

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



MANUAL PARA SUBMISSÃO DE MODIFICAÇÕES, EMENDAS, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS

Gerência Geral de Medicamentos - GGMed
Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos
e Produtos Biológicos – COPEC



MANUAL PARA SUBMISSÃO DE MODIFICAÇÕES, EMENDAS, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS

Este Manual visa orientar aos profissionais da área com informações de como aplicar a Resolução RDC/Anvisa nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, contribuindo para o desenvolvimento de ações seguras, além de disponibilizar informações relevantes e atualizadas que podem melhor ser esclarecidas por meio do instrumento Manual.

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



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

Copyright©2017 Anvisa
Copyright©2017 Colaborador
É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem: 3ª edição

Organização - Anvisa

Gerência Geral de Medicamentos

Revisão Técnica – Anvisa

Adriane Alves de Oliveira
André Luís Carvalho Santos Souza
Bruno de Paula Coutinho
Bruno Zago Franca Diniz
Candida Luci Pessoa e Silva
Carla Abrahao Brichesi
Carlos Augusto Martins Netto
Carolina Pingret Cintra
Claudio Nishizawa
Fanny Nascimento Moura Viana
Fernando Casseb Flosi
Flávia Regina Souza Sobral
Janaina Lopes Domingos
Kellen do Rocio Malaman
Leonardo Fabio Costa Filho
Miriam Motizuki Onishi
Patrícia Ferrari Andreotti
Ricardo Eccard da Silva
Sônia Costa e Silva

Diagramação e Revisão

Editora Anvisa

Projeto Gráfico

Editora Anvisa

Ficha Catalográfica:

Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos / Brasília. Anvisa 2017

26 p.

Emendas; Modificações; Ensaios Clínicos.



SUMÁRIO

1. SIGLÁRIO.....	5
2. INTRODUÇÃO	5
3. BASE LEGAL	5
4. OBJETIVO	5
5. MODIFICAÇÕES AO DDCM	6
6. EMENDAS AO PROTOCOLO	10
7. SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS.....	14
8. GLOSSÁRIO	16
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
10. ANEXOS	18
11. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES.....	21



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

1. SIGLÁRIO

DDCM - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos

IFA – Ingrediente Farmacêutico Ativo

ORPC - Organização Representativa de Pesquisa Clínica

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

2. INTRODUÇÃO

A publicação da regulamentação sobre Ensaio Clínico com medicamentos no Brasil prevê modificações, emendas, suspensões e cancelamentos como parte do desenvolvimento clínico de medicamentos. Este manual tem a finalidade de fornecer orientações para que o patrocinador, investigador-patrocinador ou ORPC façam essas submissões de maneira adequada.

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

3. BASE LEGAL

Resolução da Anvisa - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

4. OBJETIVO

Sem prejuízo das determinações existentes nos dispositivos legais, este manual tem por objetivo orientar as submissões de modificações ao Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM), emendas aos protocolos clínicos, suspensões e cancelamentos, conforme descrito nos capítulos IV, V e VI da RDC nº 09/2015.

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

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



5. MODIFICAÇÕES AO DDCM

As modificações ao DDCM, no contexto da RDC nº 09/2015, são definidas como quaisquer mudanças realizadas no contexto global do DDCM – especialmente quanto àquelas relacionadas com a qualidade do produto em investigação – ou modificações administrativas, tais quais as atualizações de formulário.

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

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

Para efeito da Resolução, as modificações substanciais consistem em:

I - Inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento;

II - Exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s);

III - Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.

