e seres humanos, quando aplicável;
- d) informações de segurança e eficácia em humanos, obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados, quando houver; e
- e) possíveis riscos e Reações Adversas relacionados ao uso do produto em animais e, quando aplicável, em seres humanos;

V- informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou da retirada do mercado do produto em qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia, se aplicável.

VI- dossiê de produção do Produto de Terapia Avançada Investigacional contendo os seguintes documentos:

- a) descrição detalhada do componente ativo e do Produto de Terapia Avançada Investigacional final, incluindo:
 1. nome e endereço dos produtores e dos fabricantes;
 2. lista de todos os componentes ativos e dos excipientes utilizados, com suas respectivas funções,
 3. descrição geral do processo de obtenção, processamento, armazenamento, embalagem e transporte;
 4. descrição das metodologias validadas envolvidas no processo de concepção do produto, bem como os limites aceitáveis, para garantir identidade, pureza, viabilidade, potência, estabilidade genética e cariologia;
- e
5. resultados de estudo de estabilidade que assegurem a utilização do produto nos Ensaio Clínico planejados.

b) descrição do Placebo, quando aplicável, incluindo:

1. composição;
2. características organolépticas;
3. processo de fabricação; e
4. controles analíticos.

c) descrição do produto ou do tratamento comparador, incluindo informações que assegurem a manutenção de suas características;

d) modelo de rótulo do produto sob investigação;

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

VII- dossiês específicos para cada Ensaio Clínico a ser realizado no Brasil, protocolizados na forma de processos individuais, vinculados ao DDCTA, submetidos, a depender do caso concreto, pelo Patrocinador, Investigador-Patrocinador ou por ORPC, contendo os seguintes documentos:

a) formulário de Petição de Ensaio Clínico, disponível no Portal da Anvisa devidamente preenchido;

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

c) protocolo do Ensaio Clínico de acordo com as BPCs;

d) 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);

e) Parecer Consubstanciado emitido pelo Sistema CEP/CONEP ou número do protocolo de submissão do ensaio clínico, por meio da Plataforma Brasil (número do CAAE-Certificado de Apresentação para Avaliação Ética).

Art. 23 No caso de o produto de terapia avançada já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCTA.

Art. 24 Formulários de data de início e término do Ensaio Clínico no Brasil deverão ser protocolizados, na forma de petição secundária ao processo do dossiê específico de Ensaio Clínico, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término.

Art. 25 A Anvisa poderá, a qualquer tempo, solicitar outras informações que julgar necessárias à avaliação e ao monitoramento do desenvolvimento clínico pretendido.

Capítulo IV Das Alterações do DDCTA

Seção I Das Modificações Substanciais

Art. 26 As modificações substanciais ao DDCTA devem ser submetidas à Anvisa na forma de Petição Secundária, conforme modelo disponível no Portal da Anvisa.

Parágrafo único. A Petição Secundária será vinculada ao respectivo processo de DDCTA, e as modificações relatadas não poderão ser implementadas antes das respectivas autorizações pela Anvisa.

Art. 27 Para efeitos desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:

I- inclusão de protocolos de ensaios clínicos não previstos ou diferentes daqueles previamente estabelecidos no plano inicial de desenvolvimento;

II- exclusão de protocolos de ensaios clínicos; ou

III- alterações que potencialmente gerem impacto na qualidade ou segurança do Produto de Terapia Avançada Investigacional, do comparador ativo ou do Placebo.

Art. 28 As modificações ao DDCTA decorrentes de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias internacionais deverão ser notificadas à Anvisa antes de serem implementadas e poderão ser executadas, independente da manifestação prévia da Agência.

Seção II

Das Emendas ao Protocolo do Ensaio Clínico

Art. 29 Todas as emendas a um Protocolo de Ensaio Clínico devem ser apresentadas à Anvisa, mediante identificação da parte do protocolo a ser modificada e respectivas justificativas.

Parágrafo único. Qualquer emenda somente poderá ser implementada após a obtenção das respectivas aprovações éticas, observada a legislação vigente.

Art. 30 As emendas substanciais a protocolos de ensaios clínicos devem ser submetidas à Anvisa, na forma de Petição Secundária, conforme modelo disponível no Portal da Anvisa, não podendo ser implementadas antes da respectiva autorização da Agência.

§1º A petição de emendas substanciais será vinculada ao respectivo processo de DDCTA e deverá conter o novo protocolo e o novo parecer consubstanciado do sistema CEP/CONEP, emitido para o primeiro centro de Ensaio Clínico a encaminhar o protocolo para análise.