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

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

1. Modificações substanciais:

- a. Mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo;
- b. Mudanças relacionadas ao controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e produto sob investigação;
- c. Mudanças relacionadas ao controle de qualidade de excipiente;
- d. Mudanças de descrição e composição do produto sob investigação;



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

- e. Mudanças relacionadas ao local de fabricação do produto sob investigação;
- f. Mudanças relacionadas ao processo de produção do produto sob investigação;
- g. Mudanças relacionadas ao equipamento de produção do produto sob investigação;
- h. Mudanças relacionadas ao tamanho do lote do produto sob investigação;
- i. Mudanças relacionadas à embalagem do produto sob investigação;
- j. Inclusão de nova apresentação;
- k. Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do produto sob investigação;
- l. Inclusão de nova concentração;
- m. Inclusão de nova forma farmacêutica;
- n. Mudanças relacionadas à posologia;
- o. Ampliação de uso;
- p. Inclusão de nova via de administração;
- q. Inclusão de nova indicação terapêutica;
- r. Inclusão de placebo não anteriormente previsto no DDCM;

2. Modificações não-substanciais:

- a. Atualização do Formulário de Petição de DDCM;
- b. Alteração de rotulagem do produto sob investigação;
- c. Quaisquer alterações em placebos já previstos anteriormente no DDCM;
- d. Atualização do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;
- e. Atualização de bula do medicamento comparador;
- f. Correção ortográfica em documentos;
- g. Pequenos esclarecimentos.

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

O solicitante deve atualizar os formulários sempre que houver mudança nos dados ali contidos (e não apenas no momento de submissão dos relatórios anuais, por exemplo), pois estes dados refletem a publicidade dos ensaios clínicos no sítio eletrônico da Anvisa e serão utilizados para orientar inspeções em Boas Práticas Clínicas. A atualização desse formulário não depende de manifestação prévia da Agência.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

As modificações substanciais devem constituir petição secundária à petição primária de submissão do DDCM do medicamento experimental. A inclusão e exclusão de ensaios clínicos possuem assuntos próprios, a saber:

- 10818 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Inclusão de protocolo de ensaio clínico não previsto no plano inicial de desenvolvimento
 - A inclusão de protocolos de ensaio clínico que já estavam previstos no plano inicial de desenvolvimento deve ser feita utilizando assunto específico, conforme Manual para Submissão de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e Dossiê Específico de Ensaio Clínico.
- 10819 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Exclusão de Protocolo de ensaio clínico

As alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo, conforme exemplos acima, devem utilizar o assunto de petição 10820 - ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração que potencialmente gera impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação. Deve ser apresentada documentação (comparativa) da situação inicial e da proposta acompanhada de justificativa técnica e quaisquer documentos adicionais necessários para a comprovação de que a alteração não impactará no desenvolvimento clínico do produto.

Vale ressaltar que é responsabilidade do patrocinador avaliar e classificar as modificações previamente a submissão para a Agência, de modo que seja feita uma análise de risco/benefício e necessidade de documentação comprobatória. Como sugestão para maior agilidade e facilidade em submeter as modificações à análise, pode ser preenchido e submetido juntamente aos demais documentos, opcionalmente, o Anexo I deste manual, disponível em versão DOC no sítio eletrônico da Anvisa.

A alteração de prazo de validade deve utilizar o assunto 10849 – ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração de Prazo de Validade. Como sugestão para maior agilidade e facilidade na análise deste tipo de petição, pode ser preenchido e submetido juntamente aos demais documentos, opcionalmente, o Anexo III deste manual, disponível em versão DOC no sítio eletrônico da Anvisa. Além disso, é recomendável para esse assunto de petição:

- Enviar justificativas para quaisquer alterações de método analítico que tenham ocorrido desde a última submissão, incluindo um breve resumo de suas características e status da validação do novo método;



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

- Investigar e justificar qualquer desvio das especificações que tenha sido verificado, mesmo que tenha ocorrido apenas nas condições aceleradas de estudo;
- Apresentar estudo de estabilidade após diluição ou reconstituição, para produtos aplicáveis;
- Apresentar estudo de fotoestabilidade ou justificativa para sua ausência;
- Para arquivos que tenham sido atualizados desde a submissão anterior, enviar versão com alterações destacadas; e
- Nos casos em que houver múltiplas plantas fabris para IFA e para produto acabado, os arquivos enviados devem permitir facilmente a identificação das plantas fabris a que se referem.

As modificações não-substanciais não possuem um assunto de petição específico, devendo ser integradas à petição 10825 - ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental.



6. EMENDAS AO PROTOCOLO

As emendas, no contexto da RDC nº 09/2015, são definidas como quaisquer alterações realizadas no protocolo clínico, sejam elas substanciais ou não.

Todas as emendas devem ser apresentadas à Anvisa. As emendas substanciais devem ser protocolizadas quando de sua realização e sua implementação deve aguardar manifestação, enquanto as não-substanciais devem ser apresentadas como parte do relatório anual do ensaio clínico. Detalhes sobre os procedimentos para protocolização serão descritos a seguir.

As emendas substanciais podem ser protocolizadas a qualquer momento após a inclusão do primeiro protocolo clínico ao DDCM, inclusive antes da manifestação final da Anvisa.

Alterações substanciais são aquelas onde um ou mais dos seguintes critérios são atendidos:

- Alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos indivíduos;
- Alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico;

Conceitualmente, um ensaio clínico tem valor científico se:

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

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

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



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

1. Emendas Substanciais:

- a. Mudança do objetivo primário do protocolo clínico;
- b. Mudança nos desfechos primários;
- c. Uso de novo parâmetro para mensurar o desfecho primário;
- d. Remoção do Comitê Independente de Monitoramento de Dados inicialmente previsto para o estudo;
- e. Alteração no cálculo do tamanho amostral previsto para o estudo.

2. Emendas não-substanciais:

- a. Alteração, adição ou remoção de desfechos exploratórios;
- b. Proposta de prorrogação ou continuidade da pesquisa com os mesmos participantes recrutados, sem mudança no desenho, nos métodos e nos objetivos do projeto original. Havendo alguma destas modificações, deve ser submetido outro protocolo de pesquisa, e não uma emenda;
- c. Mudança na documentação usada pela equipe do estudo para captação e registro dos dados;
- d. Adição de monitoramento de segurança preventivo, não relacionado a quaisquer comunicados de segurança emitidos.
- e. Novos dados ou interpretação sobre dados farmacológicos ou toxicológicos, passíveis de impacto sobre a análise de risco;
- f. Mudança no critério estabelecido para término do protocolo, ainda que este já tenha terminado;
- g. Mudança nos critérios de inclusão e exclusão;
- h. Redução no número de visitas programadas;
- i. Mudança em procedimentos de diagnóstico ou monitoramentos médicos;
- j. Mudança no modo de administração do produto sob investigação;
- k. Mudança nos desfechos secundários ou exploratórios
- l. Pequenos esclarecimentos ao protocolo;
- m. Correção ortográfica;

O solicitante deve atualizar o Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico sempre que houver mudança nos dados ali contidos (e não apenas no momento de submissão dos relatórios anuais, por exemplo), pois estes dados refletem a publicidade dos ensaios clínicos no sítio eletrônico da Anvisa e serão utilizados para orientar inspeções em Boas Práticas Clínicas. A atualização desse formulário não depende de manifestação prévia da Agência, exceto quando houver:



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

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

Para esses casos, uma nova versão do CE será emitida.

3. Exemplos que não constituem emendas ao protocolo:

- a. Atualização de Brochura do Investigador. Esta deve ser peticionada como 10821 - ENSAIOS CLÍNICOS – Atualização de Brochura do Investigador, a menos que também substancie alteração no protocolo clínico. Neste caso, a alteração deve ser avaliada pelo Patrocinador e classificada como substancial ou não, e os procedimentos respectivos devem ser seguidos.
- b. Mudanças no formulário de submissão do DDCM ou nos documentos anexos. Estas devem ser peticionadas como 10822 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração do Formulário de Petição de DDCM.
- c. Mudanças no formulário de submissão do protocolo clínico. Estas devem ser peticionadas como 10823 - ENSAIOS CLÍNICOS – Alteração de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico.
 1. O solicitante deve atualizar o Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico sempre que houver mudança nos dados ali contidos, pois estes dados refletem a publicidade dos ensaios clínicos no sítio eletrônico da Anvisa e serão utilizados para orientar inspeções em Boas Práticas Clínicas. A atualização desse formulário não depende de manifestação prévia da Agência, exceto quando houver:
 - i. Alteração no título ou código do protocolo de ensaio clínico;
 - ii. Inclusão ou exclusão de produtos sob investigação a serem importados;
 - iii. Alteração nas condições de armazenamento e prazo de validade dos produtos sob investigação.