§2º 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. 31 Para efeitos desta Resolução, uma emenda será considerada substancial quando atender, ao menos, a um dos critérios a seguir:

I- alteração no protocolo de Ensaio Clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes;

II- alteração no contexto científico do protocolo de Ensaio Clínico.

Art. 32 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. 33 O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador podem cancelar ou suspender DDCTA ou Ensaio Clínico, a qualquer tempo, mediante apresentação de justificativas técnico-científicas, bem como plano de acompanhamento dos participantes dos ensaios clínicos já iniciados.

§1º Cancelado o DDCTA, nenhum Ensaio Clínico a ele relacionado poderá ser continuado no país.

§2º Caso DDCTA ou Ensaio Clínico seja cancelado por motivos de segurança, o Patrocinador e o Investigador-Patrocinador devem justificar técnica e cientificamente as razões para o cancelamento, bem como apresentar as respectivas medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes dos ensaios.

Art. 34 O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador devem notificar à Anvisa, no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos contados da decisão, a suspensão ou o cancelamento de Ensaio Clínico ou DDCTA.

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

Art. 35 A Anvisa poderá, a qualquer tempo e informando os motivos ao Patrocinador ou ao Investigador-Patrocinador, cancelar ou suspender o DDCTA 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 Reações Adversas

Art. 36 O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador devem monitorar todas as Reações Adversas, inclusive as não graves, durante o desenvolvimento do Produto de Terapia Avançada Investigacional.

Art. 37 O Patrocinador, o Investigador-Patrocinador ou o Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de Reações Adversas ocorridas no Ensaio Clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa, como parte dos relatórios anuais de acompanhamento do desenvolvimento do Produto de Terapia Avançada Investigacional.

Parágrafo único. Para os ensaios clínicos fase III, deve-se atentar ao disposto no art. 42 desta Resolução e seu parágrafo único.

Art. 38 O Investigador deve comunicar a ocorrência de todas as Reações Adversas ao Patrocinador e fornecer todas as informações que lhe sejam requisitadas, além de manifestar sua opinião quanto à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.

§1º Todas as Reações Adversas devem ser registradas no Formulário de Relato de Caso (FRC) e tratadas.

§2º Os participantes acometidos devem ser acompanhados pelo Investigador principal e sua equipe, até a resolução da Reação Adversa ou estabilização do participante.

Art. 39 No caso de Reação Adversa Grave ocorrida durante a condução do Ensaio Clínico, em qualquer fase de desenvolvimento do Produto de Terapia Avançada Investigacional, o Patrocinador, o Investigador-Patrocinador e o Investigador devem adotar medidas imediatas de segurança, a fim de proteger os participantes do Ensaio Clínico contra qualquer risco iminente.

§1º O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador devem comunicar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico disponível no Portal da Anvisa, as Reações Adversas Graves, cuja causalidade seja possível, provável ou confirmada em relação ao produto sob investigação.

§2º As Reações Adversas Graves que resultem em óbito ou que ameacem a vida devem ser notificadas à Anvisa por meio de formulário eletrônico 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 Investigador-Patrocinador.

§3º A notificação das demais Reações Adversas Graves devem ser realizadas em prazo máximo de até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo Patrocinador ou pelo Investigador-Patrocinador.

§4º O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador devem manter todos os registros detalhados das Reações Adversas relatadas pelos Investigadores, podendo a Anvisa, a qualquer tempo, solicitar tais registros.

Art. 40 O Patrocinador e o Investigador-Patrocinador devem estabelecer plano de monitoramento para detecção de Reações Adversas tardias, justificando o período proposto.

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

Art. 41 O Patrocinador ou o Investigador-Patrocinador deve informar aos Investigadores envolvidos no Ensaio Clínico sobre as Reações Adversas Graves, cuja causalidade seja possível, provável ou confirmada, bem como adotar os procedimentos para atualização da Brochura do Investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes.

Art. 42 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.

Parágrafo único. A não constituição de Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança deve ser justificada pelo responsável pela submissão do DDCTA à Anvisa.

Seção II

Dos Relatórios de Acompanhamento e Relatório Final

Art. 43 O responsável pela submissão do DDCTA, conforme disposto no art. 22 desta Resolução, deve enviar à Anvisa, para cada protocolo de Ensaio Clínico, o relatório anual de acompanhamento de ensaio no Brasil, contendo as seguintes informações, de forma tabulada:

I- título do Ensaio Clínico;

II- status de recrutamento de participantes do Ensaio Clínico;

III- número de participantes recrutados por Centro de Ensaio Clínico;

IV- número e descrição dos Desvios e das Violações ao Protocolo de Ensaio Clínico, por Centro de Ensaio Clínico; e

V- descrição de todas as Reações Adversas ocorridas, por centro de Ensaio Clínico, no período avaliado, com a identificação dos participantes do ensaio, por meio de de seus códigos, conforme descrito nos FRCs.