Para esses casos, uma nova versão do CE será emitida.

- d. Proposta de extensão do protocolo clínico na qual esteja prevista alteração de desenho, métodos ou objetivos. Para esse tipo de mudança, um novo protocolo clínico deve ser adicionado ao DDCM, não cabendo emenda à protocolo já submetido, conforme explicitado nos exemplos de emendas não-substanciais.
- e. Exclusão, cancelamento, suspensão ou reativação de protocolo de ensaio clínico.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

As emendas substanciais devem constituir petição secundária à petição primária que inseriu o protocolo clínico no DDCM do medicamento experimental. Como sugestão para maior agilidade e facilidade em submeter as emendas à análise, pode ser preenchido e submetido juntamente aos demais documentos, opcionalmente, o Anexo II deste manual, disponível em versão DOC no sítio eletrônico da Anvisa. O assunto específico de petição é 10824 - ENSAIOS CLÍNICOS – Emenda Substancial a Protocolo Clínico.

As emendas não-substanciais não possuem um assunto de petição específico, devendo integrar-se à petição 1391 – ENSAIOS CLÍNICOS – Relatório Anual de Acompanhamento de Protocolo de Ensaio Clínico com os mesmos documentos exigidos para as emendas substanciais.



7. SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS

- **Para o DDCM:**

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

Se o cancelamento se der a pedido da empresa, incluindo casos de cancelamento por motivos de segurança, deve ser utilizado o assunto de petição 10826 - ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de DDCM a pedido; se o cancelamento acontecer por transferência global de responsabilidade, o assunto de petição é 10827 – ENSAIOS CLÍNICOS - Transferência Global de Responsabilidade sobre DDCM. É importante lembrar que cancelamentos, nos termos da RDC nº 09/2015, são definitivos, não havendo possibilidade de reativação posterior, e que uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico a ele relacionado poderá ser continuado no país. No caso específico do cancelamento de DDCM a pedido, os requerimentos que devem ser apresentados para o plano de acompanhamento e para as medidas de minimização/mitigação de risco dos participantes dos ensaios clínicos já em andamento estão detalhados no Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaio Clínicos.

É importante lembrar que, para um DDCM, o cancelamento pode ocorrer a qualquer momento, mesmo que este ainda não tenha sido avaliado.

Para as suspensões, o assunto a ser utilizado é 10828 - ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de DDCM. Por definição, estas têm um caráter temporário, podendo ser revertidas com o assunto de petição 10829 - ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de DDCM suspenso. A reativação depende de aprovação prévia da Anvisa.

- **Para um Ensaio Clínico:**

Tal qual o DDCM, um ensaio clínico individual também pode ser cancelado ou suspenso. Essas situações possuem assuntos de petição próprios e não devem constituir nenhuma das petições de emendas mencionadas anteriormente. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deverá notificar a Anvisa no prazo máximo de 15 dias corridos, exceto nos casos de suspensão temporária como medida imediata de segurança, quando o prazo é de 7 dias corridos a contar da data de suspensão. Além disso, cancelamentos, nos termos da RDC nº 09/2015, são definitivos, não havendo possibilidade de reativação posterior.



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

É importante lembrar que o cancelamento se aplica apenas a protocolos de ensaios clínicos que já foram iniciados pelo patrocinador. Se o protocolo estiver previsto no DDCM, mas ainda não tiver sido iniciado, deve ser feita a exclusão do protocolo, conforme disposto na seção anterior.

Se o cancelamento se der a pedido da empresa, incluindo casos de cancelamento por motivos de segurança, deve ser utilizado o assunto de petição 10767 – ENSAIOS CLÍNICOS – Cancelamento de Protocolo de Ensaio Clínico a pedido; se o cancelamento acontecer por transferência global de responsabilidade, o assunto de petição é 10053 - ENSAIOS CLÍNICOS – Transferência Global de Responsabilidade sobre Protocolo de Ensaio Clínico. No caso específico do cancelamento a pedido, os requerimentos que devem ser apresentados para o plano de acompanhamento e para as medidas de minimização/mitigação de risco dos participantes do ensaio clínico estão detalhados no Manual para Notificação de Eventos Adversos e Monitoramento de Segurança em Ensaio Clínicos.

Para as suspensões, o assunto a ser utilizado é 10830 - ENSAIOS CLÍNICOS – Suspensão temporária de Protocolo de Ensaio Clínico. Por definição, estas têm um caráter temporário, podendo ser revertidas com o assunto de petição 10831 - ENSAIOS CLÍNICOS – Reativação de Protocolo de Ensaio Clínico suspenso. A reativação depende de aprovação prévia da Anvisa.



8. GLOSSÁRIO

I - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) – compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto;

II - Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico - compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;

III - Emenda ao protocolo de ensaio clínico - qualquer proposta de modificação em um protocolo de ensaio clínico original, apresentada sempre com a justificativa que a motivou, podendo tal emenda ser substancial ou não;

IV - Ensaio clínico - pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

V - Medicamento experimental - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro;

VI - 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, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;

VII - Placebo – formulação sem efeito farmacológico, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou de ser comparador;

VIII - Produto sob investigação - medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico;

IX - Protocolo de Ensaio Clínico - documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do ensaio. Provê também o contexto e a fundamentação do ensaio clínico;



9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 09, de 20 de Fevereiro de 2015, publicada no D.O.U. de 03 de Março de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de Março de 2015.
2. EUROPEAN COMMISSION. Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1). Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_en.pdf. Acesso em 20 de novembro de 2014.
3. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. IND Application Reporting: Protocol Amendments. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm362503.htm>. Acesso em 19 de novembro de 2014.
4. HEALTH CANADA. Guidance Document For Clinical Trial Sponsors: Clinical Trial Applications. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdcta_ctddec-eng.php. Acesso em 21 de novembro de 2014.



10. ANEXOS

Os anexos desse manual também estão disponíveis em formato DOC no Portal Eletrônico da Anvisa > Medicamentos > Pesquisa Clínica > Formulários.

ANEXO I

FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA MODIFICAÇÃO SUBSTANCIAL DO DOSSIÊ DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTO (DDCM)



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
 Pesquisa Clínica
 Formulário de Petição para Modificação Substancial do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM)

Identificação do Documento

(Para uso do órgão receptor)

1	Número do Processo do DDCM	2	Expediente (Dia / Mês / Ano) / /
<i>Dados de Empresa</i>			
3	Solicitante	4	Número de Autorização/Cadastro
5	Fabricante	6	Número de Autorização/Cadastro
<i>Dados do DDCM</i>			
7	Tipo de Modificação: a) Inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento? b) Exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s)? c) Alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do produto sob investigação? a. Se sim, vide item 9. d) Modificação oriunda de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias?	a) () Sim () Não b) () Sim () Não c) () Sim () Não d) () Sim () Não	
8	Razões para Modificação Substancial: a) Mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo? b) Mudanças relacionadas ao controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento experimental? c) Mudanças relacionadas ao controle de qualidade de excipiente? d) Mudanças de descrição e composição do medicamento experimental?	a) () Sim () Não b) () Sim () Não c) () Sim () Não d) () Sim () Não e) () Sim () Não	