Parágrafo único. O relatório anual de acompanhamento de Protocolo de Ensaio Clínico deve ser submetido à Anvisa, na forma de Petição Secundária vinculada ao respectivo processo, no prazo máximo de 60 (sessenta) dias contados da data de aniversário do início do Ensaio Clínico no Brasil.

Art. 44 Após o encerramento, por quaisquer razões, das atividades de um mesmo protocolo de Ensaio Clínico em todos os países participantes, o responsável pela submissão do DDCTA deverá submeter à Anvisa, no prazo de 12 meses, 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;

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

V-região demográfica dos participantes recrutados no Ensaio Clínico;

VI- análise estatística geral;

VII- número e descrição dos Desvios e Violações ao Protocolo de Ensaio Clínico;

VIII- relação de todas as Reações Adversas e anormalidades em exames laboratoriais, com avaliação de causalidade, ocorridas por participantes;

IX- resultados obtidos na mensuração dos desfechos, para cada participante do Ensaio Clínico; e

X- justificativa para a interrupção ou para o cancelamento definitivo do Ensaio Clínico no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

Parágrafo único. O relatório final de Protocolo de Ensaio Clínico deve ser submetido à Anvisa na forma de Petição Secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

Capítulo VI Das Inspeções

Art. 45 A Anvisa poderá realizar Inspeções em BPC nos centros de ensaios clínicos, no Patrocinador, na instituição a que se vincula o Investigador-Patrocinador, na ORPC, nos Centros de Processamento Celular e, no que couber, em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do Produto de Terapia Avançada Investigacional.

Art. 46 A depender do resultado da Inspeção em BPC, a Anvisa poderá determinar:

I- a interrupção temporária do Ensaio Clínico;

II- o cancelamento definitivo do Ensaio Clínico no Centro de Ensaio Clínico em questão;

III- o cancelamento definitivo do Ensaio Clínico em todos os Centros de Ensaio Clínico no Brasil; ou

IV- a invalidação dos dados provenientes dos Centros de Ensaio Clínico ou a invalidação dos Ensaios Clínicos em desacordo com as BPCs.

Capítulo VII Da Importação

Art. 47 A importação de bens e produtos a serem utilizados em Ensaios Clínicos com Produtos de Terapia Avançada Investigacional deve submeter-se à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local do desembarço.

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

Art. 48 Os seguintes documentos devem ser apresentados à Anvisa, conforme orientações a serem disponibilizadas no Portal da Agência, antes da chegada do produto no território nacional:

I- nos casos de importações realizadas por outros que não o detentor do DDCTA, deve ser apresentada cópia de documento de delegação de responsabilidades de importação;

II- cópia do conhecimento de carga embarcada; e

III- cópia da fatura comercial.

Art. 49 O acondicionamento, a embalagem e o transporte do material biológico a ser utilizado em Ensaios Clínicos com Produtos de Terapia Avançada Investigacionais deverão ser realizados de modo a garantir e manter a sua integridade, em recipiente apropriado e exclusivo para a finalidade de importação, na temperatura adequada, e devidamente identificado, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 20, de 10 de abril de 2014, e com a Resolução que dispõe a RDC n. XXXXX (CP 270/2016) sobre as Boas Práticas em Células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, e suas atualizações.

§1º As embalagens que contenham gelo seco, nitrogênio líquido ou outro líquido criogênico deverão estar sinalizadas externamente.

§2º Na embalagem externa de transporte dos bens e produtos a serem utilizados em Ensaios Clínicos com Produtos de Terapia Avançada Investigacional ou em documento que acompanha a carga durante todo o seu trânsito, devem constar:

I- número do CE aos quais os produtos estão submetidos;

II- quantidade de material importado;

III- informações sobre a apresentação do produto;

IV- informações sobre cuidados especiais para armazenamento, como temperatura, umidade e luminosidade;

V- informações sobre prazo de validade; e

VI- número de lote.

Capítulo VIII Das Disposições Finais

Art. 50 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. 51 Casos omissos serão deliberados à luz de demais normas nacionais e de diretrizes internacionais relacionadas ao tema.

Art. 52 Esta Resolução entra em vigor em 30 (trinta) dias contados da data da sua publicação.

DIRETOR-PRESIDENTE