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> e) Mudanças relacionadas ao local de fabricação do medicamento experimental? f) Mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento experimental? g) Mudanças relacionadas ao equipamento de produção do medicamento experimental? h) Mudanças relacionadas ao tamanho do lote do medicamento experimental? i) Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento experimental? j) Inclusão de nova apresentação? k) Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do medicamento experimental? l) Inclusão de nova concentração? m) Inclusão de nova forma farmacêutica? n) Mudanças relacionadas à posologia? o) Ampliação de uso? p) Inclusão de nova via de administração? q) Inclusão de nova indicação terapêutica? r) Exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto? s) Inclusão de placebo não anteriormente previsto no DDCM t) Outras modificações? <ul style="list-style-type: none"> a. Se sim, especificar: | <ul style="list-style-type: none"> f) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não g) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não h) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não i) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não j) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não k) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não l) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não m) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não n) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não o) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não p) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não q) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não r) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
 s) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não t) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
|---|--|



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

ANEXO II FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA EMENDA SUBSTANCIAL A PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
 Pesquisa Clínica
 Formulário de Petição para Emenda Substancial a Protocolo de Ensaio
 Clínico

Identificação do Documento

(Para uso do órgão receptor)

1	Número do Processo do Dossiê Específico do Ensaio Clínico	2	Expediente (Dia / Mês / Ano) / /
<i>Dados de Empresa</i>			
3	Solicitante	4	Número de Autorização/Cadastro
5	Fabricante	6	Número de Autorização/Cadastro
<i>Dados do Protocolo Clínico</i>			
7	Assunto da Petição (códigos e descrição)	8	Fato Gerador (datavisa)
9	Título e Código do Protocolo de Ensaio Clínico	10	Nº do Protocolo (Versão e data)
11		Fase do Ensaio	
I () II () III () IV ()			
12	Tipo de Emenda Substancial a) Alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes? b) Alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico?	a) () Sim () Não b) () Sim () Não	
13	Razões para Emenda Substancial: a) Mudança do objetivo primário do protocolo clínico; b) Mudança nos desfechos primários; c) Uso de novo parâmetro para mensurar o desfecho primário; d) Remoção do Comitê Independente de Monitoramento de Dados inicialmente previsto para o estudo; e) Alteração no cálculo do tamanho amostral previsto para o estudo f) Outras modificações? a. Se sim, especificar:	a) () Sim () Não b) () Sim () Não c) () Sim () Não d) () Sim () Não e) () Sim () Não f) () Sim () Não	

ANEXO III
MODELO PARA ENVIO DE INFORMAÇÕES ATUALIZADAS DE ESTABILIDADE
ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO (30°C ± 2°C / 75 UR ± 5% UR)

Produto:
 Princípio ativo:
 Nome e Endereço do Fabricante do IFA:
 Nome e Endereço do Fabricante do Produto Acabado:
 Embalagem primária:
 Forma farmacêutica:
 Data de Fabricação:
 Quantidade de amostras analisadas por período:

Data de Início do Estudo:
 Data de Término do Estudo:
 Lote:
 Lote do IFA:
 Tamanho dos lotes (IFA e Produto Acabado):
 Dosagem:
 Destinação do lote:
 Posição da Embalagem:

Teste	Especificação	Método	Inicial (t0)	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
		*	**	**	**	**	**	**	**	

* Informar também se é farmacopeico ou não

** Devem ser apresentadas justificativas para quaisquer métodos que não serão ou não foram executados em todos os tempos de análise.



11. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES

Versão	Alterações realizadas	Explicação e Justificativa
1ª Edição	---	
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão do título 6. Histórico de Alterações (Página 15) 	<ul style="list-style-type: none"> Inserção de tabela comparativa das redações entre versões para um acompanhamento mais transparente das atualizações realizadas.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Modificações ao DDCM <ul style="list-style-type: none"> 2. Modificações não-substanciais. <ul style="list-style-type: none"> a. Atualização do Formulário de Petição de DDCM. (Página 4) 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusão do exemplo "a", uma vez que a atualização de formulário é uma petição secundária com assunto próprio, não devendo ser integrada ao relatório anual na situação de modificação não-substancial.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Modificações ao DDCM <ul style="list-style-type: none"> 2. Modificações não-substanciais. <ul style="list-style-type: none"> b. Atualização do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental. (Página 4) 	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão da "Atualização do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental" como exemplo de modificação não-substancial. A atualização do plano somente é requerida quando do peticionamento de modificações substanciais, mas deve ser possível sua atualização a critério do patrocinador.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Modificações ao DDCM <ul style="list-style-type: none"> 2. Modificações não-substanciais. <ul style="list-style-type: none"> e. Atualização de bula do medicamento comparador. (Página 4) 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusão, para maior clareza, do exemplo "c" após recebimento de contribuição, considerando que a atualização de bula do medicamento comparador não é um item abrangido pela RDC nº 09/2015.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Modificações ao DDCM 	<ul style="list-style-type: none"> Em consonância com a primeira alteração, foi retirado o trecho que



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<ul style="list-style-type: none"> ○ O solicitante deve atualizar os formulários sempre que houver mudança nos dados ali contidos (e não apenas no momento de submissão dos relatórios anuais, por exemplo), pois estes dados refletem a publicidade dos ensaios clínicos no sítio eletrônico da Anvisa e serão utilizados para orientar inspeções em Boas Práticas Clínicas. A atualização desse formulário não depende de manifestação prévia da Agência. (Página 5) 	<p>fazia menção à possibilidade do envio de formulário atualizado na situação de modificação não-substancial, pois a atualização de formulário é uma petição secundária com assunto próprio.</p>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Emendas ao Protocolo <ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Emendas não-substanciais. <ul style="list-style-type: none"> ▪ e. Mudança na documentação usada pela equipe do estudo para captação e registro dos dados. (Página 9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão do exemplo "c" após recebimento de contribuições relatando que o tipo de mudança destacada não consta do protocolo clínico. Para todos os fins, qualquer mudança na documentação ou mídia utilizada durante o protocolo poderá ser verificada no momento de uma inspeção em BPC.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Emendas ao Protocolo <ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Emendas não-substanciais. <ul style="list-style-type: none"> ▪ g. Atualização de Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico. (Página 9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão do exemplo "g", uma vez que a atualização de formulário é uma petição secundária com assunto próprio, não devendo ser integrada ao relatório anual na situação de emenda não-substancial.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Emendas ao Protocolo <ul style="list-style-type: none"> ○ O solicitante deve atualizar o Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico sempre que houver 	<ul style="list-style-type: none"> • Excluído o trecho que fazia menção à possibilidade do envio de formulário atualizado na situação de modificação não-



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

	<p>mudança nos dados ali contidos (e não apenas no momento de submissão dos relatórios anuais, por exemplo), pois estes dados refletem a publicidade dos ensaios clínicos no sítio eletrônico da Anvisa e serão utilizados para orientar inspeções em Boas Práticas Clínicas. A atualização desse formulário não depende de manifestação prévia da Agência,</p> <p>exceto quando houver:</p> <ol style="list-style-type: none"> Alteração no título ou código do protocolo de ensaio clínico; Inclusão ou exclusão de produtos sob investigação a serem importados Alteração nas condições de armazenamento e prazo de validade dos produtos sob investigação. <p>Para esses casos, uma nova versão do CE será emitida. (Página 10)</p>	<p>substancial, pois a atualização de formulário é uma petição secundária com assunto próprio. O parágrafo em sua integridade foi movido para constituir subitem do exemplo "c" do item "3. Exemplos que não constituem emendas ao protocolo" para melhor adequação e clareza.</p>
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Alterado o nome do assunto de petição para: 10827 – ENSAIOS CLÍNICOS – Transferência Global de Responsabilidade sobre DDCM (página 14). 	<ul style="list-style-type: none"> Alteração do nome do assunto de petição.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Alterado o nome do assunto de petição para: 10053 – ENSAIOS CLÍNICOS – Transferência Global de Responsabilidade sobre Protocolo de Ensaio Clínico (página 15). 	<ul style="list-style-type: none"> Alteração do nome do assunto de petição.
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> Título do item 1 do Formulário contido nos anexos I e II Exclusão do item 7 do Formulário contido nos anexos I e II 	<ul style="list-style-type: none"> Como a requisição do número de processo já é feita no cabeçalho, o campo nº 7 foi removido para evitar redundâncias e o título do



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

		campo 1 foi clarificado para cada formulário
2ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Adicionado Anexo III, "Modelo para envio de informações atualizadas de estabilidade" • Modificações ao DDCM: <ul style="list-style-type: none"> ○ "A alteração de prazo de validade deve utilizar o assunto 10849 – ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração de Prazo de Validade. Como sugestão para maior agilidade e facilidade na análise deste tipo de petição, pode ser preenchido e submetido juntamente aos demais documentos, opcionalmente, o Anexo III deste manual" 	<ul style="list-style-type: none"> • Foi criado um modelo para envio de informações de estabilidade, na tentativa de harmonizar as informações recebidas e otimizar a análise por parte dos técnicos
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Modificações ao DDCM <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Modificações Substanciais <ul style="list-style-type: none"> ▪ Novo item “q”: Inclusão de placebo não anteriormente previsto no DDCM; 	<ul style="list-style-type: none"> • Foi inserido um novo item referente exclusivamente ao placebo para ser um contraponto ao novo subitem “c”, item 2. Modificações Não-substanciais. Os anexos do Manual foram atualizados para refletir essa alteração.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Modificações ao DDCM <ul style="list-style-type: none"> ○ 2. Modificações não-substanciais <ul style="list-style-type: none"> ▪ Novo item “c”: Quaisquer alterações em placebos já previstos anteriormente no DDCM; 	<ul style="list-style-type: none"> • Com base em uma análise de risco realizada pela COPEC, optou-se por exemplificar explicitamente que modificações referentes a placebos já previstos anteriormente não são mais consideradas substanciais. Um contraponto foi adicionado ao item 1 da mesma seção para excetuar dessa situação a inclusão de placebos que não constavam quando da análise inicial. Os anexos do Manual



Manual para Submissão de Modificações, Emendas, Suspensões e Cancelamentos

		foram atualizados para refletir essa alteração.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Emendas ao Protocolo <ul style="list-style-type: none"> ◦ Emendas Substanciais – transposição dos seguintes exemplos para constarem agora como exemplo de emendas NÃO substanciais: d. Novos dados ou interpretação sobre dados farmacológicos ou toxicológicos, passíveis de impacto sobre a análise de risco; e. Mudança no critério estabelecido para término do protocolo, ainda que este já tenha terminado; f. Adição de braços experimentais ou grupo placebo; g. Mudança nos critérios de inclusão e exclusão; h. Redução no número de visitas programadas; i. Mudança em procedimentos de diagnóstico ou monitoramentos médicos; j. Mudança no produto sob investigação; k. Mudança na dosagem do produto sob investigação; l. Mudança no modo de administração do produto sob investigação; m. Mudança no desenho do protocolo clínico; n. Mudança nos desfechos secundários ou exploratórios • Atualização de Formulário de Apresentação do Ensaio Clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Com base em uma análise de risco realizada pela COPEC, optou-se por relacionar esses itens como exemplos de emendas NÃO substanciais a partir da 3ª edição. Os anexos do Manual foram atualizados para refletir essa alteração.
3ª Edição	<ul style="list-style-type: none"> • Emendas ao Protocolo • Dessa forma, exemplos de alteração de valor científico são a mudança de um comparador placebo para um comparador ativo, a inserção de braços experimentais adicionais ou alterações no plano de análise estatística. 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerando os novos exemplos da lista de modificações substanciais, a remoção desse parágrafo foi necessária para alinhar o texto com a lista de exemplos.